



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Lenvatinib

Vom 7. Juli 2022

Inhalt

| | | |
|-----------|--|-----------|
| A. | Tragende Gründe und Beschluss | 3 |
| 1. | Rechtsgrundlage..... | 3 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung..... | 3 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung..... | 21 |
| 4. | Verfahrensablauf..... | 21 |
| 5. | Beschluss | 24 |
| 6. | Anhang | 37 |
| 6.1 | Veröffentlichung im Bundesanzeiger | 37 |
| B. | Bewertungsverfahren | 46 |
| 1. | Bewertungsgrundlagen | 46 |
| 2. | Bewertungsentscheidung..... | 46 |
| 2.1 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 46 |
| 2.2 | Nutzenbewertung | 46 |
| C. | Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens | 47 |
| 1. | Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens | 48 |
| 2. | Ablauf der mündlichen Anhörung..... | 52 |
| 3. | Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen..... | 53 |
| 4. | Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung..... | 53 |
| 5. | Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens | 54 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 5.1 | Stellungnahme: Eisai GmbH | 54 |
| 5.2 | Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH..... | 102 |
| 5.3 | Stellungnahme: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG | 110 |
| 5.4 | Stellungnahme: AstraZeneca GmbH | 116 |
| 5.5 | Stellungnahme: DGGG, DGHO, NOGGO..... | 122 |
| 5.6 | Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V..... | 140 |
| D. | Anlagen..... | 145 |
| 1. | Wortprotokoll der mündlichen Anhörung | 145 |
| 2. | Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 159 |

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Lenvatinib (Lenvima) wurde am 1. Juli 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 26. November 2021 hat Lenvatinib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 7. Dezember 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Lenvatinib mit

dem neuen Anwendungsgebiet: „Lenvatinib ist in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 19. April 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Lenvatinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lenvatinib (Lenvima) gemäß Fachinformation

Lenvatinib ist in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 07.07.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommen

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Lenvatinib folgende Wirkstoffe zugelassen: Cisplatin, Dostarlimab, Doxorubicin, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat und Pembrolizumab.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Dostarlimab - Beschluss vom 2. Dezember 2021
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der

Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Gemäß vorliegender Evidenz wird für die vorliegende Behandlungssituation unter anderem eine systemische Chemotherapie empfohlen, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann. Hierfür kommen laut Zulassungsstatus die Wirkstoffe Cisplatin und Doxorubicin in Betracht. Zudem wird in den Leitlinien eine Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel empfohlen. Weiter stellt laut Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften in zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren eine Monotherapie mit Paclitaxel eine relevante Behandlungsoption im Anwendungsgebiet dar.

Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung eingesetzten Arzneimitteln.

Ferner kann für die vorliegende Behandlungssituation laut Leitlinien und Stellungnahmen der Fachgesellschaften eine endokrine Therapie als Behandlungsoption in Betracht kommen.

Unter Berücksichtigung des fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadiums stellt aus Sicht des G-BA des Weiteren auch Best-Supportive-Care eine Therapieoption dar.

Zudem wurde am 21. April 2021 Dostarlimab als Monotherapie zur Behandlung von des rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H), das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient ist, zugelassen. Mit Beschluss vom 2. Dezember 2021 stellte der G-BA vor dem Hintergrund, dass zur Nutzenbewertung keine geeigneten Studiendaten vorlagen, in diesem Anwendungsgebiet keinen Zusatznutzen von Dostarlimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest. Dostarlimab kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie derzeit nicht in Betracht.

Ebenfalls zugelassen im vorliegenden Anwendungsgebiet ist seit dem 15. November 2021 Pembrolizumab (in Kombination mit Lenvatinib). Der Wirkstoff befindet sich korrespondierend zur vorliegenden Nutzenbewertung derzeit parallel im Nutzenbewertungsverfahren. Vor diesem Hintergrund kommt diese Kombination als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Insgesamt wird vom G-BA auf Basis der zugrundeliegenden Evidenz eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden eine endokrine Therapie mit den Wirkstoffen Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat sowie eine systemische Chemotherapie, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann, mit Cisplatin (Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin), Doxorubicin (Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin), Paclitaxel (Monotherapie) sowie Carboplatin in

Kombination Paclitaxel und eine Best-Supportive-Care alleine als geeignete Komparatoren erachtet.

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe soll der Vergleich für die Nutzenbewertung mehrere aus den oben genannten Behandlungsoptionen umfassen und die in der Versorgungsrealität in Deutschland häufigen eingesetzten Therapien angemessen repräsentieren. Die Wahl der verwendeten Komparatoren ist im Dossier für die Nutzenbewertung zu begründen. In Anbetracht der Anzahl der zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes, erscheint ein Single-Komparator-Vergleich nicht zielführend. Sollte dennoch nur ein Single-Komparator-Vergleich durchgeführt werden, wäre dieses Vorgehen gesondert zu begründen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab wie folgt bewertet:

Für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 775 / 309 vorgelegt.

KEYNOTE 775 / 309 ist eine multizentrische, offene, randomisierte kontrollierte Studie, in der Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel verglichen wird. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom und einer Krankheitsprogression nach einer vorherigen systemischen, platinbasierten Chemotherapie eingeschlossen. Dabei durften die Patientinnen 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. Bezüglich einer Hormontherapie vor Studieneinschluss gab es keine Einschränkungen. Patientinnen mit einer Krankheitsprogression während einer vorherigen platinbasierten Therapie wurden nicht eingeschlossen.

