



IQWiG-Berichte – Nr. 1370

**Pembrolizumab
(Endometriumkarzinom) –
Addendum zum Auftrag A21-164**

Addendum

Auftrag: A22-58
Version: 1.0
Stand: 15.06.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Pembrolizumab (Endometriumkarzinom) – Addendum zum Auftrag A21-164

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

24.05.2022

Interne Auftragsnummer

A22-58

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sascha Abbas
- Lars Beckmann
- Volker Vervölgyi
- Katharina Wölke

Schlagwörter

Pembrolizumab, Lenvatinib, Endometriumtumoren, Nutzenbewertung, NCT03517449

Keywords

Pembrolizumab, Lenvatinib, Endometrial Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03517449

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Angaben zum Studienverlauf.....	2
2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	4
2.2.1 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	5
2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	9
2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	16
2.4 Zusammenfassung.....	18
3 Literatur	19
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven zu Subgruppenanalysen	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel	3
Tabelle 2: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel	6
Tabelle 3: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel	7
Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel ...	9
Tabelle 5: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel	16
Tabelle 6: Pembrolizumab + Lenvatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	18

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere UEs (Subgruppe Histologie: endometrioid) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309	20
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere UEs (Subgruppe Histologie: nicht endometrioid) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309	20
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Lipase erhöht (Preferred Term [PT], schwere UEs) (Subgruppe Histologie: endometrioid) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309	21
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Lipase erhöht (PT, schwere UEs) (Subgruppe Histologie: nicht endometrioid) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309.....	21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EORTC QLQ-EN24	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Modul 24
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 24.05.2022 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-164 (Pembrolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Subgruppenanalysen sowie der Angaben zu medianen Behandlungs- und Beobachtungsdauern in der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 775 / 309 zum Datenschnitt 26.10.2020 (1. Interimsanalyse), unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib (im Folgenden Pembrolizumab + Lenvatinib) 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, wurde die randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Studie KEYNOTE 775 / 309 [2-5] herangezogen. In der Studie wurde Pembrolizumab + Lenvatinib mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel verglichen. Eine ausführliche Beschreibung der Studie KEYNOTE 775 / 309 findet sich in der Dossierbewertung A21-164 [1].

Für die Nutzenbewertung ist die Gesamtpopulation der Studie relevant. Für die Gesamtpopulation lagen im Dossier jedoch nur für den Endpunkt Gesamtüberleben Subgruppenanalysen für die relevanten Subgruppenmerkmale Alter und Histologie vor [6]. Im Nachgang zur mündlichen Anhörung [7] hat der pU für die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 775 / 309 zum Datenschnitt 26.10.2020 Subgruppenanalysen nachgereicht. Darüber hinaus hat der pU mit seiner Stellungnahme im Dossier fehlende Angaben zu Beobachtungsdauern für einzelne Endpunkte nachgereicht [8]. Die nachgereichten Daten werden nachfolgend bewertet.

2.1 Angaben zum Studienverlauf

Im Dossier des pU lagen für Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen keine Angaben zu endpunktspezifischen Beobachtungsdauern für die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 775 / 309 vor. Tabelle 1 zeigt die mediane / mittlere Behandlungsdauer der Patientinnen und die mediane / mittlere Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte unter Berücksichtigung der Angaben aus dem Dossier und der Stellungnahme.

Tabelle 1: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehrsseitige Tabelle)

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, c}	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 ^d		
Median [Min; Max]	--	2,8 [k. A.]
Mittelwert (SD)	--	k. A.
Paclitaxel ^d		
Median [Min; Max]	--	k. A.
Mittelwert (SD)	--	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^c		
Median [Min; Max]	12,2 [0,3; 26,9] ^f	10,7 [0,3; 26,3] ^f
Mittelwert (SD)	12,7 (6,3)	11,0 (5,9)
Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS		
Median [Min; Max]	8,3 [k. A.; k. A.]	3,9 [k. A.; k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
EORTC QLQ-EN24		
Median [Min; Max]	8,1 [k. A.; k. A.]	3,9 [k. A.; k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
UEs		
Median [Min; Max]	8,5 [k. A.; k. A.]	4,4 [k. A.; k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
SUEs		
Median [Min; Max]	10,2 [k. A.; k. A.]	6,9 [k. A.; k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.

