



IQWiG-Berichte – Nr. 1332

**Pembrolizumab
(Endometriumkarzinom) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A21-164
Version: 1.0
Stand: 13.04.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Pembrolizumab (Endometriumkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.12.2021

Interne Auftragsnummer

A21-164

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Günter Emons, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsmedizin Göttingen

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

- Wibeke Wothge
- Lars Beckmann
- Tatjana Hermanns
- Stefan Kobza
- Prateek Mishra
- Volker Vervölgyi
- Katharina Wölke
- Pamela Wronski

Schlagwörter

Pembrolizumab, Lenvatinib, Endometriumtumoren, Nutzenbewertung, NCT03517449

Keywords

Pembrolizumab, Lenvatinib, Endometrial Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03517449

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	13
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	14
2.3.1 Eingeschlossene Studien	15
2.3.2 Studiencharakteristika	15
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	32
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	32
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	34
2.4.3 Ergebnisse	36
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	49
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	50
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	50
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	58
3 Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie.....	61
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	61
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	61
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	61
3.1.3 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	61
3.1.4 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	67
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	67
3.2.1 Behandlungsdauer	68
3.2.2 Verbrauch	69
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	69

3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	69
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	70
3.2.6	Versorgungsanteile	71
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	72
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	72
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	72
4.3	Anzahl der Patientinnen in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	73
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	74
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	76
5	Literatur	78
Anhang A	Suchstrategien.....	83
Anhang B	Kaplan-Meier-Kurven	84
Anhang C	Verlaufskurve für die mittlere Änderung im Vergleich zu Studienbeginn für den Endpunkt Haarausfall (EORTC QLQ-EN24)	95
Anhang D	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	96
Anhang E	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	110

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Lenvatinib.....	3
Tabelle 3: Pembrolizumab + Lenvatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	12
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Lenvatinib.....	13
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel	15
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel	16
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel	18
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel	23
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel.....	24
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel	27
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel	29
Tabelle 12: Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel.....	31
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel	33
Tabelle 14: Erhebungszeitpunkte und Zuordnung in statistischer Analyse	34
Tabelle 15: Endpunkübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel.....	35
Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel	38

Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel	41
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel .	51
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel	58
Tabelle 20: Pembrolizumab + Lenvatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	60
Tabelle 21: Pembrolizumab + Lenvatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	72
Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	73
Tabelle 23: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr	74
Tabelle 24: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel	97
Tabelle 25: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel	102
Tabelle 26: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel	103
Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel	105

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.....	62
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 775 / 309	84
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUEs aus der Studie KEYNOTE 775 / 309	85
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere UEs aus der Studie KEYNOTE 775 / 309	85
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Abbruch wegen UEs aus der Studie KEYNOTE 775 / 309	86
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt immunvermittelte SUEs aus der Studie KEYNOTE 775 / 309	86
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs aus der Studie KEYNOTE 775 / 309	87
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Hypertonie (PT, schwere UEs) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309	87
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Kopfschmerz (PT, UEs) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309	88
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Alopezie (PT, UEs) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309	88
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Harnwegsinfektion (PT, SUEs) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309	89
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (SOC, schwere UEs) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309	89
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309	90
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309	90
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Lipase erhöht (PT, schwere UEs) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309	91
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gewicht erniedrigt (PT, schwere UEs) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309	91
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309	92
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC, schwere UEs) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309 ..	92
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Proteinurie (PT, schwere UEs) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309	93

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309	93
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom (PT, schwere UEs) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309 ..	94
Abbildung 22: Verlaufskurve für die mittlere Änderung im Vergleich zu Studienbeginn für den Endpunkt Haarausfall des EORTC-QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 / 309	95

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EORTC QLQ-EN24	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Modul 24
EPAR	European public assessment report
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
ESP	European Society of Pathology
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
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)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
MD	Mittelwertdifferenz
MMR	Mismatch Reparatur
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MSI-H	hohe Mikrosatelliteninstabilität
PD-1	Programmed-Death-1
PD-L1	Programmed-Death-Ligand-1
pMMR	Mismatch-Reparatur-Profizienz
PRO	Patient-reported Outcome (patientenberichteter Endpunkt)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response-Evaluation-Criteria-In-Solid-Tumors
RKI	Robert Koch-Institut

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VEGFR	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.12.2021 übermittelt.

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 erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

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 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.

1.2 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).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	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)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). 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 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.12.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib (im Folgenden als Pembrolizumab + Lenvatinib bezeichnet) im Vergleich mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht 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 Pembrolizumab + Lenvatinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: Endokrine Therapie (Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat); systemische Chemotherapie, die auch eine platinbasierte Re-Therapie sein kann (Cisplatin [Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin], Doxorubicin [Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin], Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, Paclitaxel [Monotherapie]), sowie BSC allein. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der G-BA hat am 07.12.2021, wenige Tage vor Eingang des Dossiers am 10.12.2021, die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß der Darstellung in Tabelle 2 angepasst. Durch die Anpassung wurde Paclitaxel als Monotherapie in den Hinweisen als zusätzliche Behandlungsoption ergänzt (siehe Tabelle 2). Die vorliegende Nutzenbewertung wird gemäß der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie insofern, als er eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie benennt, diese jedoch auf Basis der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund des hohen therapeutischen Stellenwerts auf die Behandlungsoption Doxorubicin einschränkt. Dies bleibt ohne Konsequenz für die Identifikation relevanter Studien, da der pU seine Informationsbeschaffung nicht auf bestimmte Behandlungsoptionen einschränkt und durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools neben der vom pU vorgelegten Studie KEYNOTE 775 / 309 keine weitere relevante Studie identifiziert wurde.

Der pU beschreibt allerdings, dass auch die Paclitaxel-Monotherapie (keine Option der ursprünglich durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie) eine bedeutende Therapieoption im Anwendungsgebiet sei, eine endokrine Therapie und eine platinbasierte Re-Therapie hingegen nur eine untergeordnete Bedeutung hätten. Im Folgenden weist der pU auf das Nutzenbewertungsverfahren zu Dostarlimab hin, aus dem die Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Tabelle 2 resultiert ist. Die Aufnahme der Paclitaxel-Monotherapie als Behandlungsoption führe dazu, dass die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 775 / 309 für die Nutzenbewertung relevant sei und nicht nur die Teilpopulation der Patientinnen, für die vor Randomisierung von der Prüffärztin bzw. vom Prüfarzt eine Therapie mit Doxorubicin ausgewählt wurde. Aufgrund der Kurzfristigkeit der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sei eine Anpassung des Dossiers jedoch nicht mehr möglich gewesen, die Ergebnisse der Gesamtpopulation seien jedoch in Anhang 4G dargestellt.

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.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Studie KEYNOTE 775 / 309 herangezogen. In der Studie wurde Pembrolizumab + Lenvatinib mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel verglichen. Für die Nutzenbewertung ist daher die Gesamtpopulation der Studie relevant.

In die Studie KEYNOTE 775 / 309 wurden erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom und einer Krankheitsprogression nach einer vorherigen systemischen, platinbasierten Chemotherapie eingeschlossen. Vom zugelassenen Anwendungsgebiet sind allerdings auch Patientinnen umfasst, die eine Krankheitsprogression während einer vorherigen platinbasierten Therapie hatten. Die Patientinnen mussten zum Studieneintritt in einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 sein und eine adäquate Organfunktion aufweisen. Insgesamt wurden 827 Patientinnen eingeschlossen. Vor der Randomisierung wurde durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt anhand nicht näher beschriebener Kriterien festgelegt, mit welcher der beiden Optionen (Doxorubicin oder Paclitaxel) einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe die jeweilige Patientin im Fall der

Randomisierung in den Vergleichsarm behandelt werden sollte. Die Patientinnen wurden daraufhin im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab + Lenvatinib (N = 411) oder einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 416, davon N = 307 Doxorubicin und N = 109 Paclitaxel) zugeteilt.

Die Behandlung mit Pembrolizumab und Lenvatinib im Interventionsarm sowie die Behandlung mit Doxorubicin im Vergleichsarm erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformationen.

Paclitaxel ist im Anwendungsgebiet nicht zugelassen. In der Studie KEYNOTE 775 / 309 wurde Paclitaxel im 28-Tage-Zyklus an Tag 1, 8, 15 in einer Dosierung von 80 mg/m² Körperoberfläche (KOF) mit einer darauffolgenden Pause an Tag 22 verabreicht. In der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom finden sich keine Angaben zur Dosierung von Paclitaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet. In der europäischen Leitlinie der European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) und der European Society of Pathology (ESP) wird eine wöchentliche Gabe von Paclitaxel in der Zweitlinie, allerdings ohne Angabe zu einer Dosierung, bei rezidivierender Erkrankung beschrieben. Es besteht daher eine Unsicherheit, inwieweit die in der Studie eingesetzte Dosierung von Paclitaxel, die eine Pause an Tag 22 eines 28-Tage-Zyklus vorsieht, die Versorgungsrealität in Deutschland abbildet.

Ko-primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 775 / 309 waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel in der Studie KEYNOTE 775 / 309 wird als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Für die eingeschlossenen Patientinnen stellen neben Doxorubicin und Paclitaxel andere der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Behandlungsoptionen (Hormontherapien, platinhaltige Re-Therapien sowie eine Best supportive Care [BSC]) eher nachrangige Optionen dar. Die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 775 / 309 ist demnach für die Nutzenbewertung relevant. Jedoch erlaubt die Studie lediglich Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib für Patientinnen, für die Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt. Für Patientinnen, für die eine andere Behandlungsoption als Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, können anhand der Studie KEYNOTE 775 / 309 keine Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE 775 / 309 als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse des

Endpunkts Gesamtüberleben ebenfalls als niedrig und für die Ergebnisse aller anderen patientenrelevanten Endpunkte, für die verwertbare Daten vorliegen, als hoch eingestuft.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel.

Morbidität

Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 [EORTC QLQ-C30] und European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Modul 24 [EORTC QLQ-EN24])

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 erfasst. Es werden jeweils die Auswertungen mit einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) betrachtet.

Schmerzen, Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), gastrointestinale Symptome, Rücken- und Beckenschmerzen (EORTC QLQ-EN24)

Für die Skalen Schmerzen und Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30, sowie die Skalen gastrointestinale Symptome sowie Rücken- und Beckenschmerzen des EORTC QLQ-EN24 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung (EORTC QLQ-C30), urologische Symptome (EORTC QLQ-EN24)

Für die Skalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen und Verstopfung des EORTC QLQ-C30, sowie für die Skala urologische Symptome des EORTC QLQ-EN24 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil vom Pembrolizumab + Lenvatinib. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Appetitverlust (EORTC QLQ-C30), muskulärer Schmerz (EORTC QLQ-EN24)

Für die Skalen Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 und muskulärer Schmerz des EORTC QLQ-EN24 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Lenvatinib. Das 95 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Dyspnoe (EORTC QLQ-C30) Lymphödem, Kribbel-/Taubheitsgefühl, Geschmacksveränderung (EORTC QLQ-EN24)

Für die Skala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30, sowie die Skalen Lymphödem, Kribbel-/Taubheitsgefühl und Geschmacksveränderung des EORTC QLQ-EN24 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil vom Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. Das 95 %-KI der SMD liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel.

Diarrhö (EORTC QLQ-C30)

Für die Skala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. Das 95 %-KI der SMD liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel.

Sexuelle/vaginale Probleme (EORTC QLQ-EN24)

Für die Skala sexuelle/vaginale Probleme des EORTC QLQ-EN24 liegen keine verwertbaren Daten vor, da nur 18,4 % der Patientinnen in die Auswertung eingingen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Haarausfall (EORTC QLQ-EN24)

Für die Skala Haarausfall des EORTC QLQ-EN24 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil vom Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. Das 95 %-KI der SMD liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Die Betrachtung der Verlaufskurven für die mittlere Änderung

im Vergleich zu Studienbeginn für den Endpunkt Haarausfall zeigt eine unmittelbare Zunahme der Symptomatik in der Vergleichsgruppenkurve und einen fast konstanten Verlauf der Interventionsgruppenkurve. Gekoppelt mit der Größe des beobachteten Effekts und des zugehörigen 95 %-KI ergibt sich für die Skala Haarausfall ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel.

Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala [VAS])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der VAS des EQ-5D, werden die MMRM-Auswertungen betrachtet. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Lenvatinib. Das 95 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24

Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 erfasst. Es werden jeweils die MMRM-Auswertungen betrachtet.

Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, (EORTC QLQ-C30), sexuelles Interesse, sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-EN24)

Für die Skalen globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, und kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30, sowie die Skalen sexuelles Interesse und sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-EN24 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Emotionale Funktion, soziale Funktion (EORTC QLQ-C30)

Für die Skalen emotionale Funktion und soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Lenvatinib. Das 95 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Sexueller Genuss (EORTC QLQ-EN24)

Für die Skala sexueller Genuss des EORTC QLQ-EN24 liegen keine verwertbaren Daten vor, da nur 18,2 % der Patientinnen in die Auswertung eingingen. Daraus ergibt sich kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Negatives Körperbild (EORTC QLQ-EN24)

Für die Skala negatives Körperbild zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil vom Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. Das 95 %-KI der SMD liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Immunvermittelte SUEs und schwere UEs, Hypertonie (schwere UEs)

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und schwere UEs sowie Hypertonie (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. Die Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven der Endpunkte immunvermittelte SUEs und schwere UEs sowie Hypertonie (schwere UEs) zeigt eine unmittelbare Abnahme der Interventionsgruppenkurve und einen fast ereignisfreien, konstanten Verlauf der Vergleichsgruppenkurve. Gekoppelt mit der Größe des beobachteten Effekts und des zugehörigen 95 %-KI ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel.

Blutungen

Für den Endpunkt Blutungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Kardiotoxizität (schwere UEs)

Für den Endpunkt Kardiotoxizität (schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Kopfschmerzen (UEs), Harnwegsinfektion (SUEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs), Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs), Lipase erhöht (schwere UEs), Gewicht erniedrigt (schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (schwere UEs), Proteinurie (schwere UEs), Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (schwere UEs)

Für die Endpunkte Kopfschmerzen (UEs), Harnwegsinfektion (SUEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs), Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs), Lipase erhöht (schwere UEs), Gewicht erniedrigt (schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (schwere UEs), Proteinurie (schwere UEs) und Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel.

Alopezie (UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)

Für die Endpunkte Alopezie (UEs) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. Die Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven der Endpunkte Alopezie (UEs) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) zeigt eine unmittelbare Abnahme der Vergleichsgruppenkurve und einen fast ereignisfreien, konstanten Verlauf der Interventionsgruppenkurve. Gekoppelt mit der Größe des beobachteten Effekts und des zugehörigen 95 %-KI ergibt sich ein jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte, mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunkts oder eines Hinweises und von unterschiedlichem Ausmaß.

Maßgeblich für die Ableitung des Zusatznutzens ist der Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Gesamtüberleben.

Für die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität überwiegen die positiven Effekte von Pembrolizumab + Lenvatinib. In der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen gibt es für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) zudem einen Hinweis auf einen geringeren Schaden von erheblichem Ausmaß.

Demgegenüber stehen negative Effekte insbesondere der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen, darunter Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von beträchtlichem Ausmaß für den Endpunkt SUEs und mehrere spezifische UEs sowie Hinweise auf einen höheren Schaden von erheblichem Ausmaß für die Endpunkte immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs und Hypertonie (schwere UEs). Die beobachteten Effekte für die Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Nebenwirkungen beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Beobachtungszeitraum bis zum Behandlungsende (zuzüglich 4 Zykluslängen bzw. 30 Tage oder 120 Tage).

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt, und für die Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Patientinnen, für die eine andere Behandlungsoption als Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Lenvatinib.

Tabelle 3: Pembrolizumab + Lenvatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b	Patientinnen, für die Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^c
		Patientinnen, für die eine andere Behandlungsoption als Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt: Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: Endokrine Therapie (Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat); systemische Chemotherapie, die auch eine platinbasierte Re-Therapie sein kann (Cisplatin [Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin], Doxorubicin [Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin], Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, Paclitaxel [Monotherapie]), sowie BSC allein. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>c. In die Studie KEYNOTE 775 / 309 wurden nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 sowie mit einer Krankheitsprogression nach einer vorherigen platinbasierten Therapie eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 sowie auf Patientinnen mit einer Krankheitsprogression während einer vorherigen platinbasierten Therapie übertragen werden können.</p> <p>BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib (im Folgenden als Pembrolizumab + Lenvatinib bezeichnet) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht 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 Pembrolizumab + Lenvatinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: Endokrine Therapie (Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat); systemische Chemotherapie, die auch eine platinbasierte Re-Therapie sein kann (Cisplatin [Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin], Doxorubicin [Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin], Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, Paclitaxel [Monotherapie]), sowie BSC allein. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der G-BA hat am 07.12.2021, wenige Tage vor Eingang des Dossiers am 10.12.2021, die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß der Darstellung in Tabelle 4 angepasst [3]. Durch die Anpassung wurde Paclitaxel als Monotherapie in den Hinweisen als zusätzliche Behandlungsoption ergänzt (siehe Tabelle 4). Die vorliegende Nutzenbewertung wird gemäß der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie insofern, als er eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie benennt, diese jedoch auf Basis der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund des hohen therapeutischen Stellenwerts auf die Behandlungsoption Doxorubicin einschränkt. Dies bleibt ohne Konsequenz für die Identifikation relevanter Studien, da der pU seine Informationsbeschaffung nicht auf bestimmte Behandlungsoptionen einschränkt und durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools (siehe Abschnitt 2.3.1) neben der vom pU vorgelegten Studie KEYNOTE 775 / 309 keine weitere relevante Studie identifiziert wurde.

Der pU beschreibt allerdings, dass auch die Paclitaxel-Monotherapie (keine Option der ursprünglich durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie) eine bedeutende Therapieoption im Anwendungsgebiet sei, eine endokrine Therapie und eine platinbasierte Re-Therapie hingegen nur eine untergeordnete Bedeutung hätten. Im Folgenden weist der pU auf das Nutzenbewertungsverfahren zu Dostarlimab hin [4], aus dem die Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Tabelle 4 resultiert ist. Die Aufnahme der Paclitaxel-Monotherapie als Behandlungsoption führe dazu, dass die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 775 / 309 für die Nutzenbewertung relevant sei und nicht nur die Teilpopulation der Patientinnen, für die vor Randomisierung von der Prüferärztin bzw. vom Prüferarzt eine Therapie mit Doxorubicin ausgewählt wurde. Aufgrund der Kurzfristigkeit der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sei eine Anpassung des Dossiers jedoch nicht mehr möglich gewesen, die Ergebnisse der Gesamtpopulation seien jedoch in Anhang 4G dargestellt.

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.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab + Lenvatinib (Stand zum 01.10.2021)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab + Lenvatinib (letzte Suche am 01.10.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pembrolizumab + Lenvatinib (letzte Suche am 01.10.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pembrolizumab + Lenvatinib (letzte Suche am 01.10.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Lenvatinib (letzte Suche am 20.01.2022), Suchstrategien siehe Anhang A

Mit der Suche zu Lenvatinib ist die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools zur Kombinationstherapie Pembrolizumab + Lenvatinib abgedeckt. Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
KEYNOTE 775 / 309	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6,7]	ja [8-10]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war.</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.</p> <p>c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Für die Nutzenbewertung wird die Studie KEYNOTE 775 / 309 herangezogen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. In der Studie KEYNOTE 775 / 309 wurde Pembrolizumab + Lenvatinib mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel verglichen. Für die Nutzenbewertung ist daher die Gesamtpopulation der Studie relevant (siehe Abschnitt 2.3.2).

Der pU weist ebenfalls darauf hin, dass durch die Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 775 / 309 für die Nutzenbewertung relevant sei und nicht nur die Teilpopulation der Patientinnen, für die vor Randomisierung von der Prüffärztin bzw. vom Prüfarzt eine Therapie mit Doxorubicin ausgewählt wurde, welche er ausgehend von der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ohne die Paclitaxel-Monotherapie als Behandlungsoption) im Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens heranzieht. Aufgrund der Kurzfristigkeit der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sei eine Anpassung des Dossiers jedoch nicht mehr möglich gewesen, die Ergebnisse der Gesamtpopulation seien jedoch in Anhang 4G dargestellt.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
KEYNOTE 775 / 309	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen (≥ 18 Jahre) mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom und <ul style="list-style-type: none"> ▪ einer Krankheitsprogression nach einer vorherigen systemischen, platinbasierten Chemotherapie^b ▪ maximal 1 vorherige systemische Chemotherapie (außer adjuvant oder neoadjuvant)^c ▪ ECOG-PS 0 oder 1 	Pembrolizumab + Lenvatinib (N = 411) Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (N = 416)	Screening: 28 Tage Behandlung: bis zur bestätigten Krankheits- progression ^d , inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einwilligungserklärung, oder bis Abschluss einer maximal 24-monatigen Therapie mit Pembrolizumab ^e oder einer kumulativen lebenslangen Dosis von 500 mg/m ² Doxorubicin Beobachtung ^f : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung, Lost to Follow-up oder Studienende	167 Zentren in Argentinien, Australien, Brasilien, Deutschland Frankreich, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Korea, Mexiko, Neuseeland, Polen, Russische Föderation, Spanien, Taiwan, Türkei, USA und Vereinigtes Königreich 06/2018–laufend Datenschnitt: 26.10.2020 ^g	primär: Gesamtüberleben, PFS sekundär: Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Patientinnen durften dabei insgesamt maximal 2 vorherige platinbasierte Chemotherapien erhalten haben, solange 1 davon neoadjuvant oder adjuvant verabreicht wurde.</p> <p>c. Es gab keine Einschränkung bezüglich einer Hormontherapie vor Studieneinschluss.</p> <p>d. Die Patientinnen durften die Studienbehandlung über die nach RECIST 1.1 definierte Krankheitsprogression hinaus fortsetzen, solange die Höchstdosis der Studienmedikamente nicht erreicht wurde, der behandelnde Prüfarzt bzw. die behandelnde Prüfarztin der Ansicht war, dass die Patientin durch die Fortsetzung der Behandlung einen klinischen Nutzen erfahren könnte und dass keine Unverträglichkeit vorlag.</p> <p>e. Ein Abbruch der Pembrolizumab-Behandlung konnte in Betracht gezogen werden, wenn die Patientinnen ein bestätigtes vollständiges Ansprechen erreicht hatten, mindestens 8 Zyklen mit Pembrolizumab behandelt wurden und mindestens 2 Behandlungen mit Pembrolizumab nach dem Datum, an dem das 1. vollständiges Ansprechen gemeldet wurde, erhalten hatten. Patientinnen, die die zuvor genannten Kriterien erfüllten oder die eine stabile Erkrankung, partielles oder vollständiges Ansprechen hatten und die Studienmedikation nach 35 Zyklen mit Pembrolizumab aus anderen Gründen als einer Krankheitsprogression oder Unverträglichkeit abgesetzt hatten, konnten eine weitere bis zu 1-jährige Behandlung mit Pembrolizumab (17 Zyklen) ± Lenvatinib erhalten, wenn eine Krankheitsprogression im weiteren Verlauf auftrat („second course phase“). Zum vorliegenden Datenschnitt vom 26.10.2020 erhielten nur 2 Patientinnen im Interventionsarm in der Gesamtpopulation eine Behandlung als „second course phase“.</p> <p>f. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>g. präspezifizierte Interimsanalyse</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel

Studie	Intervention	Vergleich
KEYNOTE 775 / 309	Pembrolizumab 200 mg i. v., alle 3 Wochen + Lenvatinib 20 mg oral, 1-mal täglich	Therapie nach ärztlicher Maßgabe: Doxorubicin 60 mg/m ² KOF i. v., alle 3 Wochen ^a oder Paclitaxel 80 mg/m ² KOF i. v. an Tag 1, 8 und 15, alle 28 Tage ^a
<p>Dosisanpassungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab: keine Dosisanpassung erlaubt; Therapieunterbrechungen^b / -abbruch aufgrund von Toxizität möglich ▪ Lenvatinib: schrittweise Dosisreduktionen auf 14, 10 oder 8 mg täglich möglich; Therapieunterbrechungen^b / -abbruch aufgrund von Toxizität möglich ▪ Bei Abbruch von Pembrolizumab bzw. Lenvatinib konnte Lenvatinib bzw. Pembrolizumab weiter verabreicht werden. <p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ maximal 1 vorherige systemische Chemotherapie (außer adjuvant oder neoadjuvant) ▪ maximal 2 vorherige platinbasierte Chemotherapien, solange davon 1 neo- oder adjuvant verabreicht wurde ▪ keine Einschränkung bei vorherigen Hormontherapien <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ chronische systemische Steroidtherapie oder jegliche andere Form der immunsuppressiven Therapie innerhalb von 7 Tagen vor Studienbeginn ▪ Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2-Wirkstoffe und Wirkstoffe, die auf die VEGF-gesteuerte Angiogenese abzielen ▪ T-Zell-Rezeptor-stimulierende oder -ko-inhibierende Wirkstoffe (z. B. CTLA-4, OX 40, CD137), wenn diese wegen einem immunvermittelten UE vom Grad ≥ 3 abgebrochen wurden <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Medikamente zur Behandlung von Komplikationen, UEs oder zur Symptomlinderung ▪ Antikoagulanzen ▪ Antihypertensiva ▪ palliative Strahlentherapie bei „non-target“ Knochenmetastasen oder Gehirnmastasen nach Rücksprache mit dem pU ▪ systemische Glukokortikoide u. a. zur Behandlung von immunvermittelten UEs^c <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere antineoplastische Therapien wie Chemotherapien, Hormontherapien, Radiotherapien (Ausnahme siehe oben), operative Interventionen und Immuntherapien 		
<p>a. Die Anwendung erfolgte entsprechend den Fachinformationen in den jeweiligen Ländern/Regionen oder institutionellen Richtlinien.</p> <p>b. Therapieunterbrechungen von Lenvatinib > 28 Tage bedurften einer gesonderten Genehmigung durch den pU. Therapieunterbrechung wegen UEs waren bei Pembrolizumab für maximal 12 Wochen erlaubt.</p> <p>c. für Patientinnen im Interventionsarm</p> <p>CD137: Cluster of Differentiation 137; CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; EC: Endometriumkarzinom; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; OX-40: entspricht Cluster of Differentiation 134; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1 / 2: Programmed Cell Death Ligand 1 / 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor</p>		

Die Studie KEYNOTE 775 / 309 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Studie zum Vergleich von Pembrolizumab + Lenvatinib gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom und einer Krankheitsprogression nach einer vorherigen systemischen, platinbasierten Chemotherapie eingeschlossen. Vom zugelassenen Anwendungsgebiet sind allerdings auch Patientinnen umfasst, die eine Krankheitsprogression während einer vorherigen platinbasierten Therapie hatten.