Weiterhin sollten die Patientinnen zum Einschluss einen Leistungsstatus nach dem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 vorweisen.

Die 827 eingeschlossenen Patientinnen wurden 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Lenvatinib + Pembrolizumab (N = 411) oder einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (N= 416,

davon Doxorubicin N= 307 und Paclitaxel N=109) zugeteilt. Dabei wurde vor der Randomisierung durch die Prüffärztin bzw. den Prüffarzt festgelegt, mit welcher der beiden Optionen die jeweilige Patientin im Fall der Randomisierung in den Vergleichsarm behandelt werden sollte.

Es wurde zunächst nach Mismatch Reparatur(MMR)-Status (profizient [pMMR] vs. defizient [dMMR]) stratifiziert. 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 erfolgte in der Studie KEYNOTE 775 / 309 bis zur bestätigten Krankheitsprogression, 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 Körperoberfläche.

KEYNOTE 775 / 309 wird in 167 Studienzentren in Asien, Australien, Europa und Nordamerika Südamerika durchgeführt. Die Studie startete im Juni 2018 und ist derzeit noch laufend.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer den Datenschnitt vom 26.10.2020 vor. Hierbei handelt es sich um die 1. Interimsanalyse für das Gesamtüberleben, die nach ca. 368 Todesfällen in der Studienpopulation mit pMMR-Status und mindestens 6 Monate nach Randomisierung der letzten Patientin präspezifiziert war. Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers zur Nutzenbewertung lag die finale Analyse für das Gesamtüberleben, welche nach ca. 526 Todesfällen in der Studienpopulation mit pMMR-Status und mindestens 18 Monate nach der Randomisierung der letzten Patientin geplant war, noch nicht vor. Diese fand am 1. März 2022 statt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich die Ergebnisse der finalen Analyse vom 1. März 2022 vor. Zu diesen Auswertungen lagen dabei keine Subgruppenanalysen vor. Darüber hinaus werden die Daten vom G-BA dahingehend eingeschätzt, dass sich keine für die Nutzenbewertung wesentlich neuen Erkenntnisse gegenüber der Interimsanalyse vom 26.10.2020 ergeben. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zur Interimsanalyse vom 26.10.2020 herangezogen.

Zur für die Nutzenbewertung relevanten Patientenpopulation

Für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren wurde kurzfristig im Vorfeld des Verfahrensbeginns die zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA angepasst. Dabei wurde Paclitaxel als Monotherapie als zusätzliche Behandlungsoption im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe ergänzt.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer unter Berücksichtigung der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Auswertung für die Teilpopulation der Patientinnen der Studie KEYNOTE 775 / 309 vor, für die vor Randomisierung von der Prüffärztin bzw. vom Prüffarzt eine Therapie mit Doxorubicin ausgewählt wurde. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer unter Berücksichtigung der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 775 / 309 sowie entsprechende Subgruppenanalysen zum Datenschnitt vom 26.10.2020 vor.

Vor dem Hintergrund des in der Studie vorgenommenen Vergleichs gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel werden für die Nutzenbewertung die Daten zur Gesamtpopulation der Studie herangezogen.

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der Dossierbewertung des IQWiG wurde eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen, für die Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete bzw. nicht geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, vorgenommen. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass neben Doxorubicin und Paclitaxel weitere Therapieoptionen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Therapie nach ärztlicher Maßgabe) - wie die endokrine Therapie, die Platin-basierte Re-Therapie oder eine alleinige BSC - umfasst sind. Laut IQWiG-Dossierbewertung erlaube die Studie KEYNOTE 775 / 309 jedoch keine Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen, für die eine andere Behandlungsoption als Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

Den oben stehenden Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend soll die Therapie nach ärztlicher Maßgabe mehrere aus den oben genannten Behandlungsoptionen umfassen und die in der Versorgungsrealität in Deutschland häufigen eingesetzten Therapien angemessen repräsentieren. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und klinischen Experten zum Stellenwert der verschiedenen Therapieoptionen in der Versorgungsrealität, wird vom G-BA der Vergleich mit Doxorubicin oder Paclitaxel im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe für die vorliegende Nutzenbewertung von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab als angemessen erachtet, um den Zusatznutzen für die Patientenpopulation laut Anwendungsgebiet zu bewerten. Eine getrennte Aussage zum Zusatznutzen für Patientinnen, für die Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete bzw. nicht geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, wird daher in der vorliegenden Bewertung nicht vorgenommen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie KEYNOTE 775 / 309 als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab. Diese Verlängerung der Überlebenszeit durch die Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben ist in der Studie KEYNOTE 775 / 309 definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (festgestellt anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Das PFS war im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm statistisch signifikant verlängert.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgt nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels

bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik

Die Symptomatik wird in der Studie KEYNOTE 775 / 309 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie des krankheitsspezifischen Zusatzmoduls für das Endometriumkarzinom EORTC QLQ-EN24 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung für die Gesamtpopulation der Studie zu diesem Endpunkt stetige Auswertungen (Mittelwertdifferenzen gegenüber Studienbeginn) vor. Diese werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung sowie urologische Symptome zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab. Um die Relevanz der Ergebnisse zu beurteilen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g herangezogen. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD lag nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Für die Endpunkte Appetitverlust sowie muskulärer Schmerz zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD lag nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Für die Endpunkte Dyspnoe, Lymphödem, Kribbel-/Taubheitsgefühl, Geschmacksveränderung sowie Haarausfall zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab. Das 95 %- Konfidenzintervall der SMD lag vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert.