Tabelle 1: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Pembrolizumab + Lenvatinib N = 411	Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) N = 416
<p>a. Angaben beziehen sich auf Patientinnen, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben: 406 vs. 388 Patientinnen</p> <p>b. eigene Umrechnung von Tagen in Monate</p> <p>c. Der pU gibt in seiner Stellungnahme eine mediane Behandlungsdauer von 7,6 Monaten an. Gemäß Abgleich mit dem Studienbericht bezieht sich diese Angabe auf die „Dauer unter Behandlung“ („duration on therapy“). Es wird davon ausgegangen, dass damit die Behandlung mit Pembrolizumab und / oder Lenvatinib gemeint ist.</p> <p>d. Im Kontrollarm wurden 289 Patientinnen mit Doxorubicin und 99 Patientinnen mit Paclitaxel behandelt.</p> <p>e. Die Beobachtungsdauer ist die Zeit von Randomisierung bis zum Tod oder bis zum aktuellen Datenschnitt, wenn die Patientin noch lebt.</p> <p>f. Angaben aus der Dossierbewertung A21-164, entnommen aus dem Studienbericht. Der pU gibt in seiner Stellungnahme eine mediane Beobachtungsdauer von 11,9 Monaten im Interventions- und 9,7 Monaten im Kontrollarm an. Woraus die Abweichungen resultieren ist unklar.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; 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; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

Die medianen Beobachtungsdauern für Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen sind im Vergleich zur medianen Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben verkürzt. Da für diese Endpunkte die Beobachtungsdauer an das Behandlungsende gekoppelt war, sind sowohl die Beobachtungsdauern als auch die Behandlungsdauern im Interventionsarm wesentlich länger als die im Vergleichsarm. Die nachgereichten Daten aus der Stellungnahme bestätigen damit die Einschätzung in der Dossierbewertung A21-164 bezüglich verkürzter und zwischen den Studienarmen unterschiedlicher Beobachtungsdauern. Es lassen sich für diese Endpunkte daher nur Aussagen für einen verkürzten Beobachtungszeitraum treffen. Die Einschätzung eines hohen Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse zu Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Dossierbewertung A21-164 wird durch die nachgelieferten Daten ebenfalls bestätigt.

2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Die Ergebnisse für die Gesamtpopulation sind der Nutzenbewertung A21-164 [1] zu entnehmen.

2.2.1 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Es wurden die folgenden relevanten Subgruppenmerkmale ausgewählt:

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

Durch die im Nachgang zur mündlichen Anhörung nachgereichten Daten liegen für alle patientenrelevanten Endpunkte mit Ausnahme der immunvermittelten SUEs und schweren UEs Subgruppenanalysen für beide Merkmale vor. Der pU begründet nicht, warum er für diese Endpunkte keine Subgruppenanalysen vorlegt.

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. Subgruppenergebnisse, bei denen sich das Ausmaß zwischen den Subgruppen nicht unterscheidet, werden nicht dargestellt.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind in Tabelle 2 und Tabelle 3 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 2: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	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	
KEYNOTE 775 / 309							
EORTC QLQ-EN24 – Lymphödem^c							
Alter							
< 65 Jahre	151	19,8 (28,89)	2,78 (1,40)	144	16,9 (22,47)	6,70 (1,58)	-3,92 [-8,05; 0,22]; k. A.
≥ 65 Jahre	157	15,2 (23,60)	-0,43 (1,31)	153	16,4 (25,43)	8,94 (1,45)	-9,37 [-13,19; -5,54]; k. A.
							SMD: -0,54 [-0,77; -0,32] ^d
Gesamt						Interaktion:	0,039 ^e
<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. aus MMRM, ergänzt um das Merkmal Subgruppe sowie den Interaktionsterm Behandlungsarm x Subgruppe</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; QLQ-EN24: Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz</p>							