Die Patientinnen durften insgesamt maximal 2 vorherige platinbasierte Chemotherapien erhalten haben, solange 1 davon neoadjuvant oder adjuvant verabreicht wurde. Darüber hinaus durften die Patientinnen maximal 1 vorherige systemische Chemotherapie erhalten haben, neoadjuvante oder adjuvante Verabreichungen waren davon ausgenommen. Es gab keine Restriktionen bezüglich vorheriger Hormontherapien. Die Patientinnen mussten zum Studieneintritt in einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 sein und eine adäquate Organfunktion aufweisen. Patientinnen mit aktiven Metastasen des Zentralnervensystems waren von der Studie ausgeschlossen, für diese liegen somit keine Daten vor.

Insgesamt wurden 827 Patientinnen in die Studie KEYNOTE 775 / 309 eingeschlossen. Vor der Randomisierung wurde durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt anhand nicht näher beschriebener Kriterien festgelegt, mit welcher der beiden Optionen (Doxorubicin oder Paclitaxel) einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe die jeweilige Patientin im Fall der Randomisierung in den Vergleichsarm behandelt werden sollte. Die Patientinnen wurden daraufhin im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab + Lenvatinib (N = 411) oder einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 416, davon N = 307 Doxorubicin und N = 109 Paclitaxel) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte zunächst stratifiziert nach Mismatch Reparatur(MMR)-Status (profizient [pMMR] vs. defizient [dMMR]). Innerhalb des pMMR-Stratums erfolgte eine weitere Stratifizierung nach ECOG-PS (0 vs. 1), geografischer Region (Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel vs. Rest der Welt) und vorheriger Strahlentherapie des Beckens (ja vs. nein).

Die Behandlung mit Pembrolizumab und Lenvatinib im Interventionsarm erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformationen [11,12]. Abweichend von den Vorgaben der Fachinformation war die Behandlung mit Pembrolizumab auf eine maximale Behandlungsdauer von 35 Zyklen (ca. 24 Monate) begrenzt. Gemäß Fachinformation soll die Behandlung mit Pembrolizumab jedoch bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität fortgesetzt werden [11]. In der Studie KEYNOTE 775 / 309 erreichten in der Gesamtpopulation im Interventionsarm zum vorgelegten Datenschnitt jedoch nur 3 (0,7 %) Patientinnen die 35 Behandlungszyklen, sodass die Abweichung der Vorgaben zur Behandlungsdauer zwischen Fachinformation und Studienprotokoll vernachlässigbar ist.

Die Behandlung mit Doxorubicin im Vergleichsarm erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation [13].

Paclitaxel ist im Anwendungsgebiet nicht zugelassen [14]. In der Studie KEYNOTE 775 / 309 wurde Paclitaxel im 28-Tage-Zyklus an Tag 1, 8, 15 in einer Dosierung von 80 mg/m² Körperoberfläche (KOF) mit einer darauffolgenden Pause an Tag 22 verabreicht. In der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom finden sich keine Angaben zur Dosierung von Paclitaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet [15]. In der europäischen Leitlinie der European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) und der European Society of Pathology (ESP) wird eine wöchentliche Gabe von Paclitaxel in der Zweitlinie, allerdings ohne Angabe zu einer Dosierung, bei rezidivierender Erkrankung beschrieben [16]. Es besteht daher eine Unsicherheit, inwieweit die in der Studie eingesetzte Dosierung von Paclitaxel, die eine Pause an Tag 22 eines 28-Tage-Zyklus vorsieht, die Versorgungsrealität in Deutschland abbildet.

Die Behandlung erfolgte in der Studie KEYNOTE 775 / 309 bis zur bestätigten Krankheitsprogression (festgestellt mittels Response-Evaluation-Criteria-In-Solid-Tumors[RECIST]-Kriterien Version 1.1), inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung. Zusätzliche Abbruchkriterien waren für Pembrolizumab die Behandlung bis Abschluss einer maximal 24-monatigen Therapie und für Doxorubicin eine kumulative lebenslange Dosis von 500 mg/m² KOF. Ein Wechsel der Patientinnen im Vergleichsarm auf die Behandlung des Interventionsarms war gemäß Amendment des Studienprotokolls vom 15.06.2021 erst nach dem vorliegenden Datenschnitt vom 26.10.2020 erlaubt. Dennoch wechselten bereits bis zum vorliegenden Datenschnitt 32 (7,7 %) der Patientinnen im Vergleichsarm auf eine Behandlung mit Pembrolizumab + Lenvatinib (siehe Abschnitt 2.4.2).

Ko-primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 775 / 309 waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Datenschnitte

Die Studie KEYNOTE 775 / 309 ist noch laufend. Der in Modul 4 A dargestellte Datenschnitt vom 26.10.2020 war als 1. Interimsanalyse für das Gesamtüberleben nach ca. 368 Todesfällen in der Studienpopulation mit pMMR-Status und mindestens 6 Monate nach Randomisierung der letzten Patientin präspezifiziert. Die finale Analyse für das Gesamtüberleben steht noch aus und ist nach ca. 526 Todesfällen in der Studienpopulation mit pMMR-Status und mindestens 18 Monate nach der Randomisierung der letzten Patientin geplant. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die vom pU vorgelegten Ergebnisse zur Interimsanalyse vom 26.10.2020 bewertet.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt und in den Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie die folgenden Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren genannt:

- endokrine Therapie (Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat)
- systemische Chemotherapie, die auch eine platinbasierte Re-Therapie sein kann
 - Cisplatin (Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin)
 - Doxorubicin (Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin)
 - Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel
 - Paclitaxel (Monotherapie)
- BSC allein

Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe soll ein Vergleich für die Nutzenbewertung mehrere aus den genannten Behandlungsoptionen umfassen und die in der Versorgungsrealität in Deutschland häufigen eingesetzten Therapien angemessen repräsentieren.

Die Vergleichstherapie in der Studie KEYNOTE 775 / 309 ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. Dabei wurde von der Prüffärztin bzw. vom Prüfarzt vor der Randomisierung anhand nicht näher beschriebener Kriterien festgelegt, welche Therapie die jeweilige Patientin im Fall der Zuordnung zum Vergleichsarm erhalten sollte.

Die Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel in der Studie KEYNOTE 775 / 309 wird als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 775 / 309 ist demnach für die Nutzenbewertung relevant. Dies wird nachfolgend erläutert.

Es wurde geprüft, inwiefern für die eingeschlossenen Patientinnen neben Doxorubicin und Paclitaxel andere der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Behandlungsoptionen die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellen.

Aufgrund des guten Allgemeinzustands der Patientinnen in der Studie KEYNOTE 775 / 309, der sich in den Einschlusskriterien (nur ECOG-PS von 0 oder 1 und eine adäquate Organfunktion) widerspiegelt, ist für diese Patientinnen sowohl eine BSC allein als auch eine Hormontherapie als eher nachrangige Therapieoption anzusehen. So beschreibt beispielsweise die S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom [15], dass eine Hormontherapie eine häufig angewandte Therapie bei rezidivierendem Endometriumkarzinom und reduziertem Allgemeinzustand oder fortgeschrittenem Alter ist. Eine Unsicherheit bezüglich der Eignung der Patientinnen der

Studie KEYNOTE 775 / 309 für eine Hormontherapie besteht jedoch in der fehlenden Erfassung des Hormonrezeptorstatus sowie der fehlenden Angabe zum Grading des Tumors bei Studienbeginn, da sowohl der Hormonrezeptorstatus als auch das Grading des Tumors das Ansprechen auf eine Hormontherapie wahrscheinlich beeinflussen [15,16].

Alle Patientinnen der Studie KEYNOTE 775 / 309 sind gemäß Einschlusskriterien bereits mit mindestens 1 platinbasierten Therapie vorbehandelt. Eine platinbasierte Re-Therapie kann gemäß Leitlinien insbesondere bei längerem platinfreiem Intervall (> 12 Monate) in Erwägung gezogen werden [16,17]. Die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel wird in der Erstlinientherapie des fortgeschritten / rezidivierenden Endometriumkarzinoms als Standard beschrieben [15,16]. Gemäß der Angaben im European Public Assessment Report (EPAR) zu Pembrolizumab und zu Lenvatinib erhielten ca. 35 % der Patientinnen die Studienmedikation in der Erstlinie für das fortgeschrittene / metastasierte Stadium [8,9]. Von diesen Patientinnen hatten jedoch nur wenige ein platinfreies Intervall von ≥ 12 Monaten [9], das mediane platinfreie Intervall lag bei diesen Patientinnen bei 6,2 bzw. 5,6 Monaten im Interventions- bzw. Vergleichsarm [8]. Insgesamt werden daher auch eine platinhaltige Re-Therapie und damit die platinhaltigen Behandlungsoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie als eher nachrangige Therapieoptionen für die Patientinnen in der Studie KEYNOTE 775 / 309 bewertet.

Der pU beschreibt in seinem Dossier unter Bezug auf die S3-Leitlinie zur Diagnostik Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom und die europäische Leitlinie der ESGO, ESTRO und ESP [15,16], dass die Monotherapien Doxorubicin und Paclitaxel einen hohen therapeutischen Stellenwert besitzen. Hinsichtlich einer platinbasierten Re-Therapie und einer endokrinen Therapie argumentiert der pU, dass diese eine untergeordnete Bedeutung hätten und führt dabei teils ähnliche Argumente wie die oben genannten an. Auf Daten zur Versorgungsrealität in Deutschland sowie auf Best supportive Care (BSC) als Behandlungsoption geht der pU in seiner Argumentation nicht ein.

Ausgehend von der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ohne die Paclitaxel-Monotherapie als Behandlungsoption zieht der pU die Teilpopulation der Patientinnen, für die vor Randomisierung von der Prüffärztin bzw. vom Prüfarzt eine Behandlung mit Doxorubicin ausgewählt wurde, zur Bewertung des Zusatznutzens heran. Er verweist jedoch darauf, dass nach der kurzfristig erfolgten Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 775 / 309 die nutzenbewertungsrelevante Population sei.

Zusammenfassung

Insgesamt wird die Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel in der Studie KEYNOTE 775 / 309 trotz der beschriebenen Unsicherheiten bezüglich potenziell alternativer Therapieoptionen sowie des Dosierungsschemas von Paclitaxel für die Gesamtpopulation als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Jedoch erlaubt die Studie lediglich Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib für Patientinnen, für die Doxorubicin oder Paclitaxel die

geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt. Für Patientinnen, für die eine andere Behandlungsoption als Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, können anhand der Studie KEYNOTE 775 / 309 keine Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
KEYNOTE 775 / 309	
Mortalität Gesamtüberleben	bis zum Tod oder Studienende
Morbidität Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24) Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zu 4 Zykluslängen (je nach Behandlung Zyklusdauer 21 oder 28 Tage) ^a nach letzter Dosis der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24)	bis zu 4 Zykluslängen (je nach Behandlung Zyklusdauer 21 oder 28 Tage) ^a nach letzter Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen UEs, schwere UEs ^b SUEs	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation ^c oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie bis 120 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie
<p>a. Das Ausfüllen der Fragebogen war für die Patientinnen nicht verbindlich. b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 c. bei Auftreten eines UE von CTCAE-Grad > 1: bis zum Rückgang auf CTCAE-Grad 0 oder 1 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-EN24: Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>	

In der Studie KEYNOTE 775 / 309 wurde lediglich das Gesamtüberleben bis zum Studienende erhoben. Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 4 Zykluslängen bzw. zuzüglich 30 Tage oder 120 Tage) erhoben wurden. Für diese Endpunkte liegen daher nur Daten für den verkürzten Beobachtungszeitraum vor. Daten über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben fehlen.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab + Lenvatinib N ^a = 411	Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) N ^a = 416
KEYNOTE 775 / 309		
Geschlecht [w / m], %	100 / 0	100 / 0
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (9)	64 (9)
Abstammung, n (%)		
weiß	261 (63,5)	246 (59,1)
asiatisch	85 (20,7)	92 (22,1)
schwarz oder afroamerikanisch	17 (4,1)	14 (3,4)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	4 (1,0)	7 (1,7)
Ureinwohner Hawaiis oder pazifischer Inseln	1 (0,2)	0 (0)
mehrere	7 (1,7)	13 (3,1)
fehlend	36 (8,8)	44 (10,6)
ECOG-PS, n (%)		
0	246 (59,9)	241 (57,9)
1	164 (39,9)	175 (42,1)
2	0 (0)	0 (0)
3	1 (0,2)	0 (0)
Krankheitsdauer: Zeit seit Erstdiagnose [Jahre], MW (SD)	2,4 (2,4)	2,9 (2,8)
Histologischer Typ ^b bei Erstdiagnose, n (%)		
endometrioid	243 (59,1) ^c	254 (61,1) ^c
klarzellig	30 (7,3)	17 (4,1)
serös	103 (25,1) ^c	115 (27,6) ^c
muzinös	1 (0,2) ^c	1 (0,2) ^c
gemischt	22 (5,4)	16 (3,8)
andere	8 (1,9) ^c	7 (1,7) ^c
undifferenziert	4 (1,0)	3 (0,7)
nicht bestimmt	0 (0)	3 (0,7)
FIGO-Stadium bei Erstdiagnose, n (%)		
Stadium I	111 (27,0) ^c	139 (33,4) ^c
Stadium II	32 (7,8)	26 (6,3)
Stadium III	118 (28,7) ^c	128 (30,8) ^c
Stadium IV	150 (36,5) ^c	123 (29,6) ^c
FIGO-Stadium bei Studienbeginn, n (%)	k. A.	k. A.
Metastasierte Erkrankung, n (%)	k. A.	k. A.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab + Lenvatinib N ^a = 411	Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) N ^a = 416
Rezidivierende Erkrankung	k. A.	k. A.
Hirnmetastasen, n (%)	2 (0,5)	2 (0,5)
Knochenmetastasen, n (%)	39 (9,5)	33 (7,9)
Lebermetastasen, n (%)	101 (24,6)	98 (23,6)
Lungenmetastasen, n (%)	164 (39,9)	152 (36,5)
Intraabdominelle Metastasen ^d , n (%)	164 (39,9)	166 (39,9)
Lymphknotenmetastasen, n (%)	224 (54,5)	225 (54,1)
MMR-Status, n (%)		
profizient	346 (84,2)	351 (84,4)
defizient	65 (15,8)	65 (15,6)
Vorherige systemische Therapie ^e , n (%)		
nur neo-adjuvant/adjuvant	144 (35,0)	159 (38,2)
primäre Therapie	69 (16,8)	43 (10,3)
nur im fortgeschritten/rezidivierenden Stadium	114 (27,7)	117 (28,1)
neo-adjuvant/adjuvant und im fortgeschritten/rezidivierenden Stadium	79 (19,2)	92 (22,1)
nicht anwendbar	5 (1,2)	5 (1,2)
Anzahl vorheriger systemischer Therapien, n (%)		
1	297 (72,3)	277 (66,6)
2	103 (25,1)	126 (30,3)
≥ 3	11 (2,7)	13 (3,1)
Anzahl vorheriger platinbasierter Therapien, n (%)		
0	1 (0,2)	0 (0,0)
1	326 (79,3)	315 (75,7)
2	83 (20,2)	101 (24,3)
≥ 3	1 (0,2)	0 (0)
vorherige palliative Hormontherapie, n (%)	36 (8,8)	44 (10,6)
vorherige Strahlentherapie des Beckens, n (%)	174 (42,3)	186 (44,7)
vorherige Hysterektomie, n (%)	296 (72,0)	329 (79,1)
Therapieabbruch, n (%) ^f	282 (68,6 ^e)	285 (68,5 ^e)
Studienabbruch, n (%) ^g	191 (46,5)	264 (63,5)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab + Lenvatinib N ^a = 411	Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) N ^a = 416
a. Anzahl randomisierter Patientinnen, Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b. endometrioid: endometrioid, endometrioid mit plattenepithelialer Differenzierung, endometrioid (high-grade), endometrioid (low-grade); serös: serös, serös (high-grade); muzinös: muzinös (low-grade), muzinös (high-grade); andere: andere, neuroendokrin c. eigene Berechnung d. Beinhaltet Lokalisationen des Dickdarms, der Bauchhöhle, des Omentums, des Dünndarms, der Bauchhöhle und des Peritoneums. e. gemäß Angaben im Studienbericht; Angaben zu einer vorherigen palliativen Hormontherapie wurden hier nicht berücksichtigt. f. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Krankheitsprogression (45,0 % vs. 47,4 %), UEs (17,8 % vs. 7,9 %) und Rücknahme der Einverständniserklärung (4,4 % vs. 7,0 %); Tod wurde nicht als Therapieabbruchgrund gewertet g. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Tod (44,8 % vs. 56,7 %) und Rücknahme der Einverständniserklärung (1,7 % vs. 6,3 %) ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MMR: Mismatch Repair; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich		

Die Charakteristika der Studienpopulation sind zwischen den beiden Behandlungsarmen überwiegend vergleichbar. Die Patientinnen waren im Mittel etwa 63 Jahre alt, ca. 60 % waren weißer Abstammung und etwa 60 % wiesen einen endometrioiden Tumor bei Erstdiagnose auf. Ca. 60 % der Patientinnen hatten einen ECOG-PS von 0.

Im Interventionsarm haben 79,3 % der Patientinnen zuvor genau 1 platinbasierte Chemotherapie erhalten, im Vergleichsarm 75,7 %. Mit 2 vorherigen platinbasierten Chemotherapien wurden im Interventionsarm 20,2 % der Patientinnen behandelt bzw. 24,3 % im Vergleichsarm. 35,0 % der Patientinnen im Interventionsarm, sowie 38,2 % der Patientinnen im Vergleichsarm hatten eine vorherige systemische Therapie nur neoadjuvant / adjuvant erhalten.

Der Anteil der Patientinnen mit Therapieabbruch betrug jeweils knapp 69 %. Im Interventionsarm brachen ca. 47 %, im Vergleichsarm ca. 64 % der Patientinnen die Studie ab, wobei der Großteil der Studienabbrüche auf Todesfälle zurückzuführen ist.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Pembrolizumab +Lenvatinib N = 411	Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) N = 416
KEYNOTE 775 / 309		
Behandlungsdauer ^a [Monate]		
Pembrolizumab + Lenvatinib/ Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel)		
Median [Min; Max]	6,3 [0; 25,8] ^b	3,4 [0; 25,8] ^b
Mittelwert (SD)	7,6 (6,1) ^b	3,6 (3,0) ^b
Lenvatinib		
Median [Min; Max]	6,9 [0; 26,8] ^b	--
Mittelwert (SD)	8,3 (6,3) ^b	--
Pembrolizumab		
Median [Min; Max]	6,9 [0; 25,8] ^b	--
Mittelwert (SD)	8,3 (6,3) ^b	--
Doxorubicin ^c		
Median [Min; Max]	--	2,84 [k. A.]
Mittelwert (SD)	--	k. A.
Paclitaxel ^c		
Median [Min; Max]	--	k. A.
Mittelwert (SD)	--	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^d		
Median [Min; Max]	12,2 [0,3; 26,9]	10,7 [0,3; 26,3]
Mittelwert (SD)	12,7 (6,3)	11,0 (5,9)
Morbidität	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a. Angaben beziehen sich auf Patientinnen, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben: 406 vs. 388 Patientinnen b. eigene Umrechnung von Tagen in Monate c. Im Kontrollarm wurden 289 Patientinnen mit Doxorubicin und 99 Patientinnen mit Paclitaxel behandelt. d. Die Beobachtungsdauer ist die Zeit von Randomisierung bis zum Tod oder bis zum aktuellen Datenschnitt, wenn die Patientin noch lebt. k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm war mit 6,3 Monaten fast doppelt so lang wie im Vergleichsarm (3,4 Monate). Dieser Unterschied in der medianen Behandlungsdauer

zwischen den Armen zeigt sich auch in der Behandlungsdauer mit den einzelnen Wirkstoffen, wobei keine Angaben zur Behandlungsdauer mit Paclitaxel vorliegen.

Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben liegt bei 12,2 Monaten im Interventionsarm und 10,7 Monaten im Vergleichsarm. Für die medianen Beobachtungsdauern der Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen liegen keine Angaben für die Gesamtpopulation vor. Für diese Endpunkte war die Beobachtungsdauer an das Behandlungsende gekoppelt (siehe Tabelle 8). Daher ist davon auszugehen, dass die Beobachtungsdauer gegenüber dem Gesamtüberleben verkürzt ist. Es lassen sich für diese Endpunkte daher nur Aussagen zu der Zeit unter Behandlung (zuzüglich 4 Zykluslängen bzw. zuzüglich 30 Tage oder 120 Tage) treffen, die im Interventionsarm im Median ca. die Hälfte und im Vergleichsarm im Median ca. ein Drittel der jeweiligen medianen Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben umfasst (siehe Tabelle 10). Daten für den gesamten Beobachtungszeitraum fehlen für diese Endpunkte.

Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse ^b Wirkstoff	Patientinnen mit Folgetherapie n (%)	
	Pembrolizumab + Lenvatinib N = 411	Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) N = 416
KEYNOTE 775 / 309		
Jegliche systematische antineoplastischen Folgetherapien	115 (28,0)	200 (48,1)
Chemotherapie	97 (23,6)	129 (31,0)
Bortezomib	1 (0,2)	0 (0,0)
Capecitabin	2 (0,5)	0 (0,0)
Carboplatin	30 (7,3)	52 (12,5)
Cisplatin	9 (2,2)	24 (5,8)
Cyclophosphamid	6 (1,5)	10 (2,4)
Docetaxel	3 (0,7)	10 (2,4)
Doxorubicin	58 (14,1)	18 (4,3)
Epirubicin	3 (0,7)	2 (0,5)
Etoposid	0 (0,0)	1 (0,2)
Fluorouracil	1 (0,2)	1 (0,2)
Gemcitabin	15 (3,6)	35 (8,4)
Ifosfamid	0 (0,0)	1 (0,2)
Irinotecan	0 (0,0)	1 (0,2)
Melphalan	0 (0,0)	1 (0,2)
Mitoxantron	0 (0,0)	1 (0,2)
Oxaliplatin	3 (0,7)	2 (0,5)
Paclitaxel	35 (8,5)	57 (13,7)
Tegafur	0 (0,0)	1 (0,2)
Topotecan	3 (0,7)	3 (0,7)
Vinorelbin	0 (0,0)	1 (0,2)
Hormontherapie	25 (6,1)	55 (13,2)
Anastrozol	3 (0,7)	5 (1,2)
Exemestan	1 (0,2)	1 (0,2)
Fulvestrant	3 (0,7)	2 (0,5)
Goserelin	0 (0,0)	2 (0,5)
Letrozol	9 (2,2)	15 (3,6)
Leuprorelin	1 (0,2)	0 (0,0)
Medroxyprogesteron	2 (0,5)	6 (1,4)
Megestrol	6 (1,5)	22 (5,3)
Tamoxifen	3 (0,7)	11 (2,6)
Nicht spezifiziert	2 (0,5)	0 (0,0)
PD1-/ PD-L1-Checkpoint-Inhibitoren	4 (1,0)	53 (12,7)
Atezolizumab	0 (0,0)	1 (0,2)

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse ^b Wirkstoff	Patientinnen mit Folgetherapie n (%)	
	Pembrolizumab + Lenvatinib N = 411	Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) N = 416
Durvalumab	0 (0,0)	2 (0,5)
Nivolumab	0 (0,0)	4 (1,0)
Pembrolizumab	4 (1,0)	46 (11,1)
VEGF-/ VEGFR-Inhibitoren	10 (2,4)	46 (11,1)
Bevacizumab	7 (1,7)	17 (4,1)
Lenvatinib	3 (0,7)	32 (7,7)
Pembrolizumab und Lenvatinib	3 (0,7)	32 (7,7)
Zielgerichtete Therapie	8 (1,9)	12 (2,9)
Abemaciclib	1 (0,2)	0 (0,0)
Adavosertib	0 (0,0)	1 (0,2)
Afatinib	0 (0,0)	1 (0,2)
Everolimus	4 (1,0)	5 (1,2)
Mak 683	1 (0,2)	0 (0,0)
Olaparib	0 (0,0)	4 (1,0)
Palbociclib	1 (0,2)	0 (0,0)
Temsirolimus	2 (0,5)	1 (0,2)
Andere	7 (1,7)	16 (3,8)
Dexamethason	1 (0,2)	0 (0,0)
Dimesna	0 (0,0)	1 (0,2)
LY 3300054	0 (0,0)	1 (0,2)
Metformin	0 (0,0)	2 (0,5)
Naptumomab estafenatox	0 (0,0)	1 (0,2)
Pertuzumab	0 (0,0)	1 (0,2)
Sacituzumab	1 (0,2)	0 (0,0)
Trastuzumab	1 (0,2)	4 (1,0)
Nicht spezifiziert	1 (0,2)	3 (0,7)
Nicht spezifizierte Antikörper	3 (0,7)	4 (1,0)
Andere I-O	0 (0,0)	2 (0,5)
Ly 3321367	0 (0,0)	1 (0,2)
Tremelimumab	0 (0,0)	1 (0,2)
<p>a. Es wurden keine Angaben zu Therapieregimen gemacht.</p> <p>b. Jede Patientin, die mit mehr als 1 Wirkstoff aus einer Wirkstoffklasse behandelt wurde, wurde für diese Klasse nur 1-mal gezählt.</p> <p>I-O: Immuno oncology; ITT: Intention to treat; n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PD-1: Programmed Cell Death Protein; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor</p>		

Eine Folgetherapie war in beiden Studienarmen nach Krankheitsprogression ohne Einschränkung erlaubt. Insgesamt erhielten 28,0 % der Patientinnen im Interventionsarm und 48,1 % der Patientinnen im Vergleichsarm eine systemische antineoplastische Folgetherapie. Am häufigsten erhielten die Patientinnen eine Chemotherapie als Folgetherapie (23,6 % vs. 31,0 %), darunter im Interventionsarm am häufigsten Doxorubicin (14,1 %) und im Vergleichsarm am häufigsten Paclitaxel (13,7 %). Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen sich auch hinsichtlich des Einsatzes einer Hormontherapie (6,1 % vs. 13,2 %), von Programmed-Death-1(PD1)/ Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Checkpoint-Inhibitoren (1,0 % vs. 12,7 %) sowie von vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor(VEGF)- / vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-rezeptor(VEGFR)-Inhibitoren (2,4 % vs. 11,1 %).

7,7 % der Patientinnen des Vergleichsarms haben eine Folgetherapie mit Pembrolizumab + Lenvatinib erhalten (siehe Abschnitt 2.4.2).

Insgesamt stehen die in der Studie KEYNOTE 775 / 309 eingesetzten Folgetherapien im Einklang mit den in den Leitlinien dargestellten Therapieoptionen [15,16].

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 775 / 309	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studien KEYNOTE 775 / 309 als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU verweist darauf, dass die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 775 / 309 aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der

zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab und Lenvatinib auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) und dem EORTC – Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24 (EORTC QLQ-EN24)
 - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (Common Terminology-Criteria-for-Adverse-Events-[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte SUEs und schwere UEs
 - Hypertonie (bevorzugter Begriff [PT], schwere UEs)
 - Blutungen
 - Kardiotoxizität (operationalisiert als Systemorganklasse [SOC] Herzerkrankungen, schwere UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel

Studie	Endpunkte												
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs ^b	Immunvermittelte SUEs ^c	Immunvermittelte schwere UEs ^{a, c}	Hypertonie (PT, schwere UEs ^a)	Blutungen	Kardiotoxizität (operationalisiert als SOC Herzerkrankungen, schwere UEs ^a)	Weitere spezifische UEs ^{a, d}
KEYNOTE 775 / 309	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^e	ja	ja

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
b. Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente im Interventionsarm
c. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU-spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse („AEOSI“).
d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Kopfschmerzen (PT, UEs), Alopezie (PT, UEs), Harnwegsinfektion (PT, SUEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs), Lipase erhöht (PT, schwere UEs), Gewicht erniedrigt (PT, schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC, schwere UEs), Proteinurie (PT, schwere UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs), Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (PT, schwere UEs).
e. Es liegt keine geeignete Operationalisierung vor.

AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-EN24: Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Anmerkungen zu Analysen der Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

- Der pU legt in Anhang 4G des Dossiers Auswertungen für die bewertungsrelevante Gesamtpopulation für die patientenberichteten Endpunkte (PROs) zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-EN24, sowie zum Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D VAS, vor. Die Analysen basieren auf stetigen Daten (Mittelwertdifferenzen gegenüber Studienbeginn), die mit einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) ausgewertet werden. Die Effektschätzungen stellen den Unterschied der über einen

Beobachtungszeitraum gemittelten Änderungen im Vergleich zu Studienbeginn zwischen den Behandlungsgruppen dar. Der pU macht keine Angaben zur endpunktspezifischen Beobachtungsdauer. Die zu den Analysen beigefügten Verlaufskurven stellen die Daten bis ca. Woche 45 dar.

- Die Erhebung der PROs erfolgte jeweils am 1. Tag eines Zyklus. Im Interventionsarm sowie für die Patientinnen im Vergleichsarm, die mit Doxorubicin behandelt wurden, erfolgte die Erhebung somit alle 3 Wochen. Für die Patientinnen im Vergleichsarm, die mit Paclitaxel behandelt wurden, erfolgte die Erhebung hingegen alle 4 Wochen (siehe Tabelle 14). Für die statistischen Analysen wurden diese zeitlich versetzt stattfindenden Erhebungen mittels eines präspezifizierten Algorithmus zu einem 3-wöchigen Schema zusammengeführt. Dabei wurden die im 4-wöchigen Rhythmus erhobenen Daten der Patientinnen des Vergleichsarms, die mit Paclitaxel behandelt wurden, so den im 3-wöchigen Rhythmus erhobenen Daten aller anderen Patientinnen zugeordnet, dass der Abstand zwischen den geplanten Erhebungszeitpunkten minimal war und nicht mehr als 1 Woche betrug. Alle 12 Wochen fallen die Erhebungszeitpunkte auf den gleichen Tag. Alle 12 Wochen, beginnend mit Woche 6 (d. h. Woche 6, 18, 30 usw.), ist den mit Paclitaxel behandelten Patientinnen im Vergleichsarm in der Auswertung hingegen keine Erhebung zugeordnet. Dies ist in der nachfolgenden Tabelle 14 verdeutlicht.

Tabelle 14: Erhebungszeitpunkte und Zuordnung in statistischer Analyse

Verabreichte Wirkstoffe	Erhebungszeitpunkte (Woche)												
Pembrolizumab + Lenvatinib	3	-	6	-	9	12	15	-	18	-	21	24	...
Doxorubicin													
Paclitaxel	-	4	-	8	-	12	-	16	-	20	-	24	...
Zuordnung in statistischer Analyse	3		6		9		12		15		18		...

- Das Vorgehen des pU, unabhängig von der Länge des Zyklus die Erhebung jeweils am 1. Tag eines Zyklus vorzunehmen, ist sachgerecht, da so vermieden wird, dass Erhebungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb eines Zyklus stattfinden, was dadurch bedingte mögliche Verzerrungen vermindert. Die vom pU vorgenommene Zuordnung der Erhebungen für die statistischen Analysen mit einer Verschiebung um maximal 1 Woche ist in der vorliegenden Situation nachvollziehbar. Des Weiteren sind davon nur diejenigen ca. 25 % der Patientinnen im Vergleichsarm betroffen, die mit Paclitaxel behandelt wurden. Insgesamt sind die MMRM-Analysen der PROs für die Nutzenbewertung geeignet und werden zur Bewertung herangezogen.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 15 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel

Studie	Studienebene	Endpunkte												
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs ^b	Immunvermittelte SUEs ^c	Immunvermittelte schwere UEs ^{a, c}	Hypertonie (PT, schwere UEs ^a)	Blutungen	Kardiotoxizität (operationalisiert als SOC Herzerkrankungen, schwere UEs ^a)	Weitere spezifische UEs ^{a, d}
KEYNOTE 775 / 309	N	N	H ^{e, f}	H ^{e, f}	H ^{e, f}	H ^g	H ^g	H ^h	H ^g	H ^g	H ^g	- ⁱ	H ^g	H ^{g, j}

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .

b. Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente im Interventionsarm

c. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU-spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse („AEOSI“).

d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Kopfschmerzen (PT, UEs), Alopezie (PT, UEs), Harnwegsinfektion (PT, SUEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs), Lipase erhöht (PT, schwere UEs), Gewicht erniedrigt (PT, schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs), Proteinurie (PT, schwere UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs), Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (PT, schwere UEs).

e. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung

f. stark abnehmende und stark differenzielle Rückläufe von Fragebogen

g. großer Unterschied in der medianen Beobachtungsdauer zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm; potenziell informative Zensierung

h. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch

i. Es liegt keine geeignete Operationalisierung vor.

j. fehlende Verblindung bei spezifischen UEs, die nicht schwer oder nicht schwerwiegend sind

AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-EN24: Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingeschätzt.

Laut Studienprotokoll wurde der Wechsel von Patientinnen im Vergleichsarm auf eine Behandlung mit Pembrolizumab + Lenvatinib erst mit dem Amendment vom 15.06.2021, nach

dem vorliegenden Datenschnitt vom 26.10.2020, gestattet. Im Verlauf der Studie wechselten bis zum vorliegenden Datenschnitt dennoch 32 Patientinnen (7,7 %) aus dem Vergleichsarm auf eine Behandlung mit Pembrolizumab + Lenvatinib. Angaben zum Zeitpunkt des jeweiligen Behandlungswechsels liegen nicht vor. Aus den Angaben zu den Folgetherapien ergeben sich keine Anzeichen dafür, dass diesen Patientinnen systematisch wirksame Behandlungen vorenthalten wurden (siehe Tabelle 11). Der beobachtete Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben ist zudem sehr groß (Hazard Ratio: 0,62; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: [0,51; 0,75]) mit hohen Ereignisanteilen (58,9 %) im Vergleichsarm. Daher wird insgesamt nicht davon ausgegangen, dass der beobachtete Effekt durch den vorzeitigen Behandlungswechsel infrage gestellt wird.

Für die Endpunkte Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) wird aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung sowie der stark abnehmenden und differenziellen Rückläufe der Fragebogen das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse jeweils als hoch bewertet.

Für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingestuft. Bei dem Endpunkt Abbruch wegen UEs führt die subjektive Entscheidung zum Abbruch der Therapie zu einem hohen Verzerrungspotenzial. Bei den spezifischen nicht schwerwiegenden / nicht schweren UEs trägt zudem die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung zum hohen Verzerrungspotenzial bei. Für den Endpunkt Blutungen liegt keine geeignete Operationalisierung vor, daher entfällt die Bewertung des Verzerrungspotenzials.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 16 und Tabelle 17 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Pembrolizumab + Lenvatinib mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die verfügbaren Kaplan-Meier-Kurven zu den herangezogenen Ereigniszeitanalysen sind in Anhang B die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und schweren UEs sowie Abbruch wegen UEs in Anhang D dargestellt.

Zur Beurteilung der klinischen Relevanz sowie des Ausmaßes wird bei statistisch signifikanter Mittelwertdifferenz (MD) eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) herangezogen. Der pU legt hierzu im Anhang 4G Berechnungen vor. Da nicht beschrieben ist, wie die Berechnung durchgeführt wurde, wurden die Ergebnisse durch eigene Berechnungen überprüft. Dazu wird

eine SMD analog zu Hedges' g unter Verwendung der aus der MMRM-Auswertung geschätzten MD, dem zugehörigen 95 %-KI sowie der jeweiligen Stichprobengröße bestimmt.

Es ergaben sich abweichende Ergebnisse zur Berechnung des pU. Daher werden für die Bewertung die eigenen Berechnungen herangezogen.

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von
Doxorubicin oder Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Lenvatinib		Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel)		Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel)
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
KEYNOTE 775 / 309					
Mortalität					
Gesamtüberleben	411	18,3 [15,2; 20,5] 188 (45,7)	416	11,4 [10,5; 12,9] 245 (58,9)	0,62 [0,51; 0,75]; < 0,001 ^b
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^c	406	0,6 [0,4; 0,7] 405 (99,8)	388	0,6 [0,4; 0,7] 386 (99,5)	-
SUEs ^c	406	40,9 [30,0; 53,6] 214 (52,7)	388	n. e. [55,7; n. e.] 118 (30,4)	1,67 [1,33; 2,09]; < 0,001
schwere UEs ^{c, d}	406	5,1 [3,9; 6,3] 361 (88,9)	388	3,6 [2,3; 5,1] 282 (72,7)	1,07 [0,91; 1,25]; 0,412
Abbruch wegen UEs ^{c, e}	406	n. e. [77,4; -] 134 (33,0)	388	n. e. [59,1; n. e.] 31 (8,0)	2,81 [1,89; 4,20]; < 0,001
immunvermittelte SUEs ^f	406	n. e. 41 (10,1)	388	n. e. 1 (0,3)	29,55 [4,05; 215,69]; < 0,001
immunvermittelte schwere UEs ^{d, f}	406	n. e. 53 (13,1)	388	n. e. 1 (0,3)	29,93 [4,11; 217,76]; < 0,001
Hypertonie (PT, schwere UEs ^d)	406	n. e. 154 (37,9)	388	n. e. 9 (2,3)	17,49 [8,92; 34,30]; < 0,001
Blutungen			keine verwertbaren Daten ^g		
Kardiotoxizität (operationalisiert als SOC Herzerkrankungen, schwere UEs ^d)	406	n. e. 11 (2,7)	388	n. e. 12 (3,1)	0,42 [0,17; 1,00]; 0,050
Kopfschmerzen (PT, UEs)	406	n. e. 101 (24,9)	388	n. e. 34 (8,8)	2,59 [1,75; 3,84]; < 0,001
Alopezie (PT, UEs)	406	n. e. 22 (5,4)	388	n. e. 120 (30,9)	0,12 [0,07; 0,18]; < 0,001
Harnwegsinfektion (PT, SUEs)	406	n. e. 13 (3,2)	388	n. e. 2 (0,5)	5,04 [1,13; 22,58]; 0,034
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs ^d)	406	n. e. 45 (11,1)	388	n. e. [25,9; n. e.] 159 (41,0)	0,18 [0,13; 0,26]; < 0,001

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von
Doxorubicin oder Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Lenvatinib		Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel)		Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel)
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs ^d)	406	n. e. [85,4; n. e.] 106 (26,1)	388	n. e. 41 (10,6)	1,63 [1,12; 2,37]; 0,010
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs ^d)	406	n. e. 27 (6,7)	388	n. e. 1 (0,3)	13,95 [1,87; 103,91]; 0,010
Lipase erhöht (PT, schwere UEs ^d)	406	n. e. 26 (6,4)	388	n. e. 5 (1,3)	3,08 [1,15; 8,29]; 0,026
Gewicht erniedrigt (PT, schwere UEs ^d)	406	n. e. 42 (10,3)	388	n. e. 1 (0,3)	16,29 [2,21; 119,86], 0,006
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs ^d)	406	n. e. 97 (23,9)	388	n. e. 27 (7,0)	2,44 [1,58; 3,77]; < 0,001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs ^d)	406	n. e. 30 (7,4)	388	n. e. 5 (1,3)	3,65 [1,39; 9,57]; 0,008
Proteinurie (PT, schwere UEs ^d)	406	n. e. 22 (5,4)	388	n. e. 1 (0,3)	16,16 [2,16; 120,89]; 0,007
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs ^d)	406	n. e. 20 (4,9)	388	n. e. 26 (6,7)	0,44 [0,23; 0,82]; 0,009
Palmar-plantares Erythrodysaesthesie- syndrom (PT, schwere UEs ^d)	406	n. e. 11 (2,7)	388	n. e. 0 (0,0)	k. A.; 0,006
a. HR, 95 %-KI und p-Wert (Wald-Test) mittels Cox Proportional Hazards Regression b. HR, 95 %-KI und p-Wert (Wald-Test) mittels Cox Proportional Hazards Regression, stratifiziert nach MMR-Status, ECOG-PS, Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens c. gemäß Angaben im Studienbericht ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 e. Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente im Interventionsarm f. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU-spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse („AEOSI“). g. Es liegt keine geeignete Operationalisierung vor.					

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von
Doxorubicin oder Paclitaxel (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Lenvatinib		Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel)		Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel)
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
<p>AEOSI: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; MMR: Mismatch Repair; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Lenvatinib			Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel)			Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel)
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) ^b	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
KEYNOTE 775 / 309							
Morbidität							
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen ^c							
Fatigue	370	31,11 (22,53)	9,01 (0,84)	350	34,10 (25,56)	12,03 (0,95)	–3,02 [–5,41; –0,63]; k. A. SMD: –0,18 [–0,33; –0,04] ^d
Übelkeit und Erbrechen	370	8,69 (17,45)	5,49 (0,73)	350	9,29 (18,38)	8,07 (0,83)	–2,58 [–4,66; –0,50]; k. A. SMD: –0,18 [–0,33; –0,03] ^d
Schmerzen	370	29,05 (27,53)	6,20 (0,95)	350	29,33 (28,57)	4,35 (1,06)	1,85 [–0,84; 4,53]; k. A.
Dyspnoe	370	15,59 (22,90)	2,05 (0,83)	350	16,38 (23,90)	7,62 (0,92)	–5,58 [–7,91; –3,24]; k. A. SMD: –0,35 [–0,50; –0,202] ^d
Schlaflosigkeit	370	24,50 (27,44)	1,53 (0,99)	350	28,38 (28,11)	4,32 (1,11)	–2,79 [–5,60; 0,02]; k. A.
Appetitverlust	370	20,45 (27,64)	12,95 (1,07)	350	21,24 (29,69)	8,51 (1,22)	4,44 [1,37; 7,51]; k. A. SMD: 0,21 [0,06; 0,36] ^d
Verstopfung	370	21,35 (28,47)	–1,23 (0,95)	350	23,05 (30,94)	2,67 (1,07)	–3,90 [–6,60; –1,20]; k. A. SMD: –0,21 [–0,36; –0,06] ^d
Diarrhö	370	6,94 (17,09)	11,15 (0,80)	350	7,43 (17,54)	5,38 (0,94)	5,77 [3,44; 8,10]; k. A. SMD: 0,36 [0,21; 0,51] ^d

Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Lenvatinib			Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel)			Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel)
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) ^b	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
EORTC QLQ-EN24 – Symptomskalen ^c							
Lymphödem	308	17,42 (26,38)	2,61 (1,00)	297	16,67 (24,00)	9,21 (1,10)	–6,60 [–9,37; –3,82]; k. A. SMD: –0,38 [–0,54; –0,22] ^d
urologische Symptome	308	14,94 (17,95)	–0,93 (0,69)	297	16,13 (19,40)	2,24 (0,75)	–3,17 [–5,07; –1,27]; k. A. SMD: –0,27 [–0,43; –0,11] ^d
gastrointestinale Symptome	308	12,64 (14,11)	3,24 (0,58)	297	14,55 (14,65)	2,81 (0,65)	0,43 [–1,19; 2,05]; k. A.
sexuelle/vaginale Probleme				keine verwertbaren Daten ^c			
Rücken- und Beckenschmerzen	308	29,22 (29,68)	–0,69 (1,02)	297	31,76 (31,20)	1,52 (1,15)	–2,21 [–5,09; 0,67]; k. A.
Kribbel-/ Taubheitsgefühl	308	30,84 (30,63)	–3,33 (1,12)	297	27,05 (29,47)	3,81 (1,23)	–7,15 [–10,27; –4,03]; k. A. SMD: –0,36 [–0,53; –0,204] ^d
muskulärer Schmerz	308	23,16 (26,59)	8,69 (1,12)	297	21,89 (27,87)	2,32 (1,25)	6,37 [3,22; 9,52]; k. A. SMD: 0,32 [0,16; 0,48] ^d
Haarausfall	308	15,37 (32,09)	–4,44 (1,25)	297	17,28 (34,67)	53,60 (1,39)	–58,03 [–61,54; –54,53]; k. A. SMD: –2,64 [–2,85; –2,42] ^d
Geschmacks- veränderung	308	11,47 (22,95)	14,31 (1,27)	297	15,60 (26,56)	23,90 (1,41)	–9,59 [–13,14; –6,04]; k. A. SMD: –0,43 [–0,59; –0,27] ^d
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^f	375	73,70 (18,24)	–4,99 (0,70)	356	73,53 (18,91)	–7,61 (0,76)	2,62 [0,67; 4,57]; k. A. SMD: 0,19 [0,05; 0,34] ^d

Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Lenvatinib			Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel)			Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel)
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) ^b	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30 ^f							
globaler Gesundheitsstatus	370	65,74 (21,87)	-6,58 (0,76)	350	65,64 (22,72)	-8,03 (0,85)	1,45 [-0,69; 3,60]; k. A.
körperliche Funktion	370	78,68 (20,08)	-9,51 (0,76)	350	75,94 (20,90)	-9,24 (0,84)	-0,27 [-2,41; 1,86]; k. A.
Rollenfunktion	370	78,38 (25,46)	-11,67 (0,99)	350	75,62 (27,83)	-11,92 (1,09)	0,24 [-2,53; 3,02]; k. A.
emotionale Funktion	370	75,83 (19,85)	1,34 (0,76)	350	73,48 (21,68)	-2,17 (0,83)	3,51 [1,38; 5,64]; k. A. SMD: 0,24 [0,09; 0,39] ^d
kognitive Funktion	370	84,28 (19,59)	-3,56 (0,76)	350	83,76 (18,43)	-5,23 (0,82)	1,68 [-0,44; 3,79]; k. A.
soziale Funktion	370	79,59 (23,80)	-6,99 (1,00)	350	78,57 (25,10)	-10,26 (1,09)	3,27 [0,48; 6,05]; k. A. SMD: 0,17 [0,03; 0,32] ^d
EORTC QLQ-EN24							
sexuelles Interesse ^f	306	8,28 (17,61)	-3,45 (0,54)	290	8,28 (17,11)	-4,24 (0,60)	0,79 [-0,72; 2,29]; k. A.
sexuelle Aktivität ^f	302	7,40 (15,86)	-3,63 (0,45)	289	5,88 (14,16)	-3,73 (0,50)	0,11 [-1,16; 1,37]; k. A.
sexueller Genuss				keine verwertbaren Daten ^e			
negatives Körperbild ^{c, g}	308	22,40 (28,24)	1,51 (1,28)	297	24,80 (29,39)	13,23 (1,36)	-11,73 [-15,23; -8,22]; k. A. SMD: -0,53 [-0,69; -0,37] ^d
<p>a. Anzahl der Patientinnen, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. aus MMRM; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar.</p> <p>c. Höhere Werte auf der jeweiligen Skala entsprechen einer schlechteren Symptomatik, ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Nachteil für Pembrolizumab + Lenvatinib.</p> <p>d. eigene Berechnung</p> <p>e. In die Analysen gingen ca. 82 % der Patientinnen nicht ein.</p> <p>f. Höhere Werte auf der jeweiligen Skala entsprechen einem besseren Gesundheitszustand bzw. einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Pembrolizumab + Lenvatinib.</p> <p>g. Diese Skala wurde abweichend vom pU nicht der Symptomatik, sondern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.</p>							

Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Lenvatinib			Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel)			Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel)
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) ^b	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-EN24: Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: visuelle Analogskala							

Auf Basis der verfügbaren Informationen kann für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für alle anderen Endpunkte können zunächst aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Für einzelne Endpunkte kann anhand der Datenlage, u. a. unter Einbezug der Kaplan-Meier-Kurven und der beobachteten Effektgröße, trotz des hohen Verzerrungspotenzials von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden, sodass entsprechend Hinweise, beispielsweise auf einen geringeren Schaden, abgeleitet werden können.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel.