Für den Endpunkt Diarrhö lag sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vor. Auch hier lag das 95 %- Konfidenzintervall der SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2, somit wird dies als relevanter Effekt interpretiert.

Für den Endpunkt Sexuelle/vaginale Probleme lagen keine verwertbaren Daten vor, da nur 18,4 % der Patientinnen in die Auswertung eingingen.

Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Zusammenfassend bestehen unter der Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab hinsichtlich der Symptomatik positive Effekte in mehreren Endpunkten sowie ein negativer Effekt beim Endpunkt Diarrhö. In der Gesamtschau der Ergebnisse liegt hinsichtlich der Symptomatik ein Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vor.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Der allgemeine Gesundheitszustand wird in der Studie KEYNOTE 775 / 309 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legte für diesen Endpunkt stetige Auswertungen (Mittelwertdifferenzen gegenüber Studienbeginn) vor, welche für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.

Für die Endpunkte Gesundheitszustand zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD lag nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Hinsichtlich des Gesundheitszustandes liegen somit weder positive noch negative Effekte von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vor.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie KEYNOTE 775 / 309 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie des krankheitsspezifischen Zusatzmoduls für das Endometriumkarzinom EORTC QLQ-EN24 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legte für diesen Endpunkt stetige Auswertungen (Mittelwertdifferenzen gegenüber Studienbeginn) vor, welche für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.

Für die Endpunkte emotionale Funktion sowie soziale Funktion zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD lag nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Für den Endpunkt negatives Körperbild zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD lag vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert.

Für den Endpunkt sexueller Genuss lagen keine verwertbaren Daten vor, da nur 18,2 % der Patientinnen in die Auswertung eingingen.

Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

In der Gesamtbetrachtung zeigte sich nur für einen einzigen Endpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen: Positiver Effekt in dem Endpunkt „negatives Körperbild“. Vor dem Hintergrund der verschiedenen Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die in der Studie mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 untersucht worden sind, wird dieser eine Effekt als nicht hinreichend erachtet, um insgesamt von einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausgehen zu können.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie KEYNOTE 775 / 309 traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab.

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Für die schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab.

Spezifische UE

Für die spezifischen UE Immunvermittelte SUE, Immunvermittelte schwere UE, Hypertonie (PT, schwere UE), Kopfschmerzen (PT, UE), Harnwegsinfektion (PT, SUE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UE), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UE), Lipase erhöht (PT, schwere UE), Gewicht erniedrigt (PT, schwere UE), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UE), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UE), Proteinurie (PT, schwere UE) sowie Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (PT, schwere UE) lag jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vor.

Für die spezifischen UE Alopezie (PT, UE), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UE) lag jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vor.

Für das spezifischen UE Kardiotoxizität (SOC, schwere UE) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Insbesondere relevant unter den unter Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vermehrt auftretenden spezifischen schweren UE ist das palmar-plantare Erythrodysesthesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom). Dieses wird als eine für die Patientinnen sehr belastende Nebenwirkung beschrieben und stellt eine unter der Therapie mit Lenvatinib bekannte Nebenwirkung dar.

Auch laut Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im Stellungnahmeverfahren zur vorliegenden Nutzenbewertung wurde auf die unter Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab auftretenden Nebenwirkungen wie Hypertonie, Gewichtsabnahme oder auch Diarrhoe hingewiesen, zudem ergäbe sich laut klinischen Experten als Folge überlappender Nebenwirkungen eine hohe Rate an Hypothyreosen. Insgesamt macht laut wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften die hohe Nebenwirkungsrate ein sorgfältiges Nebenwirkungsmanagement erforderlich.

Zusammenfassend lässt sich bei den Nebenwirkungen wegen der negativen Effekte bei den schwerwiegenden UE und den Therapieabbrüchen aufgrund von UE ein Nachteil der Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse lagen im Detail überwiegend Nachteile von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab liegen Daten aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 775 / 309 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab. Das Ausmaß des Effektes wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und -EN24) zeigen sich positive Effekte der Therapie mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab hinsichtlich der Endpunkte Dyspnoe, Lymphödem, Kribbel-/Taubheitsgefühl, Geschmacksveränderung sowie Haarausfall sowie ein negativer Effekt hinsichtlich des Endpunkts Diarrhö. In Bezug auf die Symptomatik liegt in der Gesamtschau ein Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vor. Hinsichtlich des Gesundheitszustands (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigen sich weder positive noch negative Effekte.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und -EN24) ergibt sich in der Gesamtschau aller Ergebnisse keine Verbesserung.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab bei den schwerwiegenden UE und den Therapieabbrüchen aufgrund von UE. In Bezug auf die schweren UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE überwiegend negative Effekte von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab.

In der Gesamtschau zeigt sich eine deutliche Verbesserung im Gesamtüberleben. Zudem zeigen sich überwiegend Vorteile bei der Symptomatik. Demgegenüber stehen Nachteile bei den schwerwiegenden UE und den Therapieabbrüchen aufgrund von UE.