Tabelle 3: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	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 Wochen [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a	p- Wert ^a
		Patientinnen mit Ereignis n (%)		Patientinnen mit Ereignis n (%)		
KEYNOTE 775 / 309						
Schwere UEs^b						
Histologie						
endometrioid	239	5,4 [3,6; 6,6] 217 (90,8)	240	4,9 [2,4; 6,3] 170 (70,8)	1,22 [1,00; 1,49]	k. A.
nicht endometrioid	167	5,1 [3,4; 8,1] 144 (86,2)	148	2,3 [2,1; 4,6] 112 (75,7)	0,87 [0,67; 1,11]	k. A.
Gesamt					Interaktion:	0,030 ^c
Lipase erhöht (PT, schwere UEs^b)						
Histologie						
endometrioid	239	n. e. 19 (7,9)	240	n. e. 1 (0,4)	11,40 [1,49; 87,27]	k. A.
nicht endometrioid	167	n. e. 7 (4,2)	148	n. e. 4 (2,7)	1,04 [0,29; 3,81]	k. A.
Gesamt					Interaktion:	0,036 ^c
a. HR, 95 %-KI und p-Wert (Wald-Test) mittels Cox Proportional Hazards Regression						
b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3						
c. Cox Proportional Hazards Regression ergänzt um das Merkmal Subgruppe sowie den Interaktionsterm Behandlungsarm x Subgruppe; p-Wert aus Likelihood-Ratio-Test						
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Morbidität

Lymphödem (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Modul 24 [EORTC QLQ-EN24])

Für den Endpunkt Lymphödem (EORTC QLQ-EN24) zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patientinnen ≥ 65 Jahre 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. Das

95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für Patientinnen ≥ 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. Für Patientinnen < 65 Jahre zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patientinnen < 65 Jahre 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 für diese Patientinnen nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Ereignisse (schwere UEs)

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Histologie. Für Patientinnen mit endometrioider Tumorphistologie liegt die auf 2 Nachkommastellen gerundete untere Grenze des Konfidenzintervalls bei $1,00$; ein p-Wert liegt nicht vor. Die statistische Signifikanz des Effekts kann anhand der vorliegenden Daten somit nicht beurteilt werden, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Lenvatinib kann nicht ausgeschlossen werden. Selbst bei Vorliegen eines statistisch signifikanten Unterschieds zum Nachteil von Pembrolizumab + Lenvatinib ergeben sich jedoch keine Auswirkungen auf die Gesamtaussage zum Zusatznutzen (siehe Abschnitt 2.3.2). Für Patientinnen mit endometrioider Tumorphistologie ergibt sich auf Basis der verfügbaren Daten 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. Für Patientinnen mit nicht endometrioider Tumorphistologie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patientinnen mit nicht endometrioider Tumorphistologie 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 für diese Patientinnen nicht belegt.

Lipase erhöht (schwere UEs)

Für den Endpunkt Lipase erhöht (schwere UEs) zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Histologie. Für Patientinnen mit endometrioider Tumorphistologie 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. Daraus ergibt sich für Patientinnen mit endometrioider Tumorphistologie ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. Für Patientinnen mit nicht endometrioider Tumorphistologie zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patientinnen mit nicht endometrioider Tumorphistologie 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 für diese Patientinnen nicht belegt.

2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.2 und der Dossierbewertung A21-164 [1] dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesamte Beobachtungsdauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	18,3 Monate vs. 11,4 Monate HR: 0,62 [0,51; 0,75]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI _o < 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 _u ≤ 0,40 Zusatznutzen, Ausmaß: gering

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Schlaflosigkeit	MW: 1,53 vs. 4,32 MD: -2,79 [-5,60; 0,02] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
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 ≤ 0,40 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
Symptomatik (EORTC QLQ-EN24) – Symptomskalen		
Lymphödem Alter < 65 Jahre	MW: 2,78. vs. 6,70 MD: -3,92 [-8,05; 0,22] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 65 Jahre	MW: -0,43 vs. 8,94 MD: -9,37 [-13,19; -5,54] p = k. A. SMD: -0,54 [-0,77; -0,32] SMD: 0,54 [0,32; 0,77] ^{c, d} Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,20 < KI _u ≤ 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