Morbidity

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24)

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 erfasst. Es werden jeweils die MMRM-Auswertungen betrachtet.

Schmerzen, Schlaflosigkeit, (EORTC QLQ-C30), gastrointestinale Symptome, Rücken- und Beckenschmerzen (EORTC QLQ-EN24)

Für die Skalen Schmerzen und Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30, sowie die Skalen gastrointestinale Symptome sowie Rücken- und Beckenschmerzen des EORTC QLQ-EN24 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung (EORTC QLQ-C30), urologische Symptome (EORTC QLQ-EN24)

Für die Skalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen und Verstopfung des EORTC QLQ-C30, sowie für die Skala urologische Symptome des EORTC QLQ-EN24 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil vom Pembrolizumab + Lenvatinib. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Appetitverlust (EORTC QLQ-C30), muskulärer Schmerz (EORTC QLQ-EN24)

Für die Skalen Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 und muskulärer Schmerz des EORTC QLQ-EN24 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Lenvatinib. Das 95 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Dyspnoe (EORTC QLQ-C30) Lymphödem, Kribbel-/Taubheitsgefühl, Geschmacksveränderung (EORTC QLQ-EN24)

Für die Skala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30, sowie die Skalen Lymphödem, Kribbel-/Taubheitsgefühl und Geschmacksveränderung des EORTC QLQ-EN24 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil vom Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. Das 95 %-KI der SMD liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel.

Diarrhö (EORTC QLQ-C30)

Für die Skala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. Das 95 %-KI der SMD liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel.

Sexuelle/vaginale Probleme (EORTC QLQ-EN24)

Für die Skala sexuelle/vaginale Probleme des EORTC QLQ-EN24 liegen keine verwertbaren Daten vor, da nur 18,4 % der Patientinnen in die Auswertung eingingen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Haarausfall (EORTC QLQ-EN24)

Für die Skala Haarausfall des EORTC QLQ-EN24 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil vom Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. Das 95 %-KI der SMD liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Die Betrachtung der Verlaufskurven für die mittlere Änderung im Vergleich zu Studienbeginn für den Endpunkt Haarausfall (siehe Abbildung 22) zeigt eine unmittelbare Zunahme der Symptomatik in der Vergleichsgruppenkurve und einen fast konstanten Verlauf der Interventionsgruppenkurve. Gekoppelt mit der Größe des beobachteten Effekts und des zugehörigen 95 %- KI ergibt sich für die Skala Haarausfall ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der VAS des EQ-5D, werden die MMRM-Auswertungen betrachtet. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Lenvatinib. Das 95 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24

Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 erfasst. Es werden jeweils die MMRM-Auswertungen betrachtet.

Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, (EORTC QLQ-C30), sexuelles Interesse, sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-EN24)

Für die Skalen globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, und kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30, sowie die Skalen sexuelles Interesse und sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-EN24 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Emotionale Funktion, soziale Funktion (EORTC QLQ-C30)

Für die Skalen emotionale Funktion und soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Lenvatinib. Das 95 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Sexueller Genuss (EORTC QLQ-EN24)

Für die Skala sexueller Genuss des EORTC QLQ-EN24 liegen keine verwertbaren Daten vor, da nur 18,2 % der Patientinnen in die Auswertung eingingen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Negatives Körperbild (EORTC QLQ-EN24)

Für die Skala negatives Körperbild zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil vom Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. Das 95 %-KI der SMD liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Immunvermittelte SUEs und schwere UEs, Hypertonie (schwere UEs)

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und schwere UEs sowie Hypertonie (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. Die Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven der Endpunkte immunvermittelte SUEs und schwere UEs sowie Hypertonie (schwere UEs) (siehe Abbildung 6 bis Abbildung 8) zeigt eine unmittelbare Abnahme der Interventionsgruppenkurve und einen fast ereignisfreien, konstanten Verlauf der Vergleichsgruppenkurve. Gekoppelt mit der Größe des beobachteten Effekts und des zugehörigen 95 %-KI ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel.

Blutungen

Für den Endpunkt Blutungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Kardiotoxizität (schwere UEs)

Für den Endpunkt Kardiotoxizität (schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Kopfschmerzen (UEs), Harnwegsinfektion (SUEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs), Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs), Lipase erhöht (schwere UEs), Gewicht erniedrigt (schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (schwere UEs), Proteinurie (schwere UEs), Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (schwere UEs)

Für die Endpunkte Kopfschmerzen (UEs), Harnwegsinfektion (SUEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs), Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs), Lipase erhöht (schwere UEs), Gewicht erniedrigt (schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

(schwere UEs), Proteinurie (schwere UEs) und Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel.

Alopezie (UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)

Für die Endpunkte Alopezie (UEs) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. Die Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven der Endpunkte Alopezie (UEs) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) (siehe Abbildung 10 und Abbildung 12) zeigt eine unmittelbare Abnahme der Vergleichsgruppenkurve und einen fast ereignisfreien, konstanten Verlauf der Interventionsgruppenkurve. Gekoppelt mit der Größe des beobachteten Effekts und des zugehörigen 95 %-KI ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre)
- Histologie (endometrioid vs. nicht endometrioid)

Die genannten Merkmale waren a priori definiert. Das Merkmal Geschlecht wird nicht betrachtet, da Männer von der Grunderkrankung nicht betroffen sind.

Für die bewertungsrelevante Gesamtpopulation liegen jedoch nur für den Endpunkt Gesamtüberleben Subgruppenanalysen für beide ausgewählte Merkmale vor. Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen fehlen Subgruppenanalysen für die bewertungsrelevante

Gesamtpopulation vollständig. Gemäß der Dossievorlage des G-BA ist die Untersuchung von Effektmodifikatoren für alle relevanten Endpunkte erforderlich [18].

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen zeigen sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [19].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und zu den Nebenwirkungen

Für die nachfolgenden Endpunkte geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Es liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie für die Endpunkte Dyspnoe, Diarrhö, Lymphödem, Kribbel-/Taubheitsgefühl, Haarausfall und Geschmacksveränderung, erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 bzw. dem EORTC QLQ-EN24, vor. Daher werden diese Endpunkte der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Der pU legt keine Einschätzung hinsichtlich des Schweregrads dieser Endpunkte vor.

Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da keine Angaben zum Schweregrad der UEs vorliegen, welche jeweils zu einem Abbruch der Therapie führten. Der pU legt keine Einschätzung hinsichtlich des Schweregrads dieses Endpunkts vor.

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesamte Beobachtungsdauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	18,3 vs. 11,4 HR: 0,62 [0,51; 0,75]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Verkürzte Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Symptomskalen		
Fatigue	MW: 9,01 vs. 12,03 MD: -3,02 [-5,41; -0,63] p = k. A. SMD: -0,18 [-0,33; -0,04] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	MW: 5,49 vs. 8,07 MD: -2,58 [-4,66; -0,50] p = k. A. SMD: -0,18 [-0,33; -0,03] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	MW: 6,20 vs. 4,35 MD: 1,85 [-0,84; 4,53] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	MW: 2,05 vs. 7,62 MD: -5,58 [-7,91; -3,24] p = k. A. SMD: -0,35 [-0,50; -0,202] SMD: 0,35 [0,202; 0,50] ^{c, d} Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,20 < KI ₀ ≤ 0,40 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Schlaflosigkeit	MW: 1,53 vs. 4,32 MD: -2,79 [-5,60; 0,02] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Appetitverlust	MW: 12,95 vs. 8,51 MD: 4,44 [1,37; 7,51] p = k. A. SMD: 0,21 [0,06; 0,36] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	MW: -1,23 vs. 2,67 MD: -3,90 [-6,60; -1,20] p = k. A. SMD: -0,21 [-0,36; -0,06] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	MW: 11,15 vs. 5,38 MD: 5,77 [3,44; 8,10] p = k. A. SMD: 0,36 [0,21; 0,51] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,20 < KI_u \leq 0,40$ geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
Symptomatik (EORTC QLQ-EN24) – Symptomskalen		
Lymphödem	MW: 2,61 vs. 9,21 MD: -6,60 [-9,37; -3,82] p = k. A. SMD: -0,38 [-0,54; -0,22] SMD: 0,38 [0,22; 0,54] ^{c, d} Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,20 < KI_u \leq 0,40$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
urologische Symptome	MW: -0,93 vs. 2,24 MD: -3,17 [-5,07; -1,27] p = k. A. SMD: -0,27 [-0,43; -0,11] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
gastrointestinale Symptome	MW: 3,24 vs. 2,81 MD: 0,43 [-1,19; 2,05] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
sexuelle/vaginale Probleme	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rücken- und Beckenschmerzen	MW: -0,69 vs. 1,52 MD: -2,21 [-5,09; 0,67]; p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Kribbel-/Taubheitsgefühl	MW: -3,33 vs. 3,81 MD: -7,15 [-10,27; -4,03] p = k. A. SMD: -0,36 [-0,53; -0,204] SMD: 0,36 [0,204; 0,53] ^{c, d} Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,20 < KI_u \leq 0,40$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
muskulärer Schmerz	MW: 8,69 vs. 2,32 MD: 6,37 [3,22; 9,52] p = k. A. SMD: 0,32 [0,16; 0,48] ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Haarausfall	MW: -4,44 vs. 53,60 MD: -58,03 [-61,54; -54,53] p = k. A. SMD: -2,64 [-2,85; -2,42] SMD: 2,64 [2,42; 2,85] ^{c, d} Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,40 < KI_u$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Geschmacksveränderung	MW: 14,31 vs. 23,90 MD: 9,59 [-13,14; -6,04] p = k. A. SMD: -0,43 [-0,59; -0,27] SMD: 0,43 [0,27; 0,59] ^{c, d} Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,20 < KI_u \leq 0,40$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	MW: -4,99 vs. -7,61 MD: 2,62 [0,67; 4,57] p = k. A. SMD: 0,19 [0,05; 0,34] ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen		
globaler Gesundheitsstatus	MW: -6,58 vs. -8,03 MD: 1,45 [-0,69; 3,60] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	MW: -9,51 vs. -9,24 MD: -0,27 [-2,41; 1,86] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Rollenfunktion	MW: -11,67 vs. -11,92 MD: 0,24 [-2,53; 3,02] p = k. A	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	MW: 1,34 vs. -2,17 MD: 3,51 [1,38; 5,64] p = k. A SMD: 0,24 [0,09; 0,39] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	MW: -3,56 vs. -5,23 MD: 1,68 [-0,44; 3,79] p = k. A	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	MW: -6,99 vs. -10,26 MD: 3,27 [0,48; 6,05] p = k. A SMD: 0,17 [0,03; 0,32] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-EN24		
sexuelles Interesse	MW: -3,45 vs. -4,24 MD: 0,79 [-0,72; 2,29] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
sexuelle Aktivität	MW: -3,63 vs. -3,73 MD: 0,11 [-1,16; 1,37] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
sexueller Genuss	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
negatives Körperbild	MW: 1,51 vs. 13,23 MD: -11,73 [-15,23; -8,22] p = k. A. SMD: -0,53 [-0,69; -0,37] SMD: 0,53 [0,37; 0,69] ^{c, d} Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,30 < KI_u \leq 0,50$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Nebenwirkungen		
SUEs	40,9 vs. n. e. HR: 1,67 [1,33; 2,09] HR: 0,60 [0,48; 0,752] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
schwere UEs	5,1 vs. 3,6 HR: 1,07 [0,91; 1,25] p = 0,412	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 2,81 [1,89; 4,20] HR: 0,36 [0,24; 0,53] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
immunvermittelte SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 29,55 [4,05; 215,69] HR: 0,03 [< 0,01; 0,25] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
immunvermittelte schwere UEs	n. e. vs. n. e. HR: 29,93 [4,11; 217,76] HR: 0,03 [< 0,01; 0,24] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Hypertonie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 17,49 [8,92; 34,30] HR: 0,06 [0,03; 0,11] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Blutungen	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Kardiotoxizität (operationalisiert als SOC Herzerkrankungen, schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,42 [0,17; 1,00] p = 0,050	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Kopfschmerzen (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,59 [1,75; 3,84] HR: 0,39 [0,26; 0,57] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Alopezie (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,12 [0,07; 0,18] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere / Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Harnwegsinfektion (SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: 5,04 [1,13; 22,58] HR: 0,20 [0,04; 0,88] ^d p = 0,034 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,18 [0,13; 0,26] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 1,63 [1,12; 2,37] HR: 0,61 [0,42; 0,89] ^d p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 13,95 [1,87; 103,91] HR: 0,07 [0,01; 0,53] ^d p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Lipase erhöht (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 3,08 [1,15; 8,29] HR: 0,32 [0,12; 0,87] ^d p = 0,026 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Gewicht erniedrigt (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 16,29 [2,21; 119,86] HR: 0,06 [0,01; 0,45] ^d p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,44 [1,58; 3,77] HR: 0,41 [0,27; 0,63] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 3,65 [1,39; 9,57] HR: 0,27 [0,10; 0,72] ^d p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Proteinurie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 16,16 [2,16; 120,89] HR: 0,06 [0,01; 0,46] ^d p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,44 [0,23; 0,82] p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: k. A p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und des Skalenniveaus der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen bzw. unteren Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o bzw. KI_u)</p> <p>c. Liegt das KI für die SMD in Form von Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; KI_u: untere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-EN24: Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24; SMD: Standardmittelwertdifferenz; SOC: Systemorganklasse, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Positive Effekte	Negative Effekte
Gesamte Beobachtungsdauer	
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	–
Verkürzte Beobachtungsdauer	
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dyspnoe, Lymphödem, Kribbeln-/Taubheitsgefühl, Geschmacksveränderung jeweils Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering <ul style="list-style-type: none"> ▪ Haarausfall Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diarrhö Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ negatives Körperbild Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) Hinweis auf einen geringeren Schaden, Ausmaß: erheblich <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs) Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß: beträchtlich	schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: beträchtlich <ul style="list-style-type: none"> ▪ immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs jeweils Hinweis auf einen höheren Schaden, Ausmaß: erheblich <ul style="list-style-type: none"> ▪ Harnwegsinfektion (SUEs) Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: beträchtlich <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypertonie (schwere UEs) Hinweis auf einen höheren Schaden, Ausmaß: erheblich <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Lipase erhöht (jeweils schwere UEs) jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: beträchtlich <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leber- und Gallenerkrankungen, Gewicht erniedrigt, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Proteinurie (jeweils schwere UEs) jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: erheblich <ul style="list-style-type: none"> ▪ Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (schwere UEs) Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen ▪ Alopezie (UEs) Hinweis auf einen geringeren Schaden, Ausmaß: beträchtlich	nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen ▪ Abbruch wegen UEs, ▪ Kopfschmerzen (UEs) jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: beträchtlich
SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UEs: unerwünschte Ereignisse	

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte, mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunkts oder eines Hinweises und von unterschiedlichem Ausmaß.

Maßgeblich für die Ableitung des Zusatznutzens ist der Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Gesamtüberleben.

Für die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität überwiegen die positiven Effekte von Pembrolizumab + Lenvatinib. In der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen gibt es für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) zudem einen Hinweis auf einen geringeren Schaden von erheblichem Ausmaß.

Demgegenüber stehen negative Effekte insbesondere der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen, darunter Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von beträchtlichem Ausmaß für den Endpunkt SUEs und mehrere spezifische UEs sowie Hinweise auf einen höheren Schaden von erheblichem Ausmaß für die Endpunkte immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs und Hypertonie (schwere UEs). Die beobachteten Effekte für die Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Nebenwirkungen beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Beobachtungszeitraum bis zum Behandlungsende (zuzüglich 4 Zykluslängen bzw. 30 Tage oder 120 Tage).

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt, und für die Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Patientinnen, für die eine andere Behandlungsoption als Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Tabelle 20 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 20: Pembrolizumab + Lenvatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b	Patientinnen, für die Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^c
		Patientinnen, für die eine andere Behandlungsoption als Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt: Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: Endokrine Therapie (Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat); systemische Chemotherapie, die auch eine platinbasierte Re-Therapie sein kann (Cisplatin [Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin], Doxorubicin [Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin], Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, Paclitaxel [Monotherapie]), sowie BSC allein. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>c. In die Studie KEYNOTE 775 / 309 wurden nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 sowie mit einer Krankheitsprogression nach einer vorherigen platinbasierten Therapie eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 sowie auf Patientinnen mit einer Krankheitsprogression während einer vorherigen platinbasierten Therapie übertragen werden können.</p> <p>BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen der Teilpopulation der Patientinnen der Studie KEYNOTE 775 / 309, für die vor Randomisierung von der Prüffärztin bzw. vom Prüfarzt eine Behandlung mit Doxorubicin ausgewählt wurde, einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für alle Patientinnen im Anwendungsgebiet ohne Einschränkung ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das Endometriumkarzinom nachvollziehbar und plausibel dar.

Laut Fachinformation ist Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt [11]. Davon abweichend

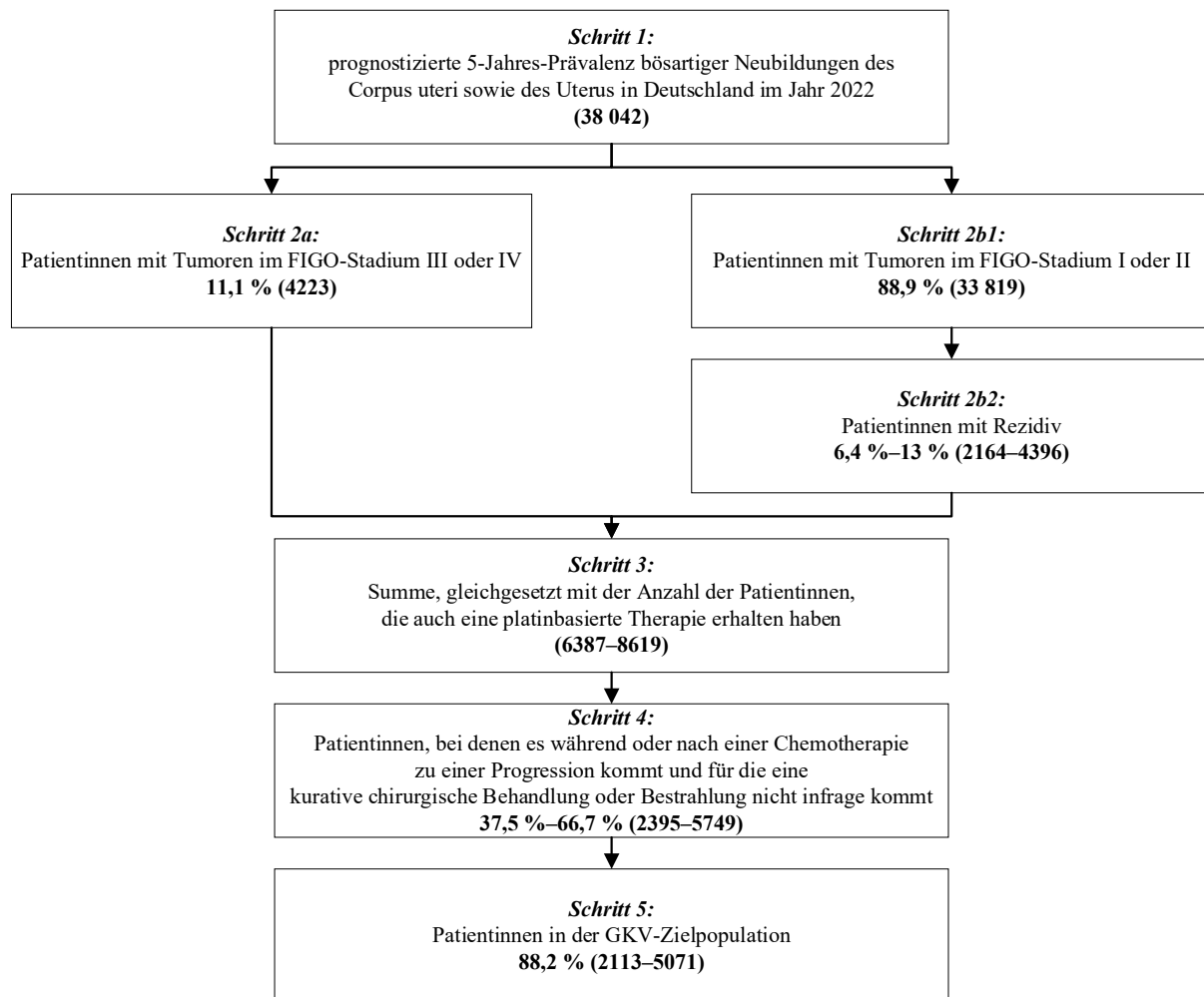
- gibt der pU zwar in seiner Charakterisierung der Zielpopulation das rezidivierende Endometriumkarzinom nicht an, berücksichtigt es aber in seiner Herleitung der Patientenzahlen (siehe Abschnitt 3.1.3) und
- schränkt der pU auf eine vorherige systemische – statt platinbasierte – Therapie ein. Dies wird in Abschnitt 3.1.3 adressiert (siehe dort Schritt 3) und bewertet.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass die therapeutischen Möglichkeiten für Patientinnen mit einem rezidierten oder fortgeschrittenen Endometriumkarzinom, die während oder nach platinbasierter Therapie ein Fortschreiten der Erkrankung gezeigt haben, nur noch begrenzt sind.

3.1.3 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

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;

pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

Schritt 1: prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen des Corpus uteri sowie des Uterus in Deutschland im Jahr 2022

Der pU entnimmt zunächst der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 16.03.2021 [20] die 5-Jahres-Prävalenz von bösartigen Tumoren des Gebärmutterkörpers als rohe Rate pro 100 000 weiblichen Personen in Deutschland für die Jahre 2013 bis 2017. 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).

Anschließend prognostiziert der pU auf Basis der Daten der Jahre 2013 bis 2017 mittels linearer Regression für das Jahr 2022 eine 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Tumoren des Gebärmutterkörpers von 90 pro 100 000 weiblichen Personen in Deutschland.

Durch Multiplikation der Prävalenzrate mit der vom Statistischen Bundesamt für das Jahr 2022 durch das Schätzverfahren G1-L2-W2 vorausberechneten Anzahl weiblicher Personen [21] prognostiziert der pU eine 5-Jahres-Prävalenz von 38 042 Patientinnen mit bösartigen Tumoren des Gebärmutterkörpers in Deutschland im Jahr 2022.

Schritt 2a: Patientinnen mit Tumoren im FIGO-Stadium III oder IV

Der pU operationalisiert das fortgeschrittene Endometriumkarzinom über die Stadien III und IV gemäß Klassifikation der International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO).