Im Ergebnis wird für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase-III-Studie KEYNOTE 775 / 309. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ebenfalls ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Für die Endpunkte im Bereich Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft. Weiterhin tragen dazu für diese Endpunkte die stark abnehmenden Rückläufe der Fragebögen und die zwischen den Studienarmen deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern bei.

Weiter ist zu berücksichtigen, dass die in der Dossierbewertung des IQWiG dargelegten Unsicherheiten in Bezug auf die in der Studie verwendete Dosierung von Paclitaxel, welches im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist, keine Bestätigung seitens der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren zur vorliegenden Nutzenbewertung fanden. Laut klinischen Experten stellt das gewählte Dosierungsschema mit einer Behandlungspause in Woche 4 eines jeden 28-Tage-Zyklus ein geeignetes Dosierungsschema dar.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit gewissen Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Insbesondere wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Lenvatinib:

„Lenvatinib ist in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 775 / 309 vor, in der Lenvatinib + Pembrolizumab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel verglichen wird.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Lenvatinib + Pembrolizumab, der als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Für die Symptomatik zeigen sich Vorteile für Lenvatinib + Pembrolizumab bei Dyspnoe, Lymphödem, Kribbel-/Taubheitsgefühl, Geschmacksveränderung und Haarausfall sowie ein Nachteil beim Endpunkt Diarrhö. Hinsichtlich des Gesundheitszustands liegt kein Unterschied vor.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich in der Gesamtschau aller Ergebnisse keine Verbesserung.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile von Lenvatinib + Pembrolizumab bei den SUE und Abbruch wegen UE. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE überwiegend Nachteile.

Insgesamt ist die Datengrundlage insbesondere angesichts der fehlenden Verblindung mit Unsicherheiten behaftet. Diese werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre.

Im Ergebnis stellt der G-BA Lenvatinib + Pembrolizumab einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

2.2 Anzahl der Patientinnen bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Vor dem Hintergrund, dass die im Dossier vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Angaben zur Anzahl der Patientinnen mit Unsicherheiten behaftet sind, legt der G-BA dem Beschluss die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG zugrunde. Diese stellen eine Gesamtspanne dar, welche sich unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier zum parallelen Nutzenbewertungsverfahren zu Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib ableiten lässt. Es ist zu berücksichtigen, dass auch für diese Spanne von Unsicherheit auszugehen ist.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lenvima (Wirkstoff: Lenvatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Mai 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lenvima-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Lenvatinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Endometriumkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

In der Studie KEYNOTE 775 / 309 wurde die Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von ausschließlich Doxorubicin oder Paclitaxel verglichen. Ein Vergleich gegenüber anderen Therapieoptionen wurde nicht vorgenommen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2022).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Best-Supportive-Care

Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich. Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet.

Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin /Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin/ Jahr |
|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Lenvatinib | 1 X täglich | 365 | 1 | 365 |
| Pembrolizumab | 1 x pro 21 – Tage Zyklus | 17,4 | 1 | 17,4 |
| | oder | | | |
| | 1 x pro 42 – Tage Zyklus | 8,7 | 1 | 8,7 |
| Best-Supportive-Care | Patientenindividuell unterschiedlich | | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin /Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin/ Jahr |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| <i>Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a</i> | | | | |
| Medroxyprogesteron-acetat | 1 – 3 x täglich | 365 | 1 | 365 |
| Megestrolacetat | 1 x täglich | 365 | 1 | 365 |
| Cisplatin Monotherapie | | | | |
| Cisplatin | 1 x pro 21 – 28 Tage Zyklus | 13,0 – 17,4 | 1 | 13,0 – 17,4 |
| | oder | | | |
| | Tag 1 – 5 pro 21 – 28 Tage Zyklus | 13,0 – 17,4 | 5 | 65,0 – 87,0 |
| Doxorubicin Monotherapie | | | | |
| Doxorubicin | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 7 | 1 | 7 |
| Cisplatin + Doxorubicin ² | | | | |
| Cisplatin | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 6 | 1 | 6 |
| Doxorubicin | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 6 | 1 | 6 |
| Best-Supportive-Care | Patientenindividuell unterschiedlich | | | |
| ^a Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel stellen geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Da diese Arzneimittel jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind, werden für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt. | | | | |

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

² Nomura H et al.: Japanese Gynecologic Oncology Group. 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 Jun 1;5(6):833-840. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0001.

Gemäß der Fachinformation zu Medroxyprogesteronacetat ist die gebräuchlichste Dosierung für die Behandlung des Endometriumkarzinoms 300 – 600 mg pro Tag. Für die vorliegende Berechnung wird eine Dosierung von 250 mg – 500 mg dargestellt.

Für die Dosierung der Kombinationstherapie aus Cisplatin und Doxorubicin wird die Studie von Nomura et al. (2019)³ zugrunde gelegt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße einer erwachsenen Frau: 1,66 m, durchschnittliches Körpergewicht einer erwachsenen Frau: 68,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,76 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁴

Die maximale kumulative Gesamtdosis für Doxorubicin beträgt 450 - 550 mg/m² KOF. Auf dieser Basis werden näherungsweise - 7 Zyklen Behandlungsdauer für die Monotherapie mit Doxorubicin zugrunde gelegt.