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Rücken- und Beckenschmerzen	MW: -0,69 vs. 1,52 MD: -2,21 [-5,09; 0,67]; p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
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 ≤ 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] ^c	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 ≤ 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] ^c	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 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen 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 ≤ 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 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen 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 ^c
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 ₀ < 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 ₀ < 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 ₀ < 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 ₀ < 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 ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
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

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
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 $0,75 \leq KI_o < 0,90$ 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 $KI_o < 0,75$, Risiko $\geq 5\%$ 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 $0,75 \leq KI_o < 0,90$ 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 $KI_o < 0,75$, Risiko $\geq 5\%$ höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Lipase erhöht (schwere UEs) Histologie endometrioid	n. e. vs. n. e. HR: 11,40 [1,49; 87,27] HR: 0,09 [0,01; 0,67] ^d p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$, Risiko $\geq 5\%$ höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
nicht endometrioid	n. e. vs. n. e. HR: 1,04 [0,29; 3,81] p = k. A.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
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 $KI_o < 0,75$, Risiko $\geq 5\%$ höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen 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 Erythrodysesthesiesyndrom (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 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) 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. d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens e. Für Patientinnen mit endometrioider Tumorphistologie kann auf Basis der vorliegenden Angaben ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Lenvatinib nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 2.2.1).</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>		

2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 5 fasst die Resultate der Nutzenbewertung zum Auftrag A21-164 und des vorliegenden Addendum A22-58 zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 5: 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 ▪ Gesamtüberleben Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	–
Verkürzte Beobachtungsdauer	
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Dyspnoe, Kribbeln- / Taubheitsgefühl, Geschmacksveränderung jeweils Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ Haarausfall Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Lymphödem ▫ Alter (≥ 65 Jahre) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Diarrhö Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ negatives Körperbild Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–

Tabelle 5: 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
schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) Hinweis auf einen geringeren Schaden, Ausmaß: erheblich ▪ 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 ▪ immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs jeweils Hinweis auf einen höheren Schaden, Ausmaß: erheblich ▪ Harnwegsinfektion (SUEs) Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: beträchtlich ▪ Hypertonie (schwere UEs) Hinweis auf einen höheren Schaden, Ausmaß: erheblich ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs) Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: beträchtlich ▪ Leber- und Gallenerkrankungen, Gewicht erniedrigt, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Proteinurie (jeweils schwere UEs) jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: erheblich ▪ Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (schwere UEs) Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ Lipase erhöht (schwere UEs) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Histologie (endometrioid) Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: erheblich
nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alopezie (UEs) Hinweis auf einen geringeren Schaden, Ausmaß: beträchtlich 	nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs, ▪ Kopfschmerzen (UEs) jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: beträchtlich
SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UEs: unerwünschte Ereignisse	

Durch die nachgereichten Subgruppenanalysen ergibt sich folgende Änderung im Vergleich zur Dossierbewertung A21-164: der positive Effekt für den Endpunkt Lymphödem liegt nur bei Patientinnen ≥ 65 Jahre und der negative Effekt für den Endpunkt Lipase erhöht (schwere UEs) nur bei Patientinnen mit endometrioider Tumorhistologie vor. Zusätzlich zeigt sich ein potenziell negativer Effekt für den Endpunkt schwere UEs bei Patientinnen mit endometrioider Tumorhistologie, dessen statistische Signifikanz aufgrund der gerundeten unteren Grenze des Konfidenzintervalls von 1,00 und des fehlenden p-Werts jedoch nicht beurteilt werden kann.

Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen aus der Dossierbewertung A21-164 ändert sich durch die nachgereichten Subgruppenanalysen nicht.