Auf Basis von Publikationen mehrerer Krebsregister gibt der pU die folgenden Anteilswerte für Patientinnen mit Tumoren im FIGO-Stadium III oder IV an:

- 15,2 % (für Brandenburg im Jahr 2018 [22])
- 10,0 % (für Berlin im Jahr 2018 [22])
- 9,7 % (für Hessen im Jahr 2016 [23])
- 9,5 % (für Niedersachsen in den Jahren 2017 bis 2018 [24])
- 11,3 % (für Mecklenburg-Vorpommern in den Jahren 2008 bis 2018 [25])

Anschließend bildet der pU den ungewichteten Mittelwert der obigen Anteilswerte (11,1 %) und multipliziert ihn mit dem Ergebnis aus Schritt 1.

Schritt 2b: Patientinnen mit Tumoren im FIGO-Stadium I oder II und zusätzlich Rezidiv

Der pU berücksichtigt, dass die Zielpopulation nicht nur Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (siehe Schritt 2a) umfasst, sondern auch Patientinnen, deren Endometriumkarzinom nicht fortgeschritten ist (durch den pU operationalisiert über die FIGO-Stadien I und II, siehe Schritt 2b1) und die zusätzlich ein Rezidiv aufweisen (siehe Schritt 2b2).

Schritt 2b1: Patientinnen mit Tumoren im FIGO-Stadium I oder II

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen mit Tumoren im FIGO-Stadium I oder II, indem er die Anzahl der Patientinnen mit Tumoren im FIGO-Stadium III oder IV (Ergebnis aus Schritt 2a) von der Gesamtzahl der Patientinnen (Ergebnis aus Schritt 1) abzieht. Dies entspricht einem Anteil von 88,9 % der Patientinnen mit Tumoren im FIGO-Stadium I oder II an der Gesamtzahl der Patientinnen.

Schritt 2b2: Patientinnen mit Rezidiv

Der pU verweist für die Anteilsspanne an Rezidiven auf 2 Publikationen:

- Einer retrospektiven Analyse von Huijgens und Mertens [26] zu 209 Patientinnen, die aufgrund eines primären Endometriumkarzinoms in 1 Klinikum in den Niederlanden zwischen den Jahren 2002 und 2010 operiert wurden, entnimmt der pU für die FIGO-Stadien I bis IIA (172 Patientinnen) einen Rezidiv-Anteilswert von 6,4 %.
- Einer systematischen Übersichtsarbeit von Fung-Kee-Fung et al. aus dem Jahr 2006 [27], die insbesondere über Daten von 12 retrospektiven, nicht vergleichenden Studien mit ausgewerteter Nachbeobachtung berichtet, entnimmt der pU einen über die Studien gepoolten Rezidiv-Anteilswert von 13 %.

Der pU multipliziert beide Anteilswerte mit dem Ergebnis aus Schritt 2b1.

Schritt 3: Summe, gleichgesetzt mit der Anzahl der Patientinnen, die auch eine platinbasierte Therapie erhalten haben

Der pU summiert die Ergebnisse aus den Schritten 2a und 2b2. Er geht zusätzlich davon aus, dass 100 % dieser Patientinnen eine platinbasierte Therapie erhalten haben.

Schritt 4: Patientinnen, bei denen es während oder nach einer Chemotherapie zu einer Progression kommt und für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt

Der pU veranschlagt für die Progression nach einer Chemotherapie eine Anteilsspanne von 37,5 % bis 66,7 % und multipliziert diese mit dem Ergebnis aus Schritt 3. Beide Anteilswerte entsprechen den ausgewiesenen Rezidivraten für das Stadium III bzw. IV gemäß FIGO in der bereits in Schritt 2b2 herangezogenen Publikation von Huijgens und Mertens [26].

Der pU gibt an, dass in Ermangelung geeigneter Quellen für die Anzahl an Patientinnen, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt, keine weitere Konkretisierung erfolgen kann. Dies entspricht der Veranschlagung eines zugehörigen Anteilswerts von 100 %.

Schritt 5: Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Patientinnen von 88,2 % [28,29] ermittelt der pU eine Anzahl von 2113 bis 5071 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend, methodisch jedoch teilweise nicht nachvollziehbar. In der Gesamtschau ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen des Corpus uteri sowie des Uterus

Einerseits ist unklar, weshalb der pU eine 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Tumoren des Gebärmutterkörpers von 90 pro 100 000 weiblichen Personen in Deutschland veranschlagt. Eine eigene Berechnung ergibt mittels der vom pU angegebenen und rechnerisch nachvollziehbaren Regressionsgleichung abweichend eine prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz von 97 pro 100 000 weiblichen Personen in Deutschland im Jahr 2022. Auch die Prognose des RKI liegt höher (43 000 Patientinnen [30]) als die Angabe des pU (38 042 Patientinnen). Zusätzlich werden durch das Heranziehen der 5-Jahres-Prävalenz diejenigen Patientinnen nicht berücksichtigt, bei denen das Endometriumkarzinom vor dem Jahr 2018 diagnostiziert wurde und die im Jahr 2022 noch leben.

Andererseits handelt es sich bei der Ausgangsbasis – wie vom pU selbst angegeben – nicht alleinig um Daten des Endometriumkarzinoms (C54.1 gemäß ICD-10), sondern übergreifend um Daten der Oberkategorien C54.- und C55 gemäß ICD-10.

Aufgrund der gegenläufigen Abweichungen ist somit insgesamt von einer Unsicherheit der Ausgangsbasis auszugehen.

Zu Schritt 2a: Patientinnen mit Tumoren im FIGO-Stadium III oder IV

Der pU wendet die Anteilswerte, die sich hauptsächlich auf inzidente Patientinnen beziehen, auf prävalente Patientinnen aus Schritt 1 an. Dies führt zu einer Unsicherheit.

Außerdem schließt der pU die in den Quellen [22-25] angegebenen Anzahlen bzw. Anteilswerte von Patientinnen ohne Stadienangabe in die Grundgesamtheit ein. Dies führt zu Unterschätzungen der Anteilswerte für die FIGO-Stadien III und IV, da der pU die Patientinnen ohne Stadienangabe vollständig der Gruppe der Patientinnen ohne FIGO-Stadium III und ohne FIGO-Stadium IV zuordnet.

Darüber hinaus sind die vom pU angegebenen Anteilswerte für Patientinnen mit Tumoren im FIGO-Stadium III oder IV nicht vollständig rechnerisch nachvollziehbar. Zusätzlich wäre es angemessener gewesen, die Unsicherheit über die Bildung einer Spanne zu berücksichtigen statt einen ungewichteten Mittelwert zu veranschlagen.

Zu Schritt 2b1: Patientinnen mit Tumoren im FIGO-Stadium I oder II

Da das Ergebnis des Schritts 2b1 die Differenz zwischen den Ergebnissen aus den Schritten 1 und 2a ist, ist das Ergebnis des Schritts 2b1 ebenfalls durch die oben genannten methodischen Probleme beeinflusst.

Zu Schritt 2b2: Patientinnen mit Rezidiv

Die vom pU angegebene Anteilsspanne an Rezidiven ist mit Unsicherheit behaftet, da der Anteilswert der oberen Grenze (13 %) nicht ausschließlich Patientinnen des frühen Endometriumkarzinoms berücksichtigt [27]. Für die untere Grenze (6,4 %) sind der Quelle [26]

für die Patientinnen in den FIGO-Stadien I bis IIA keine Angaben zum Follow-up zu entnehmen. Für die gesamte Kohorte – also unter zusätzlichem Einschluss von Patientinnen in anderen Stadien – ist ein medianes Follow-up von 40 Monaten angegeben. Es besteht eine Abhängigkeit des Anteilswerts von der Länge des Follow-ups. Insgesamt ist unklar, inwieweit der zu veranschlagende Anteilswert für die prävalente Population in Deutschland abweicht.

Zu Schritt 3: Vorbehandlung mit einer platinbasierten Therapie

Es ist unklar, weshalb der pU davon ausgeht, dass 100 % der Patientinnen aus den Schritten 2a und 2b2 eine platinbasierte Therapie erhalten haben. Beispielsweise werden in der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Networks zusätzlich Monotherapien mit u. a. Doxorubicin, Paclitaxel und Docetaxel für die systemische Therapie bei rezidivierendem, metastasiertem oder Hochrisikostadium des Endometriumkarzinoms empfohlen [31].

Zu Schritt 4: Patientinnen, bei denen es während oder nach einer Chemotherapie zu einer Progression kommt und für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt

Das Vorgehen des pU, die Rezidivraten für die FIGO-Stadien III und IV als Anteilswerte für eine Progression während oder nach einer Chemotherapie heranzuziehen, ist mit Unsicherheit behaftet. Der Publikation lassen sich Hinweise entnehmen, dass nicht alle eingeschlossenen Patientinnen eine adjuvante Therapie bzw. spezifisch eine (platinbasierte) Chemotherapie erhalten haben. Zudem ist der Anteil mit Progression abhängig von der Nachbeobachtungszeit ab platinbasierter Chemotherapie. Es ist unklar, inwieweit die Nachbeobachtungszeit aus der vom pU herangezogenen Quelle auf die prävalente Patientenpopulation in Deutschland übertragbar ist. Insgesamt ist somit unklar, inwieweit das Patientenkollektiv [26] repräsentativ für die Gesamtheit der Patientinnen ist, deren Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie fortgeschritten ist [11].

Es ist darüber hinaus unklar, welcher Anteilswert zusätzlich für Patientinnen, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt, zu veranschlagen ist.

Berücksichtigung des parallelen Verfahrens zu Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im gleichen Anwendungsgebiet und Verweis auf frühere Verfahren

Sowohl die vom pU angegebene Anzahl von 2113 bis 5071 Patientinnen als auch die im Dossier zum parallelen Verfahren zu Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im gleichen Anwendungsgebiet angegebene Anzahl von 1130 bis 1526 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation [32] ist mit Unsicherheit behaftet [33].

Das Verfahren zu Dostarlimab bezog sich auf ein ähnliches Anwendungsgebiet (Endometriumkarzinom, wobei u. a. eine Mismatch-Reparatur-Defizienz [dMMR] / hohe Mikrosatelliteninstabilität [MSI-H] vorliegen musste). Dabei lagen – wie im aktuellen Verfahren – Patientenzahlen aus 2 Ansätzen vor, die jeweils mit Unsicherheit behaftet waren [34]. Daher wurde – um der Unsicherheit Rechnung zu tragen – eine Spanne unter Berücksichtigung beider Ansätze beschlossen [4,35,36]. Vor diesem Hintergrund kann unter Berücksichtigung der

sowohl vom pU als auch im Dossier zum parallelen Verfahren [32] vorgelegten Daten eine über beide Spannen gebildete Anzahl von 1130 bis 5071 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation veranschlagt werden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen

Für die Inzidenz bösartiger Neubildungen des Corpus uteri sowie des Uterus geht der pU von einer gleichbleibenden rohen Rate von 25 pro 100 000 weibliche Personen pro Jahr in Deutschland bis zum Jahr 2026 aus.

Für die 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen des Corpus uteri sowie des Uterus geht der pU von einem Rückgang auf 85 pro 100 000 weibliche Personen im Jahr 2026 aus. Eine eigene Berechnung ergibt mittels der vom pU angegebenen Regressionsgleichung abweichend eine prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz von 92 pro 100 000 weiblichen Personen in Deutschland im Jahr 2026.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 21 in Verbindung mit Tabelle 22.

In der Nutzenbewertung wurden Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.5.2). Dadurch wird die Zielpopulation in Patientinnen, für welche Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, und jene, für welche eine andere Behandlungsoption die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, unterteilt. Zu Anteilen dieser Teilpopulationen an der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor.

3.2 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 die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Der pU liefert in Übereinstimmung mit den Angaben des G-BA vom 07.12.2021 Herleitungen zu den Kosten der folgenden Therapien:

- endokrine Therapie: Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat
- systemische Chemotherapie: Cisplatin, Doxorubicin, Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin, Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel sowie Paclitaxel als Monotherapie

Zusätzlich führt der G-BA BSC als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der pU gibt an, dass für BSC die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu BSC in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4.

Der G-BA weist darauf hin, dass Paclitaxel und Carboplatin für die vorliegende Indikation nicht zugelassen sind. Laut G-BA besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Die Angaben des pU zu Paclitaxel und Carboplatin werden nicht bewertet, da diese Wirkstoffe in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder zugelassen noch verordnungsfähig sind.

Für Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin liegen weitere Behandlungsprotokolle vor (siehe z. B. [15,37-39]), die von den vom pU herangezogenen Behandlungsprotokollen abweichen und bei deren Zugrundelegung abweichende Kosten entstehen.

3.2.1 Behandlungsdauer

Da in den Fachinformationen von Pembrolizumab, Lenvatinib, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat und Cisplatin [11,12,40-42] keine maximale Behandlungsdauer und / oder kumulative Gesamtdosis quantifiziert ist, wird für diese Wirkstoffe in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer decken sich – sofern zu entnehmen – zu einem großen Teil mit den Fachinformationen [11-13,40-42]. Abweichungen werden im Folgenden beschrieben.

Doxorubicin wird wegen einer maximalen kumulativen Gesamtdosis von 550 mg/m² KOF [13] nur für eine begrenzte Dauer angewendet. Es ist daher unklar, weshalb der pU teilweise keine ganzzahligen Behandlungstage ansetzt. Dies betrifft die untere Grenze der Monotherapie (5,6 Behandlungstage) sowie die Kombination mit Cisplatin (untere Grenze: 7,5 Behandlungstage; obere Grenze: 18,3 Behandlungstage). Stattdessen sind auf ganze Zahlen abgerundete Behandlungstage zu veranschlagen, da nur ganzzahlige Behandlungstage möglich sind und bei 6 bzw. 8 bzw. 19 Behandlungstagen und der jeweils zugehörigen Dosis pro Behandlung die maximale kumulative Gesamtdosis überschritten würde. Zusätzlich stellt die obere Grenze von 18,3 Behandlungstagen in 1 Jahr für Doxorubicin in der Kombination mit Cisplatin bei einer Zykluslänge von 21 Tagen eine Überschätzung dar, weil das Jahr vor Beginn des 18. Behandlungstags endet.

Für Cisplatin – betrifft die Kombination mit Doxorubicin – zieht der pU eine Dosierungsangabe aus einer Fachinformation zu einem Präparat heran, das im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist [43]. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen und herangezogenen Cisplatin- und Doxorubicin-Präparate liegen in den Fachinformationen [13,42] keine Dosierungsangaben für Cisplatin in dieser Kombination vor.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe decken sich – sofern zu entnehmen – weitgehend mit den Fachinformationen [11-13,40-42].

Der Verbrauch von Cisplatin und Doxorubicin richtet sich nach der KOF. Der pU legt für seine Berechnungen die durchschnittlichen Körpermaße von Frauen (≥ 18 Jahre) gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [44] sowie die DuBois-Formel zugrunde.

Für Medroxyprogesteronacetat ist gemäß Fachinformation die gebräuchlichste Tagesdosis 300 bis 600 mg oral [40]. Diese Dosis ist mit den verfügbaren Tablettenstärken 250 mg und 500 mg nicht exakt zu erzielen, sodass der pU für die untere Grenze 250 mg und – unter Berücksichtigung der Teilbarkeit der Tabletten – für die obere Grenze 625 mg (1 Tablette zu 500 mg und $\frac{1}{2}$ Tablette zu 250 mg) pro Tag veranschlagt.

Für Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin kann der Verbrauch pro Gabe von der Angabe des pU abweichen (siehe Abschnitte 3.2 und 3.2.1).

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Pembrolizumab, Lenvatinib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2021 wieder.

Für Doxorubicin sind teilweise wirtschaftlichere Stückelungen von Präparaten mit unterschiedlichen Wirkstoffstärken möglich, die allerdings eine höhere Anzahl an Durchstechflaschen erfordern.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Medroxyprogesteronacetat und Megestrolacetat veranschlagt der pU in Übereinstimmung mit den Fachinformationen [40,41] keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für alle weiteren Wirkstoffe können die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von den Angaben des pU abweichen. Die Gründe hierfür sind u. a.

- die fehlende Veranschlagung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen durch den pU (beispielsweise die Kontrolle der Nierenfunktion für Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib [11], für Cisplatin [42] und für Doxorubicin [13]),
- die vom pU vorgenommene Veranschlagung von zusätzlichen GKV-Leistungen, die nicht für alle Patientinnen nötig sind, beispielsweise die forcierte Diurese (betrifft Cisplatin),
- die vom pU vorgenommene Veranschlagung der Gebührenordnungsposition für die Infusionstherapie (mindestens 60 Minuten) statt für die ambulante Betreuung (betrifft Cisplatin), die mit höheren Kosten verbunden ist, und
- die vom pU überschätzten Kosten für die Infusionstherapie (betrifft untere Grenze von Doxorubicin in der Monotherapie sowie zumindest die obere Grenze in der Kombination mit Cisplatin wegen der überschätzten Behandlungsdauer, siehe Abschnitt 3.2.1).

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika bzw. monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe berücksichtigt der pU je Behandlung weitgehend korrekt. Über das gesamte Behandlungsjahr betrachtet stellen die vom pU veranschlagten Kosten für Doxorubicin als Monotherapie (betrifft die untere Grenze) sowie in Kombination mit Cisplatin (betrifft zumindest die obere Grenze) wegen der überschätzten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt 3.2.1) eine Überschätzung dar.

Zusätzlich können für Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika von den Angaben des pU abweichen, wenn weitere Behandlungsprotokolle berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 3.2).

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 23 in Abschnitt 4.4. Sie bestehen aus Arzneimittelnkosten, ggf. Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen und ggf. Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

Arzneimittelnkosten

Die vom pU angegebenen Arzneimittelnkosten sind

- für Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib plausibel,
- für Medroxyprogesteronacetat für die vom pU angenommene Dosis (siehe Abschnitt 3.2.2) in der Größenordnung plausibel,
- für Megestrolacetat (in der Größenordnung) plausibel,
- für Cisplatin als Monotherapie plausibel und
- für die untere Grenze von Doxorubicin als Monotherapie wegen der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt 3.2.1) überschätzt und für die obere Grenze plausibel. Diese Bewertung zu Doxorubicin als Monotherapie gilt für das 1. Behandlungsjahr, da je Folgejahr keine Kosten für Doxorubicin anfallen.

Für Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin können die Arzneimittelkosten insgesamt von den Angaben des pU abweichen, da die vom pU veranschlagte Dosierung von Cisplatin in dieser Kombination für das vorliegende Anwendungsgebiet den Fachinformationen nicht zu entnehmen ist (siehe Abschnitt 3.2.1) und weitere Behandlungsprotokolle vorliegen (siehe z. B. [15,37-39]). Für Doxorubicin separat betrachtet liegt beim vom pU veranschlagten Behandlungsprotokoll wegen der von ihm zu hoch angesetzten Anzahl an Behandlungen (siehe Abschnitt 3.2.1) eine Überschätzung vor.

Für BSC gibt der pU korrekt an, dass die Arzneimittelkosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Für Medroxyprogesteronacetat und Megestrolacetat veranschlagt der pU den Fachinformationen [40,41] entsprechend keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für alle weiteren Wirkstoffe können die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von den Angaben des pU abweichen (siehe Abschnitt 3.2.4).

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe berücksichtigt der pU je Behandlung weitgehend korrekt. Über das gesamte Behandlungsjahr betrachtet liegt die untere Grenze der Kosten für Doxorubicin als Monotherapie niedriger als vom pU angegeben (siehe Abschnitt 3.2.4). Für Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin können die untere und obere Grenze von den Angaben des pU abweichen, wenn weitere Behandlungsprotokolle berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 3.2).

Für BSC gibt der pU korrekt an, dass die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) patientenindividuell unterschiedlich sind.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass ein Teil der Patientinnen aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen aufgrund von UEs oder Patientenpräferenzen nicht behandelt werden kann. Der pU geht zwar davon aus, dass nur sehr wenige Patientinnen aufgrund von Kontraindikationen keine Therapie mit Pembrolizumab erhalten können, jedoch adressiert er nicht, inwieweit Kontraindikationen gegenüber Lenvatinib zu weiteren Einschränkungen führen. Mangels belastbarer Daten könne eine zuverlässige Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile derzeit nicht erfolgen. Laut pU liegen keine geeigneten Daten zur ambulanten oder stationären Versorgung vor.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Pembrolizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Pembrolizumab ist in Kombination mit Lenvatinib zugelassen für erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt, angezeigt.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 21 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 21: Pembrolizumab + Lenvatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b	Patientinnen, für die Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ^c
		Patientinnen, für die eine andere Behandlungsoption als Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt: Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: Endokrine Therapie (Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat); systemische Chemotherapie, die auch eine platinbasierte Re-Therapie sein kann (Cisplatin [Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin], Doxorubicin [Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin], Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, Paclitaxel [Monotherapie]), sowie BSC allein. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>c. In die Studie KEYNOTE 775 / 309 wurden nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 sowie mit einer Krankheitsprogression nach einer vorherigen platinbasierten Therapie eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 sowie auf Patientinnen mit einer Krankheitsprogression während einer vorherigen platinbasierten Therapie übertragen werden können.</p> <p>BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen	Kommentar
Pembrolizumab + Lenvatinib	erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt, davon diejenigen, für welche	2113–5071 ^a	Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung sind <ul style="list-style-type: none">▪ gegenläufige Abweichungen der Ausgangsbasis,▪ die Anwendung eines ungewichteten Mittelwerts statt einer Spanne von Anteilswerten zu FIGO-Stadien, wobei die Anteilswerte zusätzlich unterschätzt sind,▪ die Anwendung von Anteilswerten mit inzidenter Basis auf die 5-Jahres-Prävalenz,▪ die teilweise unklare Übertragbarkeit der Anteilswerte aufgrund unterschiedlicher Patientenkollektive in den herangezogenen Datenquellen und▪ die fehlende Einschränkung auf Patientinnen mit platinbasierter Therapie, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt. Unter zusätzlicher Berücksichtigung der Angaben im Dossier zum parallelen Verfahren zu Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab kann eine Gesamtspanne von 1130 bis 5071 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation veranschlagt werden. Auch diese Spanne ist mit Unsicherheit behaftet.
	Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt	keine Angabe	-
	eine andere Behandlungsoption als Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt		
a. Angabe des pU FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 23: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Pembrolizumab + Lenvatinib	erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt	142 262,26	64,82 oder 129,63	617,70 oder 1235,40	142 944,77 oder 143 627,29	Die Angabe zu Arzneimittelkosten ist plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. Die Angabe zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe ist plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie^b						
Medroxyprogesteronacetat	siehe oben ^c	711,75–1576,80	0	0	711,75–1576,80	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind für die vom pU angenommene Dosis in der Größenordnung plausibel.
Megestrolacetat		2832,40–11 325,95	0	0	2832,40–11 325,95	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind (in der Größenordnung) plausibel.
Cisplatin		1142,96–3824,52	572,31–4534,79	1053,00–7047,00	2768,27–15 406,31	Die Angabe zu den Arzneimittelkosten ist plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. Die Angabe zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe ist plausibel.

Tabelle 23: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige 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
Doxorubicin	siehe oben ^c	2331,34–3121,25	41,72–81,95	453,60–891,00	2826,66–4094,20	Die folgende Bewertung gilt für das 1. Behandlungsjahr, da je Folgejahr keine Kosten für Doxorubicin anfallen. Für die Arzneimittelkosten ist die vom pU angegebene untere Grenze überschätzt und die obere Grenze plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. Zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe ist die vom pU angegebene untere Grenze überschätzt und die obere Grenze plausibel.
Cisplatin + Doxorubicin		2969,46–3951,48	628,19–1043,29	1660,50–2891,70	5258,14–7886,48	Die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe können von den Angaben des pU abweichen. Für Doxorubicin separat betrachtet liegt beim vom pU veranschlagten Behandlungsprotokoll eine Überschätzung der Arzneimittelkosten vor.
Carboplatin + Paclitaxel		21 921,22–23 271,80	652,67	2818,80	25 392,68–26 743,27	Die Bewertung der Angaben entfällt (siehe Abschnitt 3.2).
Paclitaxel		16 690,44	1172,32	3159,00	21 021,76	
Best supportive Care		patientenindividuell unterschiedlich				Die Angaben des pU sind plausibel.
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Die aufgeführten Behandlungsoptionen werden vom G-BA als geeignete Komparatoren erachtet.</p> <p>c. Medroxyprogesteronacetat ist zugelassen zur palliativen Behandlung des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms [40]; Megestrolacetat ist zugelassen zur palliativen Behandlung rezidivierender, hoch differenzierter (G1/G2), rezeptorpositiver Endometriumkarzinome [41]; Cisplatin ist als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen Zytostatika zugelassen zur palliativen Therapie von metastasierenden und lokal rezidivierenden Endometriumkarzinomen [42].</p> <p>G: Grading; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 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.

„Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse ergeben sich aus der aktuellen Fachinformation.

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® beträgt bei Erwachsenen entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

Bei Anwendung in Kombination sind die Fachinformationen (Summary of Product Characteristics, SmPC) der jeweiligen begleitenden Therapeutika zu berücksichtigen.

Bei Anwendung in Kombination mit Lenvatinib sollte gegebenenfalls die Behandlung mit einem oder beiden Arzneimitteln unterbrochen werden. Lenvatinib sollte unterbrochen, die Dosis reduziert oder abgesetzt werden, entsprechend den Anweisungen zur Anwendung in Kombination mit Pembrolizumab in der SmPC von Lenvatinib. Dosisreduktionen von KEYTRUDA® werden nicht empfohlen.

Die Behandlung mit KEYTRUDA® muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Jeder Arzt, der KEYTRUDA® verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA® mit dem Patienten besprechen. Der Patientenpass wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (bzw. bis zur maximalen Therapiedauer, falls diese für eine Indikation angegeben wurde) behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.“

Die Patienten müssen auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung von KEYTRUDA® bei immunvermittelten Nebenwirkungen aufgeführt, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben. Die Anwendung von KEYTRUDA® wurde bei einigen besonderen Patientengruppen (z. B. bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit moderater bis schwerer

Einschränkung der Leberfunktion) nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden. Kortikosteroide können ebenfalls als Prämedikation zur antiemetischen Prophylaxe und/oder Linderung von chemotherapie-bedingten Nebenwirkungen gegeben werden, wenn Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde (für Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KEYTRUDA® vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA® voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten, die mit KEYTRUDA® behandelt werden sowie deren Betreuungspersonen, Zugang zu Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird.

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Patienten und/oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome, um ein frühes Erkennen/Feststellen von möglichen immunvermittelten Nebenwirkungen zu ermöglichen.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Endometriumkarzinom, nach Platin-basierter Therapie, Kombination mit Lenvatinib); zweckmäßige Vergleichstherapie. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/777/#zweckmaessige-vergleichstherapie>].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Dostarlimab (Endometriumkarzinom, nach vorheriger Platin-basierter Therapie) [online]. 2021 [Zugriff: 04.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8073/2021-12-02_AM-RL_XII_Dostarlimab_D-699_TrG.pdf.
5. Eisai. A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with Advanced Endometrial Cancer; study KEYNOTE-775/309; clinical study report [unveröffentlicht]. 2021.
6. Eisai. A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with Advanced Endometrial Cancer [online]. [Zugriff: 08.02.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004387-35.
7. Eisai. Lenvatinib in Combination With Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants With Advanced Endometrial Cancer (MK-3475-775/E7080-G000-309 Per Merck Standard Convention [KEYNOTE-775]) [online]. 2021 [Zugriff: 08.02.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03517449>.
8. European Medicines Agency. Keytruda; Assessment report [online]. 2021 [Zugriff: 04.03.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0105-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

9. European Medicines Agency. Lenvima; Assessment report [online]. 2021 [Zugriff: 04.03.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/lenvima-h-c-003727-ii-0042-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
10. Makker V, Colombo N, Casado Herraez A et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med 2022; 386(5): 437-448. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2108330>.
11. MSD. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 24.03.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. Eisai. Fachinformation Lenvima 4 mg/10 mg Hartkapseln. Lenvatinib. Stand November 2021 [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. HEXAL. Doxorubicin HEXAL 2 mg/ml [online]. 2020 [Zugriff: 05.04.2022]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/default.aspx?p=12000>.
14. Fresenius Kabi. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September. 2020.
15. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom; Version 1.0 [online]. 2018 [Zugriff: 04.03.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_1.0.pdf.
16. 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 2021; 31(1): 12-39. <https://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2020-002230>.
17. Colombo N, Creutzberg C, Amant F et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27(1): 16-41. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv484>.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4; Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019 [online]. 2021 [Zugriff: 10.01.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2019-02-21_An12_6_Modul4.pdf.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 24.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
20. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage. Endometriumkarzinom ICD-10 C54-C55 [online]. 2021 [Zugriff: 29.09.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

21. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060; Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 bis 9 [online]. 2019 [Zugriff: 25.03.2022]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile.
22. Klinisches Krebsregister für Brandenburg und Berlin. Jahresbericht 2019. Berichtsjahre 2009–2018 [online]. [Zugriff: 01.10.2021]. URL: https://www.kkrbb.de/files/172EAD78A9A/KKRBB_2019_Jahresbericht.pdf.
23. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2020. Inzidenz und Mortalität 2016 [online]. [Zugriff: 01.10.2021]. URL: https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2020_1.pdf.
24. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Krebs in Niedersachsen - 2020 mit Datenreport 2017 - 2018. Kapitel 4 - Auswertungen des EKN zu den Diagnosejahren 2017-2018 [online]. [Zugriff: 01.10.2021]. URL: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/dateien/jahresberichte/JB2020/JB2020%20EKN%20KKN%20KLast%20Kap%204.pdf>.
25. Klinisches Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern. Jahresbericht 2020 des Klinischen Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern. Diagnosejahre 2008-2018 [online]. [Zugriff: 01.10.2021]. URL: <https://www.kkr-mv.de/veroeffentlichungen/>.
26. Huijgens ANJ, Mertens HJMM. Factors predicting recurrent endometrial cancer. Facts, views & vision in ObGyn 2013; 5(3): 179-186.
27. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L et al. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. Gynecol Oncol 2006; 101(3): 520-529. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.02.011>.
28. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli 2021 [online]. [Zugriff: 29.09.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf.
29. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. Ergebnisse der Bevölkerungsforschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Datenstand: 7. Juli 2021 [online]. 2021. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
30. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 07.12.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile.

31. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bradley K et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Uterine Neoplasms Version 4.2021 [online]. 2021. URL: https://www.nccn.org/guidelines/category_1#site.
32. Eisai. Lenvatinib (Lenvima); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/776/#dossier>].
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lenvatinib (Endometriumkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022. URL: <https://www.iqwig.de/projekte/a21-162.html>.
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dostarlimab (Endometriumkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.09.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-84_dostarlimab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dostarlimab (Endometriumkarzinom) – 2. Addendum zum Auftrag A21-84 [online]. 2021 [Zugriff: 02.12.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/g21-31_dostarlimab_2-addendum-zum-auftrag-a21-84_v1-0.pdf.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Dostarlimab (Endometriumkarzinom, nach vorheriger Platin-basierter Therapie) [online]. 2021 [Zugriff: 04.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5155/2021-12-02_AM-RL_XII_Dostarlimab_D-699_BAnz.pdf.
37. Randall M, Filiaci V, Muss H et al. Randomized Phase III Trial of Whole-Abdominal Irradiation Versus Doxorubicin and Cisplatin Chemotherapy in Advanced Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2006; 24(1): 36-44. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.00.7617>.
38. Hogberg T, Signorelli M, Freire de Oliveira C et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer – Results from two randomised studies. Eur J Cancer 2010; 46(13): 2422–2431. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2010.06.002>.
39. Nomura H, Aoki D, Michimae H et al. Effect of Taxane Plus Platinum Regimens vs Doxorubicin Plus Cisplatin as Adjuvant Chemotherapy for Endometrial Cancer at a High Risk of Progression: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2019; 5(6): 833-840. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0001>.
40. HEXAL. MPA HEXAL [online]. 2020 [Zugriff: 05.04.2022]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/default.aspx?p=12000>.
41. Sobi. MEGESTAT 160 mg Tabletten [online]. 2014 [Zugriff: 05.04.2022]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/default.aspx?p=12000>.

42. Ribosepharm. Cisplatin-Lösung Ribosepharm [online]. 2018 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

43. Teva. Fachinformation Cisplatin Teva 1 mg / ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar. 2017.

44. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

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

Suchstrategie
(Lenvatinib OR E7080 OR E-7080) AND AREA[ConditionSearch] (endometrium OR endometrial)

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
endometr* AND (Lenvatinib* OR E7080 OR E-7080 OR (E 7080))

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(endometrial OR endometrium) AND (Lenvatinib OR E7080 OR E-7080 OR E 7080)

Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

Endpunkt Gesamtüberleben

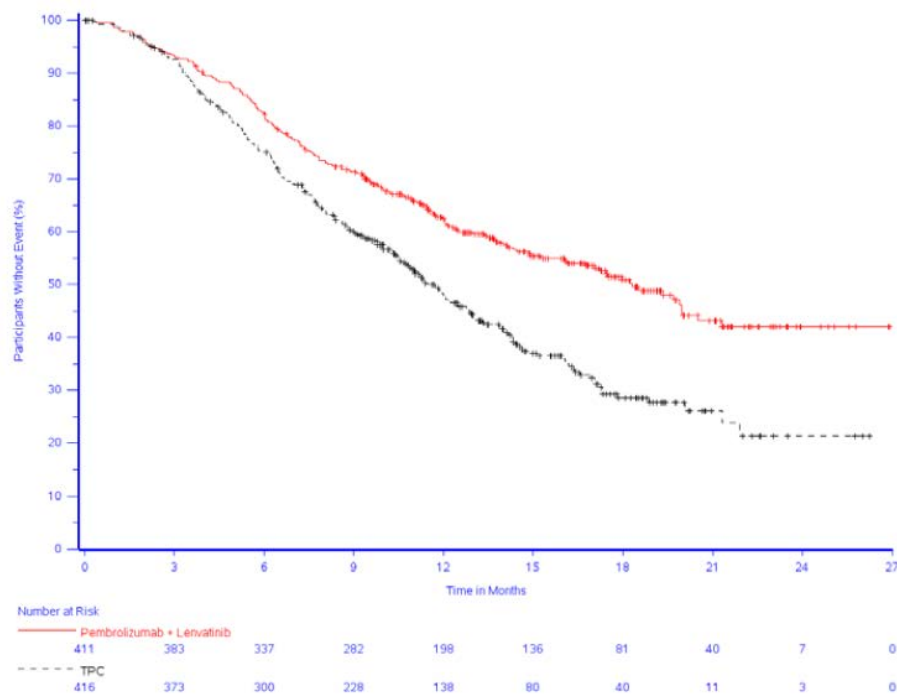


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 775 / 309

Endpunkte zu Nebenwirkungen

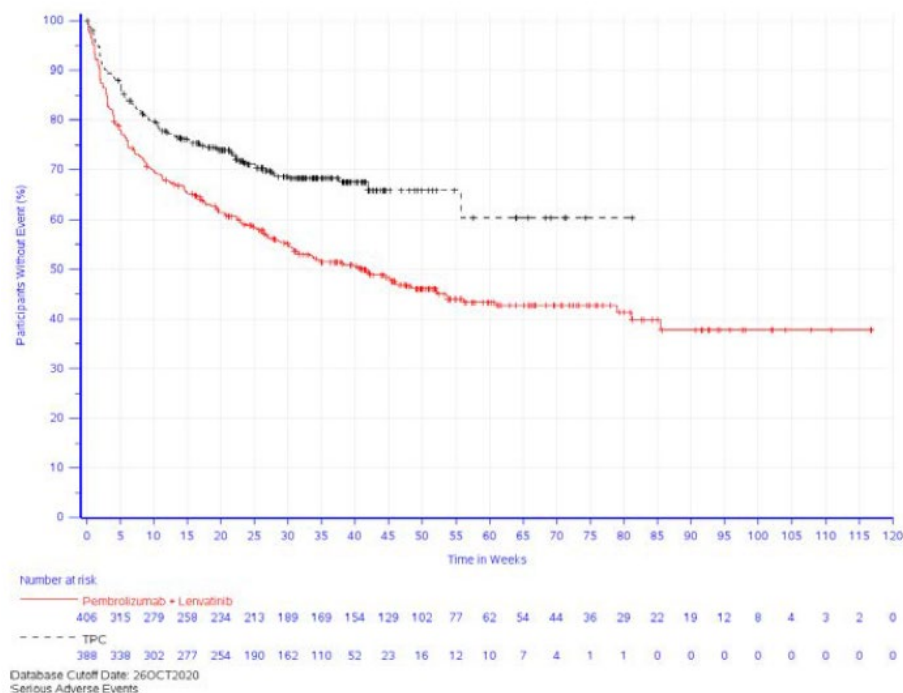


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUEs aus der Studie KEYNOTE 775 / 309

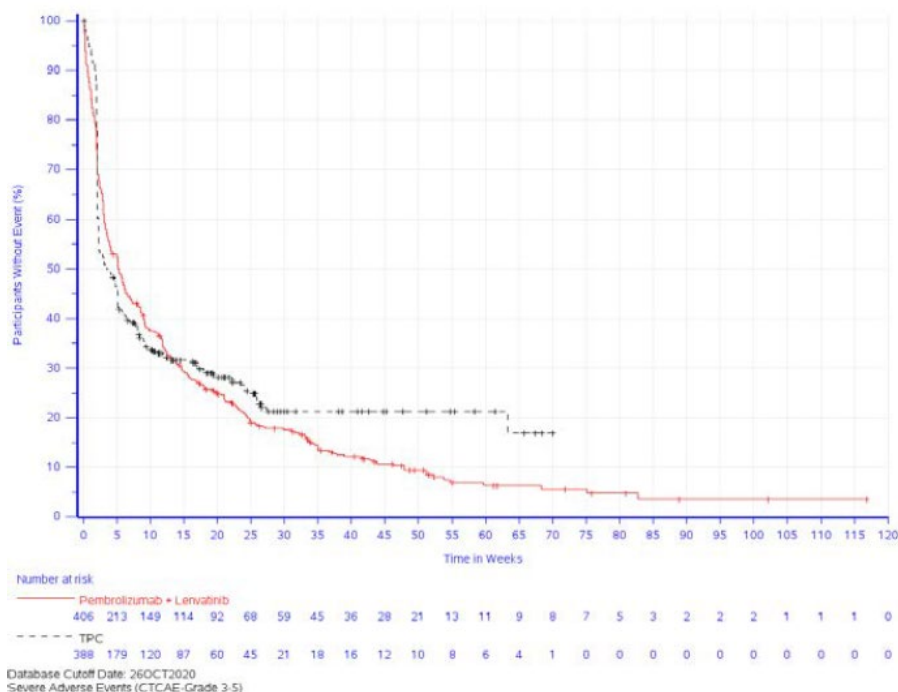


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere UEs aus der Studie KEYNOTE 775 / 309

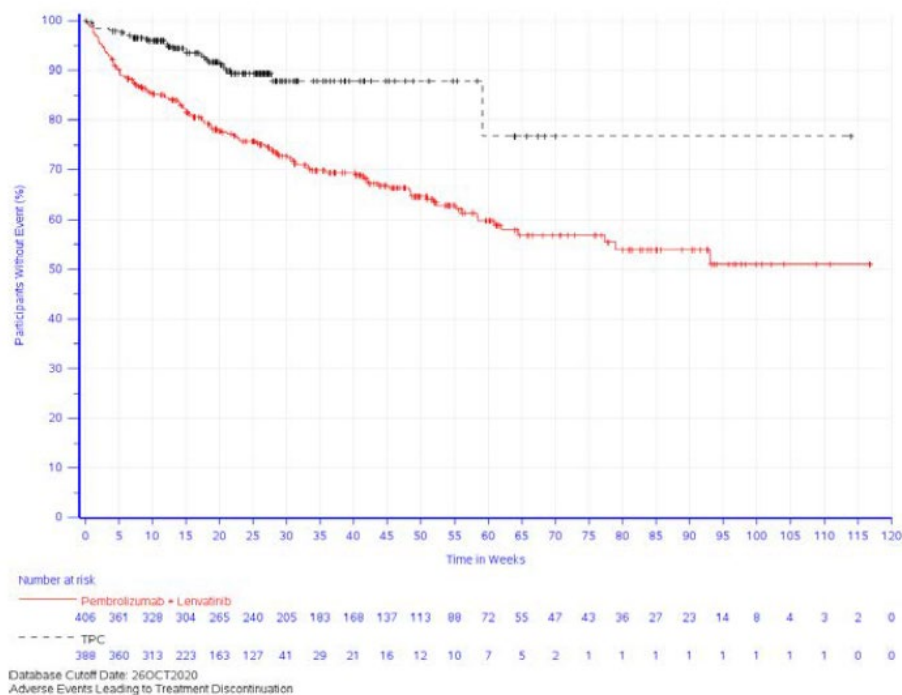


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Abbruch wegen UEs aus der Studie KEYNOTE 775 / 309

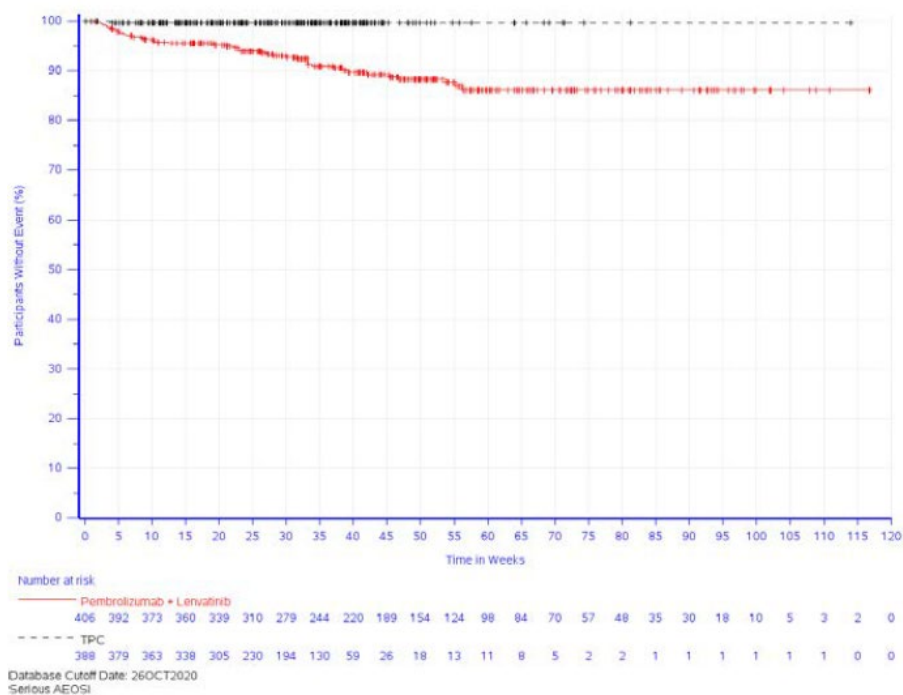


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt immunvermittelte SUEs aus der Studie KEYNOTE 775 / 309

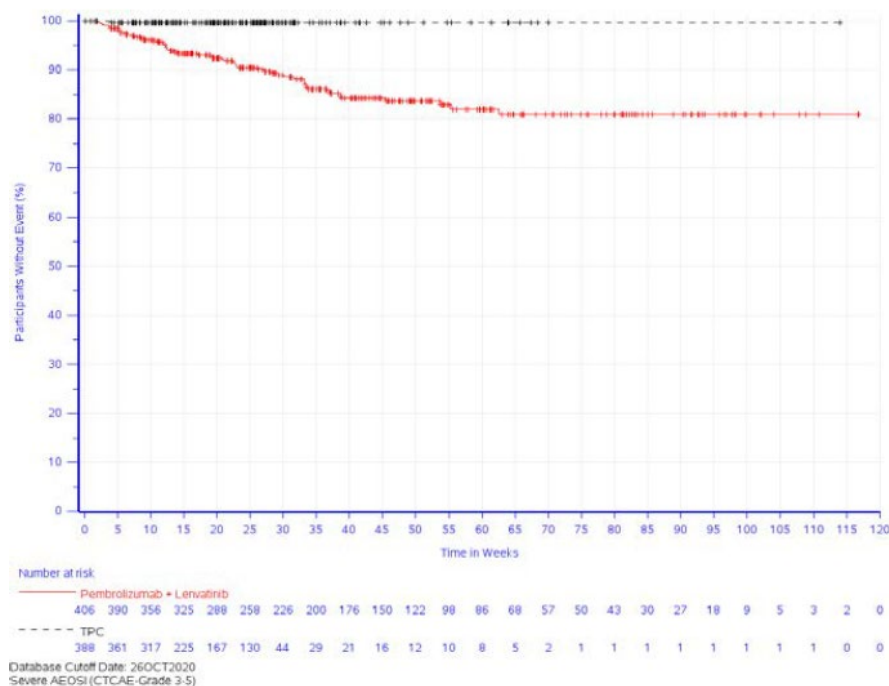


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs aus der Studie KEYNOTE 775 / 309

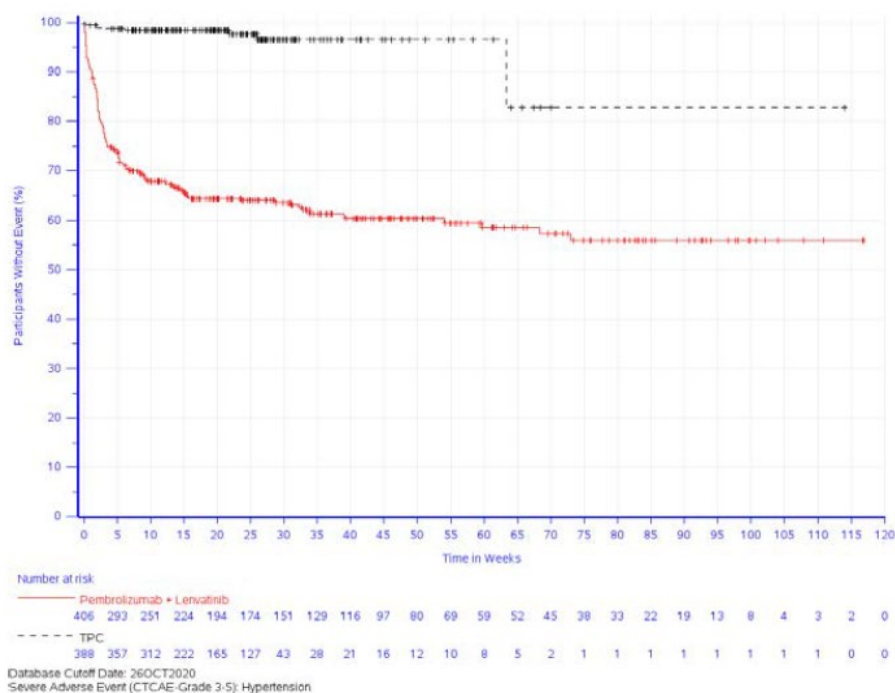


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Hypertonie (PT, schwere UEs) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309

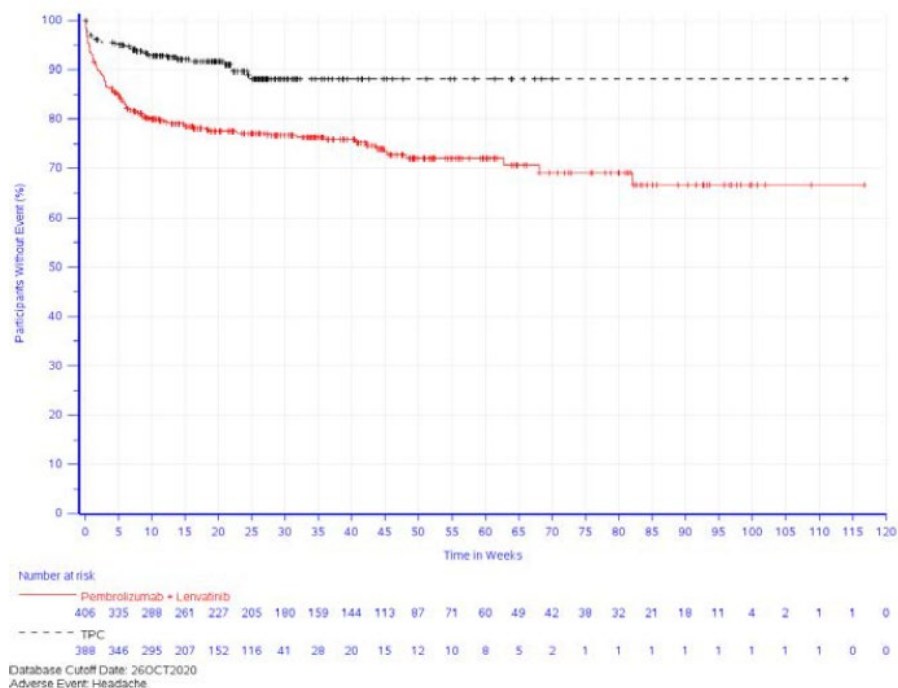


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Kopfschmerz (PT, UEs) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309