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/Anwendung | Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag | Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|---|--------------------------------------|--|--|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Lenvatinib | 20 mg | 20 mg | 2 x 10 mg | 365 | 730 x 10 mg |
| Pembrolizumab | 200 mg | 200 mg | 2 x 100 mg | 17,4 | 34,8 x 100 mg |
| | Oder | | | | |
| | 400 mg | 400 mg | 4 x 100 mg | 8,7 | 34,8 x 100 mg |
| Best-Supportive-Care | Patientenindividuell unterschiedlich | | | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| <i>Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a</i> | | | | | |
| Medroxyprogesteronacetat | 125 mg – 250 mg | 300 mg - 600 mg | 1 x 250 mg + 1 x 500 mg | 365 | 365 x 250 mg - 365 x 500 mg |

³ Nomura H et al.: Japanese Gynecologic Oncology Group. 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 Jun 1;5(6):833-840. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0001.

⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|---|--|--|---|---|--|
| Megestrolacetat | 80 mg - 320 mg | 80 mg - 320 mg | 0,5 x 160 mg ⁵ + 2 x 160 mg | 365 | 182,5 x 160 mg – 730 x 160 mg |
| Cisplatin Monotherapie | | | | | |
| Cisplatin | 50 mg/m ² – 120 mg/ m ² = 88,0 mg - 211,2 mg | 88,0 mg - 211,2 mg | 1 x 100 mg – 2 x 100 mg + 2 x 10 mg | 13,0 – 17,4 | (13,0 x 100 mg – 26,0 x 100 mg + 26,0 x 10 mg) – 17,4 x 100 mg – 34,8 x 100 mg + 34,8 x 10 mg) |
| | oder | | | | |
| | 15 mg/m ² – 20 mg/m ² = 26,4 mg – 35,2 mg | 26,4 mg – 35,2 mg | 1 x 50 mg – 1 x 50 mg | 65,0 – 87,0 | 65,0 x 50 mg – 87,0 x 50 mg |
| Doxorubicin Monotherapie | | | | | |
| Doxorubicin | 60 mg/m ² = 105,6 mg – 75 mg/ m ² = 132 mg | 105,6 mg – 132 mg | 1 x 100 mg + 1 x 10 mg - 1 x 150 mg | 7 | 7 x 100 mg + 7 x 10 mg – 7 x 150 mg |
| Cisplatin + Doxorubicin | | | | | |
| Cisplatin | 50 mg/m ² KO = 88 mg | 88 mg | 1 x 100 mg | 6 | 6 x 100 mg |
| Doxorubicin | 60 mg/m ² = 105,6 mg | 105,6 mg | 1 x 100 mg + 1 x 10 mg | 6 | 6 x 100 mg + 6 x 10 mg |
| Best-Supportive-Care | Patientenindividuell unterschiedlich | | | | |
| <p>^a Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel stellen geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Da diese Arzneimittel jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind, werden für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt.</p> | | | | | |

Kosten:

⁵ Megestrolacetat ist mit Lauer Stand vom 15.05.2022 ausschließlich mit 160 mg auf dem deutschen Markt verfügbar, weshalb hier im Ausnahmefall von einer Teilung der Tabletten ausgegangen werden muss. Die Tabletten sind Dosisgleich teilbar.

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apotheke nabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|---|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Lenvatinib 10 mg | 30 HKP | 1 853,45 € | 1,77 € | 102,56 € | 1 749,12 € |
| Pembrolizumab 100 mg | 1 IFK | 3 037,30 € | 1,77 € | 170,17 € | 2 865,36 € |
| Best-Supportive-Care | Patientenindividuell unterschiedlich | | | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Cisplatin 100 mg | 1 IFK | 76,55 € | 1,77 € | 3,10 € | 71,68 € |
| Cisplatin 50 mg | 1 IFK | 47,70 € | 1,77 € | 4,61 € | 41,32 € |
| Cisplatin 10 mg | 1 IFK | 17,49 € | 1,77 € | 0,30 € | 15,42 € |
| Doxorubicin 150 mg ⁶ | 1 ILO | 418,32 € | 1,77 € | 32,19 € | 384,36 € |
| Doxorubicin 100 mg ⁶ | 1 IFK | 285,75 € | 1,77 € | 21,71 € | 262,27 € |
| Doxorubicin 10 mg ⁶ | 1 IFK | 40,28 € | 1,77 € | 2,29 € | 36,22 € |
| Medroxyprogesteronacetat 500 mg | 100 TAB | 355,73 € | 1,77 € | 19,07 € | 334,89 € |
| Medroxyprogesteronacetat 250 mg | 50 TAB | 104,80 € | 1,77 € | 5,18 € | 97,85 € |
| Megestrolacetat 160 mg | 84 TAB | 1 154,18 € | 1,77 € | 63,28 € | 1 089,13 € |
| Best-Supportive-Care | Patientenindividuell unterschiedlich | | | | |
| Abkürzungen: HKP = Hartkapseln, ILO = Injektionslösung, IFK = Infusionslösungskonzentrat, TAB = Tabletten | | | | | |