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib aus der Dossierbewertung A21-164 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 6 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Lenvatinib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A21-164 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 6: 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>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Endometriumkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Version 1.1 [online]. 2022. URL: <https://www.iqwig.de/projekte/a21-164.html>.
2. 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.
3. 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.
4. 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>.
5. Makker V, Colombo N, Casado Herraes 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>.
6. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 03.06.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/777/#dossier>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Pembrolizumab: mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V - stenografisches Wortprotokoll [online]. 2022. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/769/#stellungnahmen>.
8. MSD Sharp & Dohme. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1332: Pembrolizumab (Endometriumkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/777/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

Anhang A Kaplan-Meier-Kurven zu Subgruppenanalysen

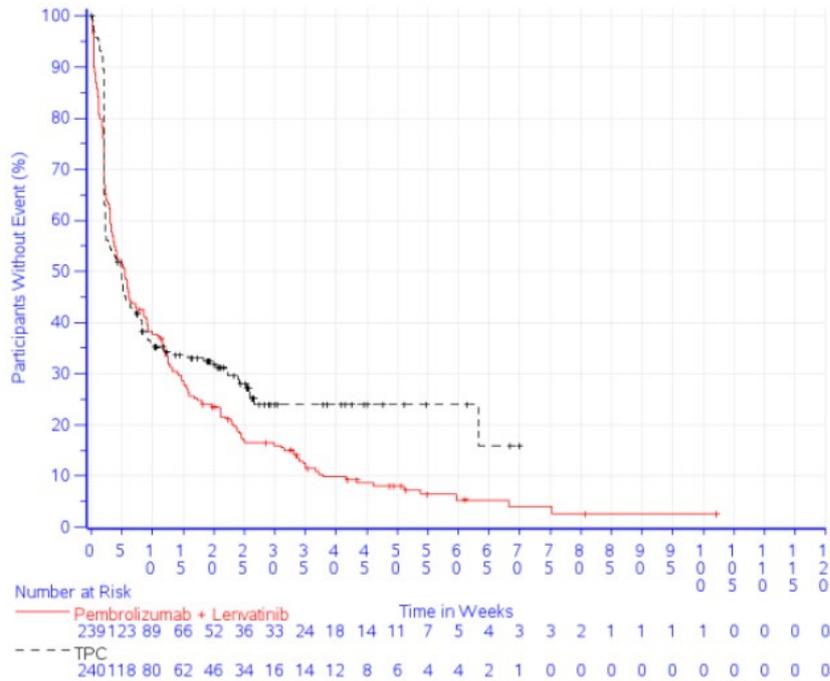


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere UEs (Subgruppe Histologie: endometrioid) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309

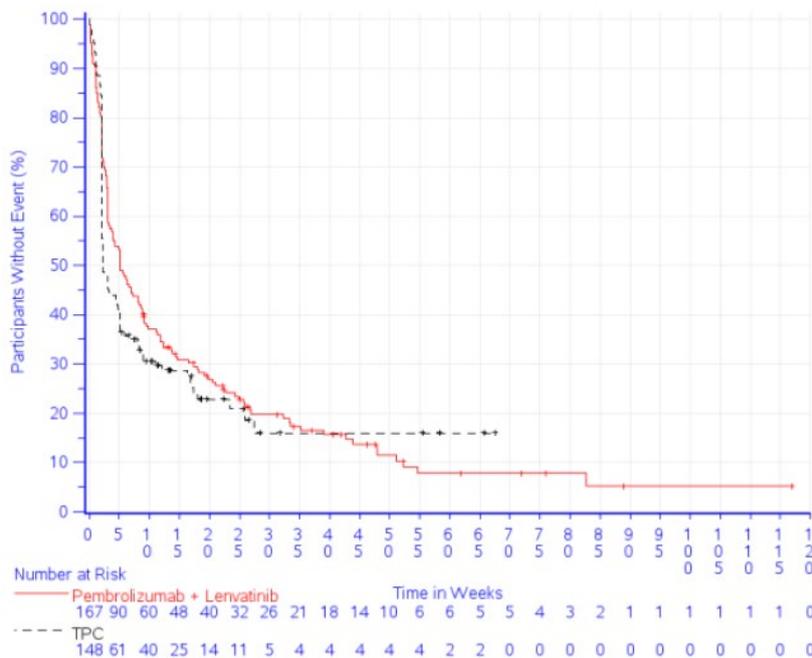


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere UEs (Subgruppe Histologie: nicht endometrioid) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309