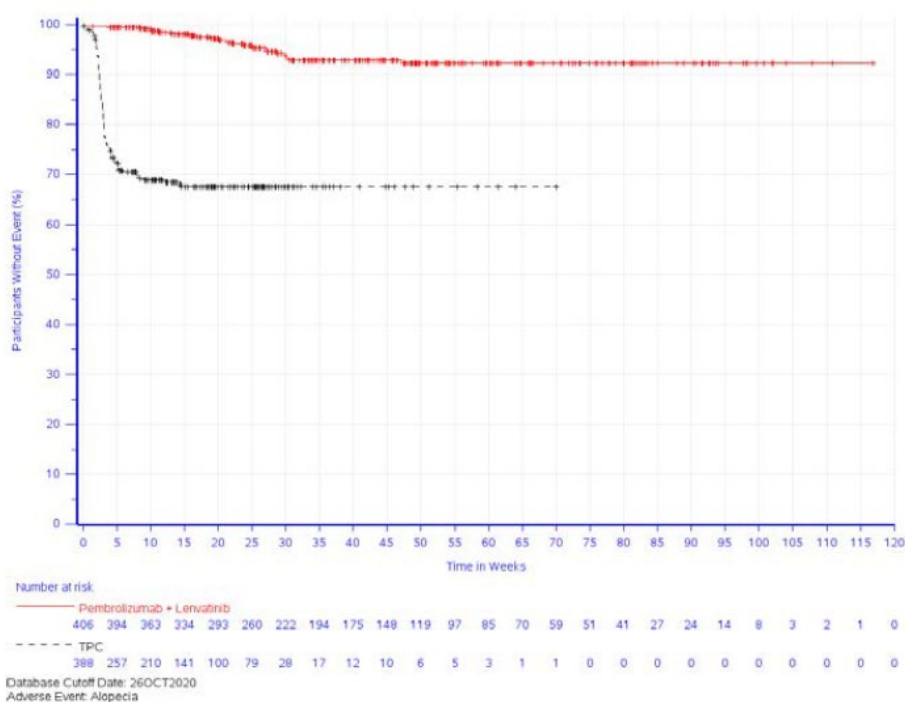


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Alopezie (PT, UEs) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309



Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Harnwegsinfektion (PT, SUEs) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309

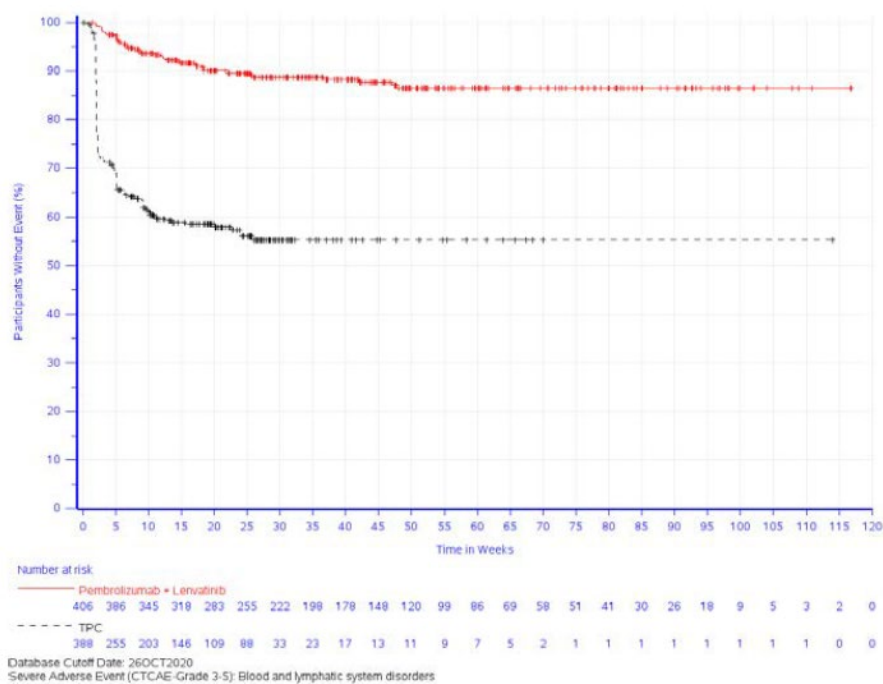


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (SOC, schwere UEs) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309

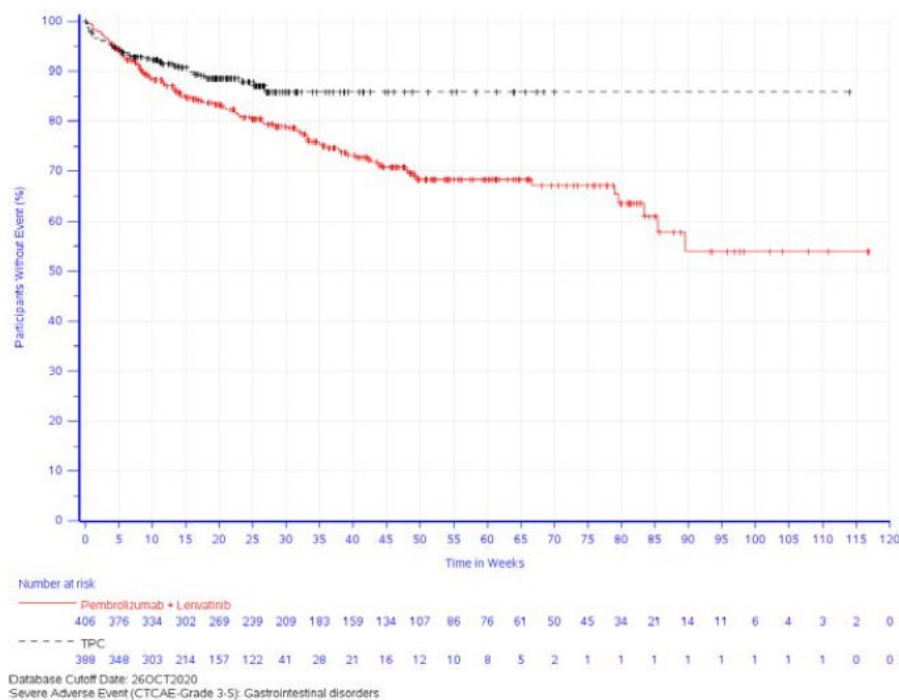


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309

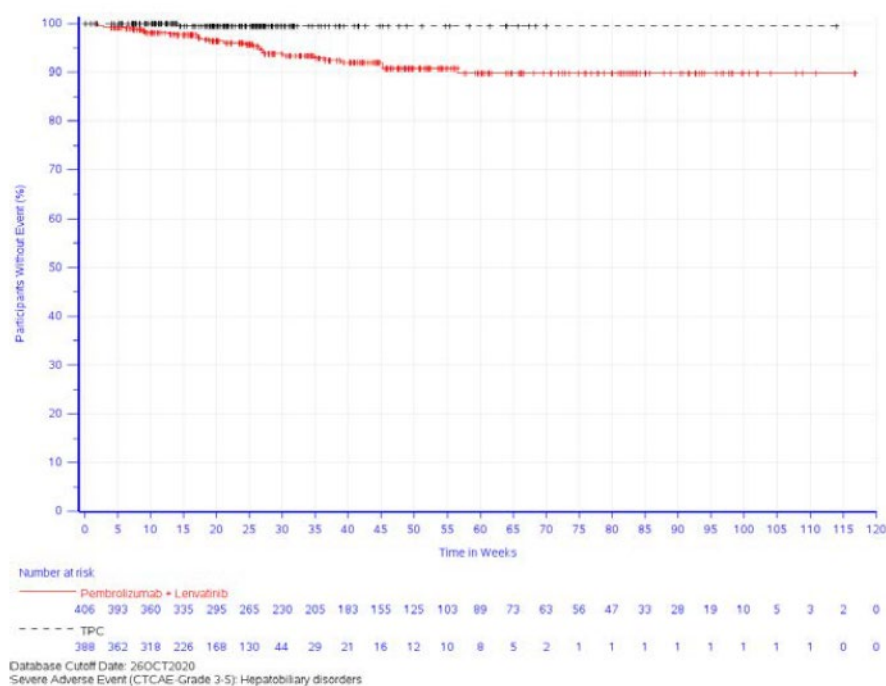


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309

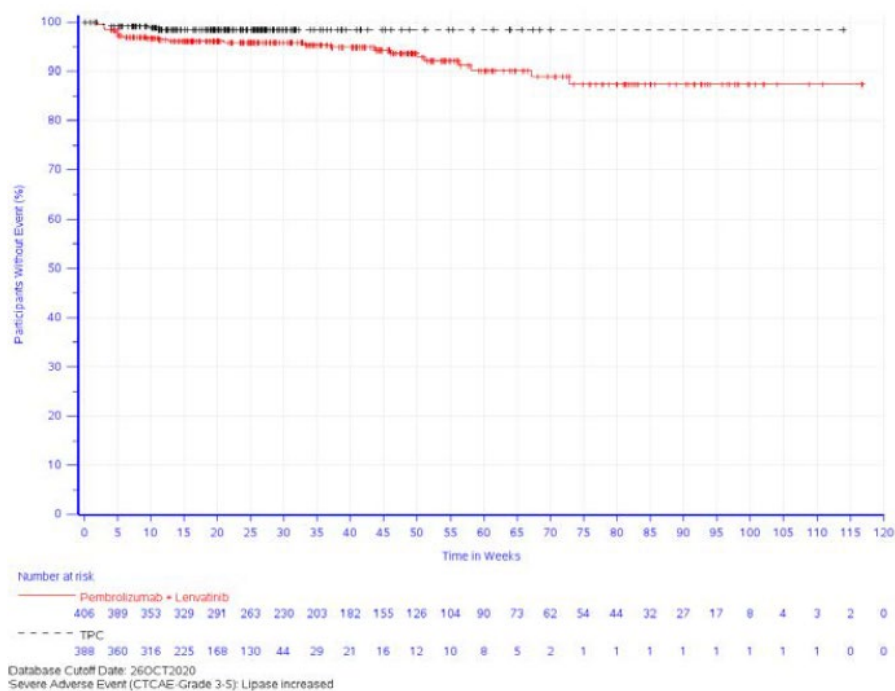


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Lipase erhöht (PT, schwere UEs) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309

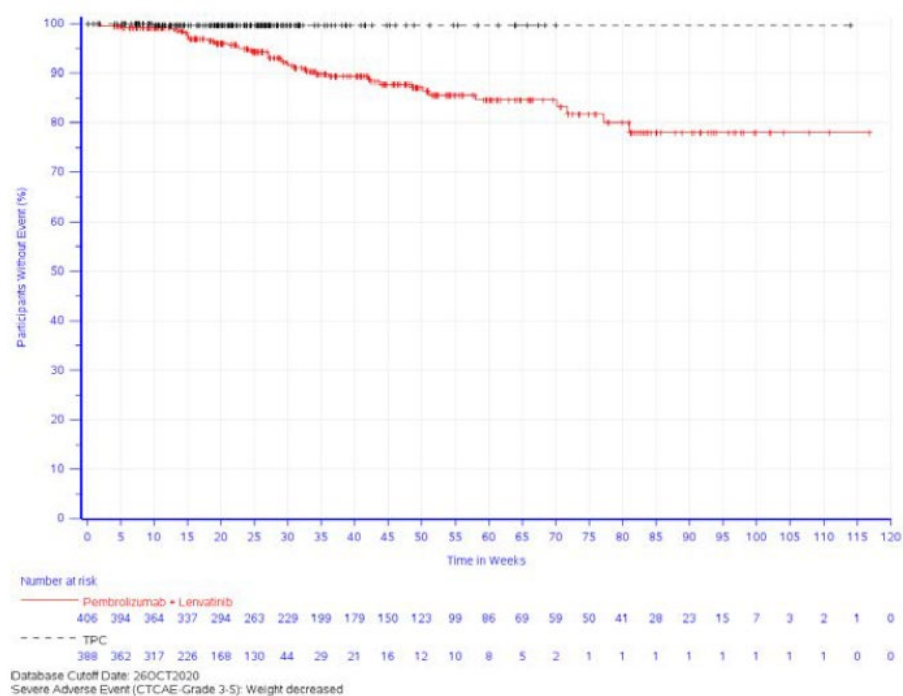


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gewicht erniedrigt (PT, schwere UEs) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309

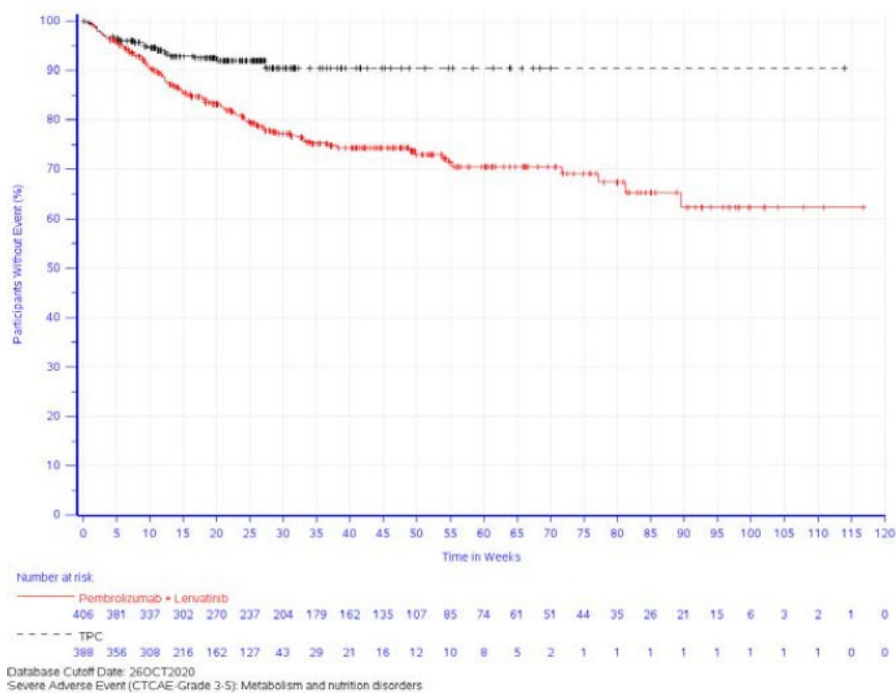


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309

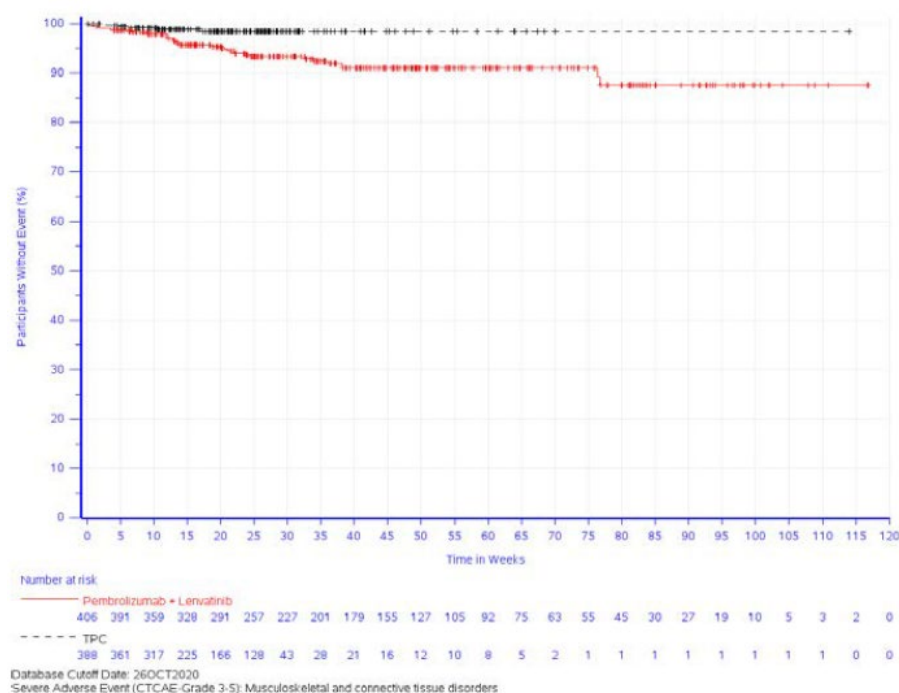


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309

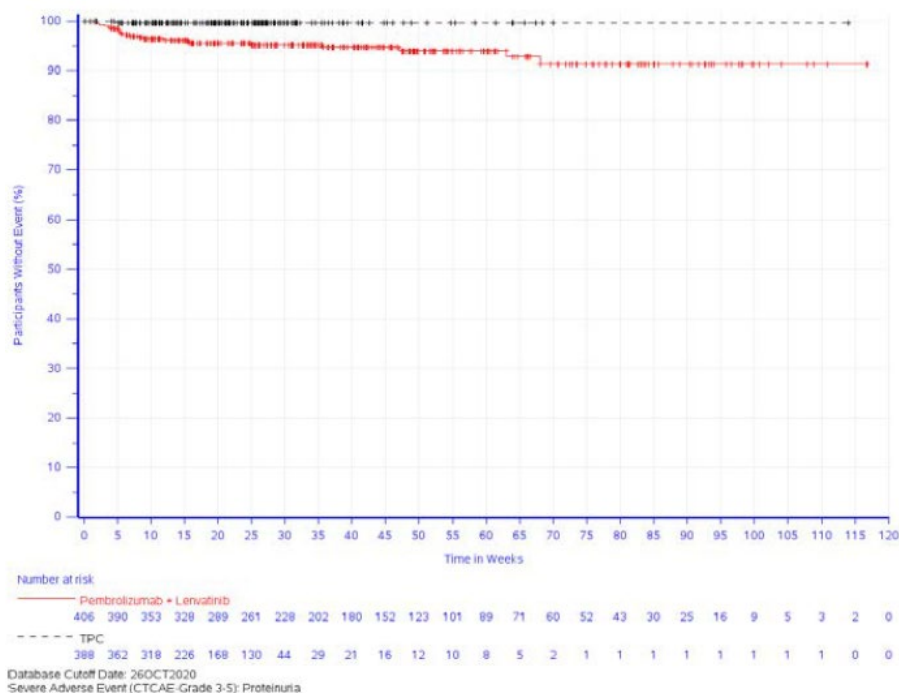


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Proteinurie (PT, schwere UEs) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309

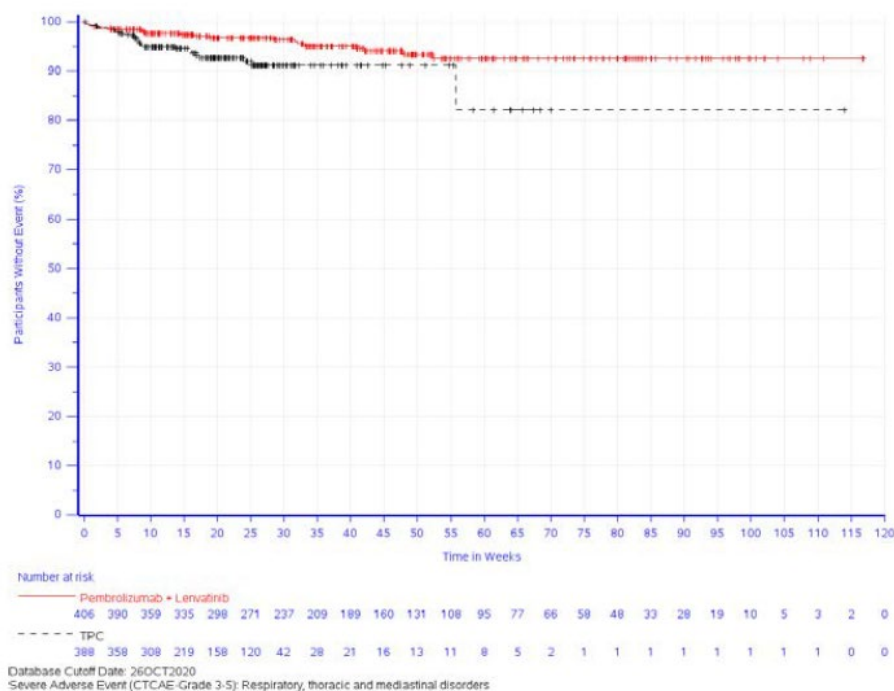


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309

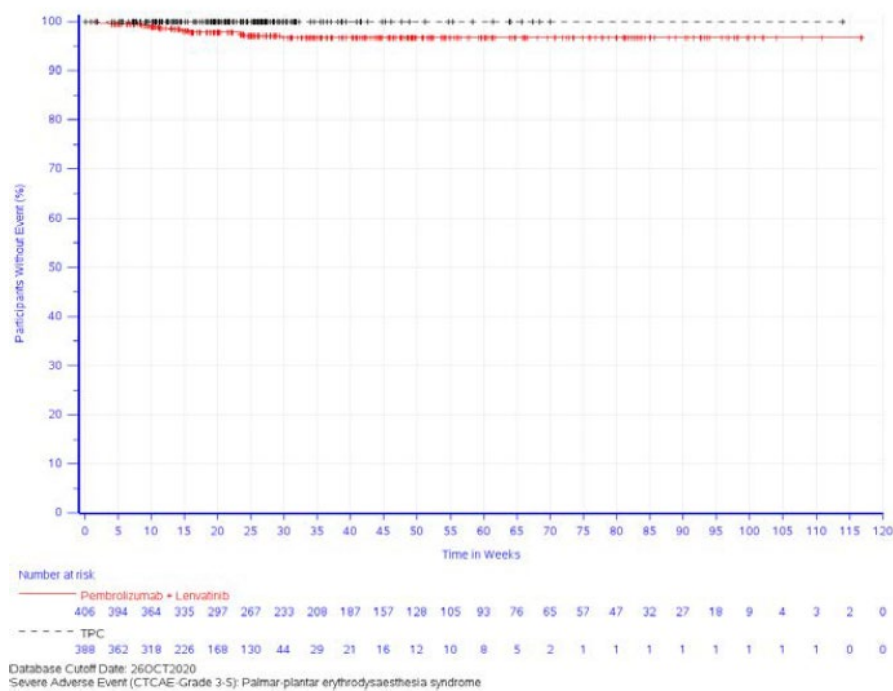


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (PT, schwere UEs) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309

Anhang C Verlaufskurve für die mittlere Änderung im Vergleich zu Studienbeginn für den Endpunkt Haarausfall (EORTC QLQ-EN24)