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

⁶ Festbetrag

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte | Behandlungstage/Jahr | Kosten/Patientin/Jahr |
|--|------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|----------------------|--|
| Cisplatin | | | | | | | |
| <i>Antiemetische Behandlung</i> | | | | | | | |
| In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind. | | | | | | | |
| <i>Hydrierung/Diurese</i> | | | | | | | |
| Cisplatin (Monotherapie) | | | | | | | |
| Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag | 10 x 500 ml INF | 106,22 € | 5,31 € | 9,81 € | 91,10 € | 13,0 - 17,4 | 118,43 € - 158,51 € |
| | | | | | | oder | oder |
| | | | | | | 65,0 – 87,0 | 592,15 € - 792,57 |
| Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag | 10 x 1000 ml INF | 35,47 € | 1,77 € | 1,12 € | 32,58 € | 13,0 - 17,4 | (127,06 € - 196,57 €) - (170,07 € - 263,11 €) |
| | 10 x 500 ml INF | 22,72 € | 1,14 € | 0,69 € | 20,89 € | oder | oder |
| | | | | | | 65,0 – 87,0 | (635,31 € - 850,34 €) – 982,87 € - 1 315,53 €) |

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte | Behandlungstage/Jahr | Kosten/Patientin/Jahr |
|--|---------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|----------------------|-----------------------|
| Cisplatin (Kombinationstherapie) | | | | | | | |
| Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag | 10 x 500 ml INF | 106,22 € | 5,31 € | 9,81 € | 91,10 € | 6 | 91,10 € |
| Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag | 10 x 1000 ml INF | 35,47 € | 1,77 € | 1,12 € | 32,58 € | 6 | 65,16 € - 97,74 € |

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Januar 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Dezember 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 7. Dezember 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lenvatinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 8. Dezember 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Lenvatinib beauftragt. Mit Schreiben vom 22. Dezember 2021 informierte der G-BA das IQWiG über die im Unterausschluss Arzneimittel am 21. Dezember 2021 konsentierten Verlängerung des Nutzenbewertungsverfahrens.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. April 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 19. April 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 10. Mai 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 23. Mai 2022 statt.

Mit Schreiben vom 24. Mai 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 15. Juni 2022 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. Juni 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Juli 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|-------------------------------|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 26. Januar 2021 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| Unterausschuss Arzneimittel | 7. Dezember 2021 | Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| Unterausschuss Arzneimittel | 21. Dezember 2021 | Verlängerung der Nutzenbewertungsverfahrens bestimmt |
| AG § 35a | 18. Mai 2022 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 23. Mai 2022 | Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen |
| AG § 35a | 1. Juni 2022 22. Juni 2022 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |

| | | |
|--------------------------------|---------------|--|
| Unterausschuss Arzneimittel | 28. Juni 2022 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 7. Juli 2022 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 7. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: Endometriumkarzinom, nach vorheriger Platin-basierter Therapie, Kombination mit Pembrolizumab)

Vom 7. Juli 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. Juli 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Juni 2022 (BAnz AT 21.07.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Lenvatinib gemäß dem Beschluss vom 1. Juli 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Lenvatinib

Beschluss vom: 7. Juli 2022

In Kraft getreten am: 7. Juli 2022

BAnz AT 01.08.2022 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. November 2021):

Lenvatinib ist in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. Juli 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|-------------------|---|----------------------------|
| Mortalität | ↑↑ | Vorteil im Gesamtüberleben |

| | | |
|--|----|--|
| Morbidität | ↑ | Vorteile bei Dyspnoe, Lymphödem, Kribbel-/Taubheitsgefühl, Geschmacksveränderung sowie Haarausfall, Nachteil bei Diarrhö |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | ↔ | In der Gesamtschau aller Ergebnisse kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied; für den Endpunkt „negatives Körperbild“ zeigt sich ein positiver Effekt |
| Nebenwirkungen | ↓↓ | Nachteile in den Endpunkten schwerwiegende UE und Therapieabbruch wegen UE, im Detail überwiegend Nachteile bei spezifischen UE |
| <p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p> | | |

Studie KEYNOTE 775 / 309: Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel^{7, 8}

Gesamtpopulation

Studiendesign: randomisiert, offen, aktiv kontrolliert

Mortalität

| Endpunkt | Lenvatinib + Pembrolizumab | | Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) | | Intervention vs. Kontrolle |
|------------------------|----------------------------|--|--|--|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i> | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i> | HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a |
| 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 6,9 Monate |

Morbidität

| Endpunkt | Lenvatinib + Pembrolizumab | Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) | Intervention vs. Kontrolle |
|----------|----------------------------|--|----------------------------|
|----------|----------------------------|--|----------------------------|

⁷ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-162) und dem Addendum (A22-57) sofern nicht anders indiziert.

⁸ Datenschnitt 26.10.2020

| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i> | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i> | HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a |
|---|-----|--|-----|--|--|
| Progressionsfreies Überleben (PFS)^b | | | | | |
| | 411 | 7,2 [5,7; 7,6] 281 (68,4) | 416 | 3,8 [3,6; 4,2] 286 (68,8) | 0,56 [0,47; 0,66] < 0,001 3,5 Monate |

| Endpunkt | Lenvatinib + Pembrolizumab | | | Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) | | | Intervention vs. Kontrolle |
|--|----------------------------|-----------------------------|--|--|-----------------------------|--|--|
| | N ^c | Werte Studienbeginn MW (SD) | Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE) ^d | N ^c | Werte Studienbeginn MW (SD) | Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE) ^d | MD [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Krankheitssymptomatik | | | | | | | |
| Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ^e | | | | | | | |
| 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] ^f |
| 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] ^f |
| 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] ^f |
| 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. |