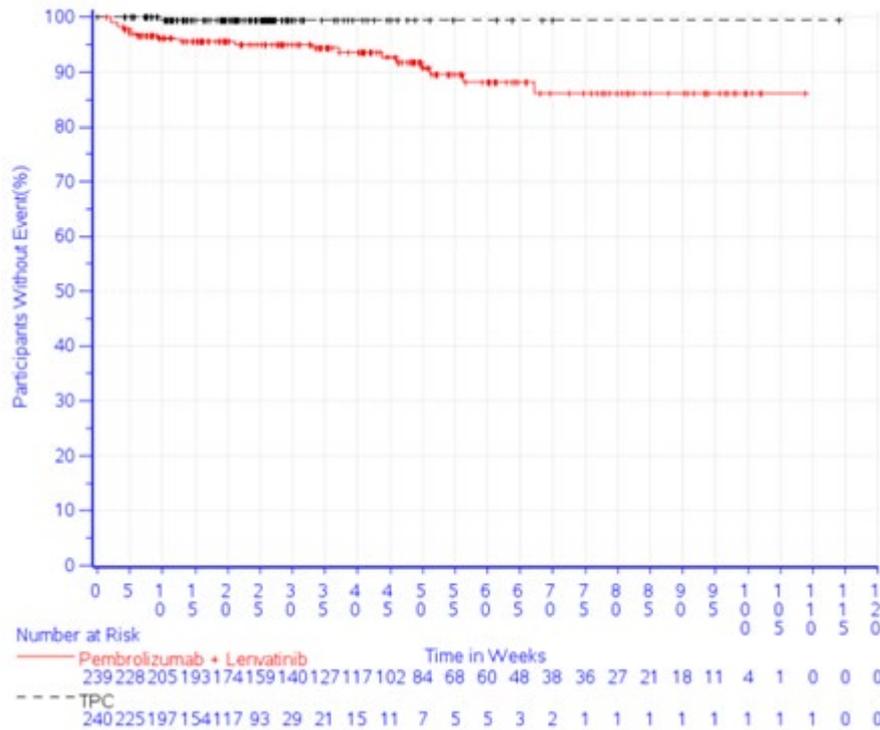


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Lipase erhöht (Preferred Term [PT], schwere UEs) (Subgruppe Histologie: endometrioid) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309

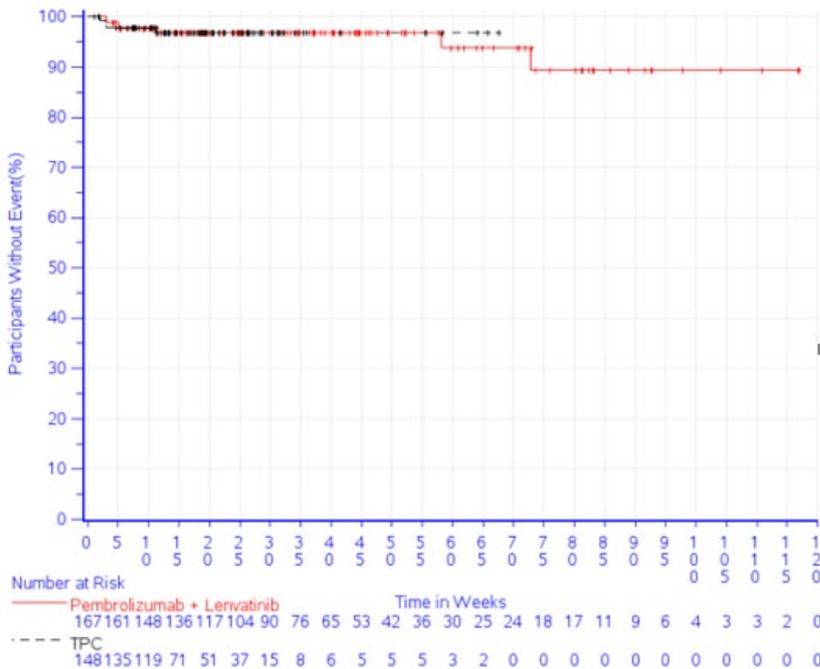


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Lipase erhöht (PT, schwere UEs) (Subgruppe Histologie: nicht endometrioid) aus der Studie KEYNOTE 775 / 309