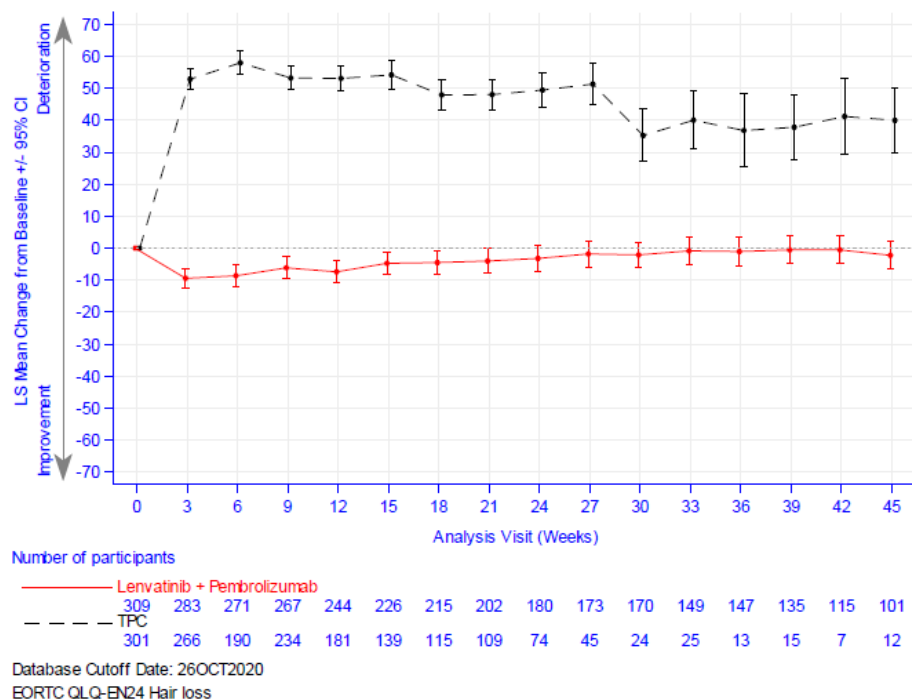


Abbildung 22: Verlaufskurve für die mittlere Änderung im Vergleich zu Studienbeginn für den Endpunkt Haarausfall des EORTC-QLQ-EN24 aus der Studie KEYNOTE 775 / 309

Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOC's und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenzierung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Lenvatinib N = 406	Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) N = 388
KEYNOTE 775 / 309		
Gesamtrate UEs	405 (99,8)	386 (99,5)
Blood and lymphatic system disorders	149 (36,7)	259 (66,8)
Anaemia	106 (26,1)	189 (48,7)
Febrile neutropenia	2 (0,5)	23 (5,9)
Leukopenia	28 (6,9)	51 (13,1)
Lymphopenia	25 (6,2)	30 (7,7)
Neutropenia	30 (7,4)	131 (33,8)
Thrombocytopenia	44 (10,8)	26 (6,7)
Cardiac disorders	50 (12,3)	45 (11,6)
Tachycardia	10 (2,5)	11 (2,8)
Ear and labyrinth disorders	25 (6,2)	7 (1,8)
Endocrine disorders	253 (62,3)	9 (2,3)
Hyperthyroidism	47 (11,6)	4 (1,0)
Hypothyroidism	233 (57,4)	3 (0,8)
Eye disorders	43 (10,6)	21 (5,4)
Vision blurred	10 (2,5)	6 (1,5)
Gastrointestinal disorders	355 (87,4)	293 (75,5)
Abdominal distension	12 (3,0)	8 (2,1)
Abdominal pain	83 (20,4)	53 (13,7)
Abdominal pain lower	10 (2,5)	4 (1,0)
Abdominal pain upper	53 (13,1)	27 (7,0)
Colitis	16 (3,9)	1 (0,3)
Constipation	105 (25,9)	96 (24,7)
Diarrhoea	220 (54,2)	78 (20,1)
Dry mouth	40 (9,9)	11 (2,8)
Dyspepsia	27 (6,7)	19 (4,9)
Dysphagia	11 (2,7)	3 (0,8)
Gastritis	21 (5,2)	2 (0,5)
Gastrooesophageal reflux disease	28 (6,9)	8 (2,1)
Haemorrhoids	23 (5,7)	7 (1,8)
Nausea	201 (49,5)	179 (46,1)
Oral pain	20 (4,9)	3 (0,8)
Stomatitis	78 (19,2)	47 (12,1)
Toothache	13 (3,2)	5 (1,3)

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Lenvatinib N = 406	Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) N = 388
Vomiting	149 (36,7)	81 (20,9)
General disorders and administration site conditions	306 (75,4)	264 (68,0)
Asthenia	96 (23,6)	95 (24,5)
Chest pain	11 (2,7)	7 (1,8)
Chills	12 (3,0)	8 (2,1)
Fatigue	134 (33,0)	107 (27,6)
Malaise	25 (6,2)	19 (4,9)
Mucosal inflammation	49 (12,1)	38 (9,8)
Oedema	17 (4,2)	8 (2,1)
Oedema peripheral	49 (12,1)	36 (9,3)
Pain	12 (3,0)	6 (1,5)
Pyrexia	58 (14,3)	29 (7,5)
Hepatobiliary disorders	48 (11,8)	3 (0,8)
Cholecystitis	10 (2,5)	0 (0,0)
Immune system disorders	17 (4,2)	6 (1,5)
Infections and infestations	245 (60,3)	147 (37,9)
Cystitis	20 (4,9)	8 (2,1)
Influenza	8 (2,0)	10 (2,6)
Nasopharyngitis	14 (3,4)	24 (6,2)
Pneumonia	12 (3,0)	7 (1,8)
Sinusitis	10 (2,5)	4 (1,0)
Skin infection	12 (3,0)	4 (1,0)
Upper respiratory tract infection	19 (4,7)	17 (4,4)
Urinary tract infection	104 (25,6)	39 (10,1)
Injury, poisoning and procedural complications	48 (11,8)	21 (5,4)
Fall	13 (3,2)	4 (1,0)
Investigations	306 (75,4)	192 (49,5)
Alanine aminotransferase increased	86 (21,2)	20 (5,2)
Amylase increased	29 (7,1)	5 (1,3)
Aspartate aminotransferase increased	80 (19,7)	17 (4,4)
Blood albumin decreased	11 (2,7)	6 (1,5)
Blood alkaline phosphatase increased	50 (12,3)	15 (3,9)
Blood bilirubin increased	22 (5,4)	7 (1,8)
Blood cholesterol increased	34 (8,4)	7 (1,8)

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Lenvatinib N = 406	Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) N = 388
Blood creatine phosphokinase increased	17 (4,2)	2 (0,5)
Blood creatinine increased	44 (10,8)	10 (2,6)
Blood lactate dehydrogenase increased	19 (4,7)	12 (3,1)
Blood thyroid stimulating hormone increased	52 (12,8)	1 (0,3)
Blood triglycerides increased	13 (3,2)	8 (2,1)
Electrocardiogram QT prolonged	16 (3,9)	8 (2,1)
Gamma-glutamyltransferase increased	19 (4,7)	10 (2,6)
Haemoglobin decreased	2 (0,5)	13 (3,4)
Lipase increased	45 (11,1)	8 (2,1)
Lymphocyte count decreased	17 (4,2)	23 (5,9)
Neutrophil count decreased	22 (5,4)	94 (24,2)
Platelet count decreased	50 (12,3)	22 (5,7)
Weight decreased	138 (34,0)	22 (5,7)
White blood cell count decreased	20 (4,9)	60 (15,5)
Metabolism and nutrition disorders	290 (71,4)	157 (40,5)
Decreased appetite	182 (44,8)	82 (21,1)
Dehydration	26 (6,4)	8 (2,1)
Hypercalcaemia	16 (3,9)	4 (1,0)
Hypercholesterolaemia	24 (5,9)	7 (1,8)
Hyperglycaemia	38 (9,4)	19 (4,9)
Hyperkalaemia	18 (4,4)	4 (1,0)
Hypertriglyceridaemia	51 (12,6)	11 (2,8)
Hyperuricaemia	10 (2,5)	4 (1,0)
Hypoalbuminaemia	37 (9,1)	18 (4,6)
Hypocalcaemia	15 (3,7)	13 (3,4)
Hypokalaemia	53 (13,1)	26 (6,7)
Hypomagnesaemia	72 (17,7)	26 (6,7)
Hyponatraemia	36 (8,9)	18 (4,6)
Hypophosphataemia	16 (3,9)	7 (1,8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	234 (57,6)	116 (29,9)
Arthralgia	124 (30,5)	31 (8,0)
Back pain	49 (12,1)	29 (7,5)
Bone pain	10 (2,5)	11 (2,8)
Flank pain	10 (2,5)	2 (0,5)
Muscle spasms	15 (3,7)	8 (2,1)

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Lenvatinib N = 406	Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) N = 388
Muscular weakness	13 (3,2)	5 (1,3)
Myalgia	72 (17,7)	19 (4,9)
Pain in extremity	45 (11,1)	21 (5,4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	12 (3,0)	6 (1,5)
Nervous system disorders	199 (49,0)	139 (35,8)
Dizziness	42 (10,3)	22 (5,7)
Dysgeusia	40 (9,9)	27 (7,0)
Headache	101 (24,9)	34 (8,8)
Neuropathy peripheral	16 (3,9)	22 (5,7)
Peripheral sensory neuropathy	8 (2,0)	17 (4,4)
Tremor	13 (3,2)	1 (0,3)
Psychiatric disorders	74 (18,2)	44 (11,3)
Anxiety	13 (3,2)	11 (2,8)
Depression	18 (4,4)	6 (1,5)
Insomnia	33 (8,1)	20 (5,2)
Renal and urinary disorders	181 (44,6)	46 (11,9)
Acute kidney injury	20 (4,9)	5 (1,3)
Dysuria	22 (5,4)	11 (2,8)
Haematuria	18 (4,4)	11 (2,8)
Pollakiuria	10 (2,5)	3 (0,8)
Proteinuria	117 (28,8)	11 (2,8)
Reproductive system and breast disorders	58 (14,3)	23 (5,9)
Pelvic pain	13 (3,2)	8 (2,1)
Vaginal haemorrhage	22 (5,4)	12 (3,1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	210 (51,7)	133 (34,3)
Cough	53 (13,1)	51 (13,1)
Dysphonia	93 (22,9)	2 (0,5)
Dyspnoea	46 (11,3)	42 (10,8)
Epistaxis	32 (7,9)	10 (2,6)
Oropharyngeal pain	22 (5,4)	9 (2,3)
Pulmonary embolism	13 (3,2)	16 (4,1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	211 (52,0)	158 (40,7)
Alopecia	22 (5,4)	120 (30,9)
Dry skin	28 (6,9)	11 (2,8)

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Lenvatinib N = 406	Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) N = 388
Erythema	12 (3,0)	4 (1,0)
Nail discolouration	2 (0,5)	14 (3,6)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	86 (21,2)	3 (0,8)
Pruritus	42 (10,3)	12 (3,1)
Rash	61 (15,0)	13 (3,4)
Rash maculo-papular	15 (3,7)	2 (0,5)
Vascular disorders	275 (67,7)	71 (18,3)
Deep vein thrombosis	8 (2,0)	14 (3,6)
Hypertension	260 (64,0)	20 (5,2)
Hypotension	17 (4,2)	5 (1,3)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 25: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Lenvatinib N = 406	Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) N = 388
KEYNOTE 775 / 309		
Gesamtrate SUEs	214 (52,7)	118 (30,4)
Blood and lymphatic system disorders	7 (1,7)	30 (7,7)
Febrile neutropenia	2 (0,5)	16 (4,1)
Cardiac disorders	14 (3,4)	12 (3,1)
Endocrine disorders	10 (2,5)	0 (0,0)
Gastrointestinal disorders	67 (16,5)	19 (4,9)
Diarrhoea	10 (2,5)	3 (0,8)
General disorders and administration site conditions	24 (5,9)	15 (3,9)
Hepatobiliary disorders	21 (5,2)	1 (0,3)
Infections and infestations	57 (14,0)	28 (7,2)
Urinary tract infection	13 (3,2)	2 (0,5)
Metabolism and nutrition disorders	29 (7,1)	6 (1,5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10 (2,5)	2 (0,5)
Nervous system disorders	16 (3,9)	8 (2,1)
Renal and urinary disorders	15 (3,7)	7 (1,8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	12 (3,0)	13 (3,4)
Vascular disorders	24 (5,9)	3 (0,8)
Hypertension	17 (4,2)	0 (0,0)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 26: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von
Doxorubicin oder Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Lenvatinib N = 406	Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) N = 388
KEYNOTE 775 / 309		
Gesamtrate schwere UEs	361 (88,9)	282 (72,7)
Blood and lymphatic system disorders	45 (11,1)	159 (41,0)
Anaemia	25 (6,2)	57 (14,7)
Febrile neutropenia	2 (0,5)	22 (5,7)
Leukopenia	0 (0,0)	31 (8,0)
Lymphopenia	7 (1,7)	13 (3,4)
Neutropenia	7 (1,7)	100 (25,8)
Cardiac disorders	11 (2,7)	12 (3,1)
Endocrine disorders	13 (3,2)	0 (0,0)
Gastrointestinal disorders	106 (26,1)	41 (10,6)
Abdominal pain	10 (2,5)	5 (1,3)
Diarrhoea	31 (7,6)	8 (2,1)
Nausea	14 (3,4)	5 (1,3)
Vomiting	11 (2,7)	9 (2,3)
General disorders and administration site conditions	64 (15,8)	39 (10,1)
Asthenia	24 (5,9)	15 (3,9)
Fatigue	21 (5,2)	12 (3,1)
Hepatobiliary disorders	27 (6,7)	1 (0,3)
Infections and infestations	69 (17,0)	31 (8,0)
Urinary tract infection	16 (3,9)	4 (1,0)
Investigations	133 (32,8)	114 (29,4)
Alanine aminotransferase increased	19 (4,7)	3 (0,8)
Amylase increased	11 (2,7)	2 (0,5)
Aspartate aminotransferase increased	18 (4,4)	3 (0,8)
Lipase increased	26 (6,4)	5 (1,3)
Lymphocyte count decreased	7 (1,7)	14 (3,6)
Neutrophil count decreased	10 (2,5)	83 (21,4)
Platelet count decreased	11 (2,7)	3 (0,8)
Weight decreased	42 (10,3)	1 (0,3)
White blood cell count decreased	6 (1,5)	41 (10,6)
Metabolism and nutrition disorders	97 (23,9)	27 (7,0)
Decreased appetite	32 (7,9)	2 (0,5)
Hypokalaemia	21 (5,2)	6 (1,5)
Hyponatraemia	18 (4,4)	4 (1,0)

Tabelle 26: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Lenvatinib N = 406	Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) N = 388
Musculoskeletal and connective tissue disorders	30 (7,4)	5 (1,3)
Nervous system disorders	14 (3,4)	11 (2,8)
Renal and urinary disorders	47 (11,6)	12 (3,1)
Acute kidney injury	12 (3,0)	4 (1,0)
Proteinuria	22 (5,4)	1 (0,3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	20 (4,9)	26 (6,7)
Pulmonary embolism	11 (2,7)	13 (3,4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	31 (7,6)	3 (0,8)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	11 (2,7)	0 (0,0)
Vascular disorders	159 (39,2)	15 (3,9)
Hypertension	154 (37,9)	9 (2,3)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Lenvatinib N = 406	Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) N = 388
KEYNOTE 775 / 309		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs^b	134 (33,0)	31 (8,0)
Blood and lymphatic system disorders	3 (0,7)	2 (0,5)
Anaemia	1 (0,2)	1 (0,3)
Febrile neutropenia	1 (0,2)	0 (0,0)
Leukopenia	0 (0,0)	1 (0,3)
Neutropenia	0 (0,0)	1 (0,3)
Thrombocytopenia	0 (0,0)	1 (0,3)
Thrombotic microangiopathy	1 (0,2)	0 (0,0)
Cardiac disorders	7 (1,7)	5 (1,3)
Acute coronary syndrome	1 (0,2)	0 (0,0)
Acute myocardial infarction	1 (0,2)	0 (0,0)
Atrial fibrillation	1 (0,2)	0 (0,0)
Cardiac failure	0 (0,0)	1 (0,3)
Cardiotoxicity	0 (0,0)	1 (0,3)
Left ventricular dysfunction	0 (0,0)	1 (0,3)
Myocardial infarction	1 (0,2)	0 (0,0)
Myocarditis	1 (0,2)	0 (0,0)
Right ventricular dysfunction	1 (0,2)	0 (0,0)
Sinus tachycardia	0 (0,0)	1 (0,3)
Toxic cardiomyopathy	0 (0,0)	1 (0,3)
Ventricular fibrillation	1 (0,2)	0 (0,0)
Endocrine disorders	1 (0,2)	0 (0,0)
Hypothyroidism	1 (0,2)	0 (0,0)
Eye disorders	2 (0,5)	0 (0,0)
Iridocyclitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Macular ischaemia	1 (0,2)	0 (0,0)
Retinopathy	1 (0,2)	0 (0,0)
Gastrointestinal disorders	37 (9,1)	4 (1,0)
Abdominal pain	3 (0,7)	0 (0,0)
Ascites	1 (0,2)	1 (0,3)
Colitis	3 (0,7)	0 (0,0)
Colonic fistula	0 (0,0)	1 (0,3)
Diarrhoea	7 (1,7)	1 (0,3)
Dyspepsia	1 (0,2)	0 (0,0)

Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Lenvatinib N = 406	Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) N = 388
Enterocolitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Gastrointestinal perforation	2 (0,5)	0 (0,0)
Gastrointestinal toxicity	0 (0,0)	1 (0,3)
Ileus	1 (0,2)	0 (0,0)
Intestinal fistula	1 (0,2)	0 (0,0)
Intestinal obstruction	4 (1,0)	0 (0,0)
Intestinal perforation	3 (0,7)	0 (0,0)
Large intestine perforation	2 (0,5)	0 (0,0)
Lower gastrointestinal haemorrhage	2 (0,5)	0 (0,0)
Lower gastrointestinal perforation	1 (0,2)	0 (0,0)
Mechanical ileus	1 (0,2)	0 (0,0)
Nausea	2 (0,5)	0 (0,0)
Pancreatitis acute	1 (0,2)	0 (0,0)
Rectal perforation	1 (0,2)	0 (0,0)
Stomatitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Vomiting	4 (1,0)	0 (0,0)
General disorders and administration site conditions	15 (3,7)	8 (2,1)
Asthenia	7 (1,7)	1 (0,3)
Chest discomfort	0 (0,0)	1 (0,3)
Chills	1 (0,2)	0 (0,0)
Death	3 (0,7)	1 (0,3)
Fatigue	1 (0,2)	2 (0,5)
General physical health deterioration	1 (0,2)	0 (0,0)
Mucosal inflammation	1 (0,2)	1 (0,3)
Multiple organ dysfunction syndrome	1 (0,2)	2 (0,5)
Perforated ulcer	1 (0,2)	0 (0,0)
Pyrexia	1 (0,2)	0 (0,0)
Hepatobiliary disorders	8 (2,0)	0 (0,0)
Biliary obstruction	1 (0,2)	0 (0,0)
Cholangitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Hepatic function abnormal	1 (0,2)	0 (0,0)
Hepatitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Hepatotoxicity	1 (0,2)	0 (0,0)
Immune-mediated hepatitis	3 (0,7)	0 (0,0)

Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Lenvatinib N = 406	Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) N = 388
Immune system disorders	2 (0,5)	1 (0,3)
Anaphylactic reaction	1 (0,2)	0 (0,0)
Drug hypersensitivity	0 (0,0)	1 (0,3)
Hypersensitivity	1 (0,2)	0 (0,0)
Infections and infestations	10 (2,5)	2 (0,5)
Appendicitis perforated	1 (0,2)	0 (0,0)
Encephalitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Meningitis bacterial	1 (0,2)	0 (0,0)
Peritonitis	2 (0,5)	0 (0,0)
Pneumonia	1 (0,2)	1 (0,3)
Postoperative wound infection	1 (0,2)	0 (0,0)
Psoas abscess	1 (0,2)	0 (0,0)
Sepsis	1 (0,2)	1 (0,3)
Urosepsis	1 (0,2)	0 (0,0)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0,2)	0 (0,0)
Wound dehiscence	1 (0,2)	0 (0,0)
Investigations	17 (4,2)	2 (0,5)
Alanine aminotransferase increased	4 (1,0)	0 (0,0)
Aspartate aminotransferase increased	3 (0,7)	0 (0,0)
Blood alkaline phosphatase increased	2 (0,5)	0 (0,0)
Blood bilirubin increased	1 (0,2)	0 (0,0)
Blood creatine phosphokinase increased	1 (0,2)	0 (0,0)
Blood creatinine increased	1 (0,2)	0 (0,0)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0,2)	0 (0,0)
Hepatic enzyme increased	1 (0,2)	0 (0,0)
Lipase increased	2 (0,5)	0 (0,0)
Neutrophil count decreased	1 (0,2)	1 (0,3)
Transaminases increased	1 (0,2)	0 (0,0)
Troponin increased	0 (0,0)	1 (0,3)
Weight decreased	6 (1,5)	0 (0,0)

Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Lenvatinib N = 406	Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) N = 388
Metabolism and nutrition disorders	11 (2,7)	2 (0,5)
Decreased appetite	7 (1,7)	0 (0,0)
Dehydration	0 (0,0)	1 (0,3)
Hyperglycaemia	1 (0,2)	0 (0,0)
Hypokalaemia	1 (0,2)	1 (0,3)
Hypomagnesaemia	1 (0,2)	0 (0,0)
Hyponatraemia	1 (0,2)	0 (0,0)
Type 1 diabetes mellitus	1 (0,2)	0 (0,0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (1,0)	0 (0,0)
Arthritis	1 (0,2)	0 (0,0)
Musculoskeletal pain	1 (0,2)	0 (0,0)
Myalgia	1 (0,2)	0 (0,0)
Myositis	1 (0,2)	0 (0,0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (0,7)	0 (0,0)
Cutaneous T-cell lymphoma	1 (0,2)	0 (0,0)
Myelodysplastic syndrome	1 (0,2)	0 (0,0)
Plasma cell myeloma	1 (0,2)	0 (0,0)
Nervous system disorders	14 (3,4)	4 (1,0)
Cerebral haemorrhage	2 (0,5)	0 (0,0)
Cerebral infarction	1 (0,2)	0 (0,0)
Cerebrovascular accident	2 (0,5)	2 (0,5)
Dizziness	1 (0,2)	0 (0,0)
Dysgeusia	1 (0,2)	0 (0,0)
Encephalitis autoimmune	1 (0,2)	0 (0,0)
Haemorrhage intracranial	1 (0,2)	0 (0,0)
Haemorrhagic stroke	1 (0,2)	0 (0,0)
Hypertensive encephalopathy	1 (0,2)	0 (0,0)
Myasthenia gravis	1 (0,2)	0 (0,0)
Neuropathy peripheral	0 (0,0)	1 (0,3)
Optic neuritis	1 (0,2)	0 (0,0)
Paraesthesia	0 (0,0)	1 (0,3)
Transient ischaemic attack	1 (0,2)	0 (0,0)
Psychiatric disorders	1 (0,2)	0 (0,0)
Depression	1 (0,2)	0 (0,0)

Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Lenvatinib N = 406	Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) N = 388
Renal and urinary disorders	13 (3,2)	1 (0,3)
Acute kidney injury	3 (0,7)	0 (0,0)
Autoimmune nephritis	1 (0,2)	0 (0,0)
Chronic kidney disease	2 (0,5)	0 (0,0)
Proteinuria	5 (1,2)	0 (0,0)
Renal failure	1 (0,2)	1 (0,3)
Urogenital fistula	1 (0,2)	0 (0,0)
Reproductive system and breast disorders	3 (0,7)	0 (0,0)
Female genital tract fistula	2 (0,5)	0 (0,0)
Vaginal haemorrhage	1 (0,2)	0 (0,0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9 (2,2)	4 (1,0)
Aspiration	1 (0,2)	1 (0,3)
Dyspnoea	1 (0,2)	2 (0,5)
Dyspnoea exertional	0 (0,0)	1 (0,3)
Pneumonitis	3 (0,7)	0 (0,0)
Pulmonary embolism	3 (0,7)	0 (0,0)
Respiratory failure	1 (0,2)	0 (0,0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (1,2)	3 (0,8)
Cold sweat	0 (0,0)	1 (0,3)
Lichen planus	0 (0,0)	1 (0,3)
Nail discolouration	0 (0,0)	1 (0,3)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	2 (0,5)	0 (0,0)
Pruritus	1 (0,2)	0 (0,0)
Rash maculo-papular	1 (0,2)	0 (0,0)
Skin disorder	1 (0,2)	0 (0,0)
Stevens-Johnson syndrome	1 (0,2)	0 (0,0)
Vascular disorders	13 (3,2)	1 (0,3)
Aortic thrombosis	1 (0,2)	0 (0,0)
Embolism venous	1 (0,2)	0 (0,0)
Hypertension	8 (2,0)	0 (0,0)
Hypotension	3 (0,7)	1 (0,3)
a. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen.		
b. Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente im Interventionsarm.		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. 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
Emons, Günter	ja	nein	nein	ja	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) 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?