| Endpunkt | Lenvatinib + Pembrolizumab | | | Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) | | | Intervention vs. Kontrolle |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|--|--|-----------------------------|--|---|
| | N ^c | Werte Studienbeginn MW (SD) | Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE) ^d | N ^c | Werte Studienbeginn MW (SD) | Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE) ^d | MD [95 %-KI] p-Wert ^d |
| | | | | | | | SMD: 0,21 [0,06; 0,36] ^f |
| 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] ^f |
| 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] ^f |
| Symptomskalen des EORTC QLQ-EN24 ^e | | | | | | | |
| 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] ^f |
| 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] ^f |
| 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 ^g | | | | | | |
| 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] ^f |
| 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. |

| Endpunkt | Lenvatinib + Pembrolizumab | | | Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) | | | Intervention vs. Kontrolle |
|------------------------|----------------------------|-----------------------------|--|--|-----------------------------|--|--|
| | N ^c | Werte Studienbeginn MW (SD) | Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE) ^d | N ^c | Werte Studienbeginn MW (SD) | Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE) ^d | MD [95 %-KI] p-Wert ^d |
| | | | | | | | SMD: 0,32 [0,16; 0,48] ^f |
| 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] ^f |
| Geschmacksveränderung | 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] ^f |
| Gesundheitszustand | | | | | | | |
| EQ-5D VAS ^h | | | | | | | |
| | 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] ^f |

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

| Endpunkt | Lenvatinib + Pembrolizumab | | | Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) | | | Intervention vs. Kontrolle |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|--|--|-----------------------------|--|--|
| | N ^c | Werte Studienbeginn MW (SD) | Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE) ^d | N ^c | Werte Studienbeginn MW (SD) | Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE) ^d | MD [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | |
| Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ^h | | | | | | | |
| 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] ^f |
| 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] ^f |
| Funktionsskalen des EORTC QLQ-EN24 | | | | | | | |
| sexuelles Interesse ^h | 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 ^h | 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 ^g | | | | | | |
| negatives Körperbild ^{e, i} | 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] ^f |

Nebenwirkungen

| Endpunkt | Lenvatinib + Pembrolizumab | | Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) | | Intervention vs. Kontrolle |
|---|---------------------------------------|--|--|--|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i> | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i> | HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a |
| Unerwünschte Ereignisse (UE) ergänzend dargestelltⁱ | | | | | |
| | 406 | 0,6 [0,4; 0,7] 405 (99,8) | 388 | 0,6 [0,4; 0,7] 386 (99,5) | - |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^j | | | | | |
| | 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] k.A. |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)^j | | | | | |
| | 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] k.A. |
| Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^{i, k} | | | | | |
| | 406 | n. e. [77,4; -] 134 (33,0) | 388 | n. e. [59,1; n. e.] 31 (8,0) | 2,81 [1,89; 4,20] k.A. |
| Spezifische unerwünschte Ereignisse | | | | | |
| Immunvermittelte SUE ^l | 406 | n. e. 41 (10,1) | 388 | n. e. 1 (0,3) | 29,55 [4,05; 215,69] k.A. |
| Immunvermittelte schwere UE ^l | 406 | n. e. 53 (13,1) | 388 | n. e. 1 (0,3) | 29,93 [4,11; 217,76] k.A. |
| Hypertonie (PT, schwere UE) | 406 | n. e. 154 (37,9) | 388 | n. e. 9 (2,3) | 17,49 [8,92; 34,30] k.A. |
| Blutungen | keine verwertbaren Daten ^m | | | | |
| Kardiotoxizität (operationalisiert als SOC Herzerkrankungen, schwere UE) | 406 | n. e. 11 (2,7) | 388 | n. e. 12 (3,1) | 0,42 [0,17; 1,00] k.A. |
| Kopfschmerzen (PT, UE) | 406 | n. e. 101 (24,9) | 388 | n. e. 34 (8,8) | 2,59 [1,75; 3,84] k.A. |

| Endpunkt | Lenvatinib + Pembrolizumab | | Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) | | Intervention vs. Kontrolle |
|--|----------------------------|--|--|--|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i> | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i> | HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a |
| Alopezie (PT, UE) | 406 | n. e. 22 (5,4) | 388 | n. e. 120 (30,9) | 0,12 [0,07; 0,18] k.A. |
| Harnwegsinfektion (PT, SUE) | 406 | n. e. 13 (3,2) | 388 | n. e. 2 (0,5) | 5,04 [1,13; 22,58] k.A. |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE) | 406 | n. e. 45 (11,1) | 388 | n. e. [25,9; n. e.] 159 (41,0) | 0,18 [0,13; 0,26] k.A. |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UE) | 406 | n. e. [85,4; n. e.] 106 (26,1) | 388 | n. e. 41 (10,6) | 1,63 [1,12; 2,37] k.A. |
| Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UE) | 406 | n. e. 27 (6,7) | 388 | n. e. 1 (0,3) | 13,95 [1,87; 103,91] k.A. |
| Lipase erhöht (PT, schwere UE) | 406 | n. e. 26 (6,4) | 388 | n. e. 5 (1,3) | 3,08 [1,15; 8,29] k.A. |
| Gewicht erniedrigt (PT, schwere UE) | 406 | n. e. 42 (10,3) | 388 | n. e. 1 (0,3) | 16,29 [2,21; 119,86] k.A. |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UE) | 406 | n. e. 97 (23,9) | 388 | n. e. 27 (7,0) | 2,44 [1,58; 3,77] k.A. |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC, schwere UE) | 406 | n. e. 30 (7,4) | 388 | n. e. 5 (1,3) | 3,65 [1,39; 9,57] k.A. |
| Proteinurie (PT, schwere UE) | 406 | n. e. 22 (5,4) | 388 | n. e. 1 (0,3) | 16,16 [2,16; 120,89] k.A. |

| Endpunkt | Lenvatinib + Pembrolizumab | | Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) | | Intervention vs. Kontrolle |
|--|----------------------------|--|--|--|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i> | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i> | HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UE) | 406 | n. e. 20 (4,9) | 388 | n. e. 26 (6,7) | 0,44 [0,23; 0,82] k.A. |
| Palmar-plantares Erythro-dysaesthesie-syndrom (PT, schwere UE) | 406 | n. e. 11 (2,7) | 388 | n. e. 0 (0,0) | k. A. k.A. |

- ^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- ^b Daten aus: Schriftliche Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers zu Lenvatinib vom 09.05.2022
- ^c Anzahl der Patientinnen, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- ^d aus MMRM; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar.
- ^e Höhere Werte auf der jeweiligen Skala entsprechen einer schlechteren Symptomatik, ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Nachteil für Lenvatinib + Pembrolizumab.
- ^f Berechnung des IQWiG
- ^g In die Analysen gingen ca. 82 % der Patientinnen nicht ein
- ^h Höhere Werte auf der jeweiligen Skala entsprechen einem besseren Gesundheitszustand bzw. einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Lenvatinib + Pembrolizumab.
- ⁱ Diese Skala wurde abweichend vom pU nicht der Symptomatik, sondern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.
- ^j gemäß Angaben im Studienbericht ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung
- ^k Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente im Interventionsarm
- ^l Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU-spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse („AEOSI“).
- ^m Es liegt keine geeignete Operationalisierung vor.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; AEOSI = unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MMRM = Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; QLQ-EN24 = Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC = Systemorganklasse; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

2. Anzahl der Patientinnen bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommen

ca. 1 130 – 5 070 Patientinnen

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lenvima (Wirkstoff: Lenvatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Mai 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lenvima-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Lenvatinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Endometriumkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

In der Studie KEYNOTE 775 / 309 wurde die Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von ausschließlich Doxorubicin oder Paclitaxel verglichen. Ein Vergleich gegenüber anderen Therapieoptionen wurde nicht vorgenommen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommen

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin |
|---|--------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab | |
| Lenvatinib | 42 561,92 € |
| Pembrolizumab | 99 714,53 € |
| Gesamt: | 142 276,45 € |
| Best-Supportive-Care | Patientenindividuell unterschiedlich |

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin |
|--|--------------------------------------|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a | |
| Medroxyprogesteronacetat | 714,31 € - 1 222,35 € |
| Megestrolacetat | 2 366,26 € – 9 465,06 € |
| Cisplatin Monotherapie | 931,84 € – 3 594,84 € |
| Zusätzlich notwendige GKV – Leistungen | 245,49 € - 2 108,10 € |
| Doxorubicin Monotherapie | 2 089,43 € - 2 690,52 € |
| Cisplatin + Doxorubicin | |
| Cisplatin | 430,08 € |
| Doxorubicin | 1 790,94 € |
| Gesamt: | 2 221,02 € |
| Zusätzlich notwendige GKV - Leistungen | 156,26 € - 188,84 € |
| Best-Supportive-Care | Patientenindividuell unterschiedlich |
| ^a Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel stellen geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Da diese Arzneimittel jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind, werden für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt. | |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 15. Juni 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten/ Einheit | Anzahl/ Zyklus | Anzahl/ Patientin/ Jahr | Kosten/ Patientin/ Jahr |
|--|---|-----------------|----------------|------------------------------------|---|
| Pembrolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 € | 1 | 8,7 - 17,4 | 617,70 € - 1 235,40 € |
| Cisplatin (Monotherapie) | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 oder 5 | 13,0 - 17,4 oder 65,0 – 87,0 | 1 053 € - 1 409,40 € oder 5 265 € - 7 047 € |
| Cisplatin (in Kombination mit Doxorubicin) | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 6 | 486 € |
| Doxorubicin (Monotherapie) | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen | 81 € | 1 | 17,4 | 1 409,40 € |

| | | | | | |
|--|---|------|---|---|-------|
| | parenteralen Zubereitung | | | | |
| Doxorubicin (in Kombination mit Cisplatin) | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 6 | 486 € |

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 7. Juli 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Lenvatinib
(neues Anwendungsgebiet: Endometriumkarzinom,
nach vorheriger Platin-basierter Therapie, Kombination mit Pembrolizumab)**

Vom 7. Juli 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. Juli 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Juni 2022 (BAnz AT 21.07.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Lenvatinib gemäß dem Beschluss vom 1. Juli 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Lenvatinib

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. November 2021):

Lenvatinib ist in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. Juli 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|------------------------------------|---|--|
| Mortalität | ↑ ↑ | Vorteil im Gesamtüberleben |
| Morbidität | ↑ | Vorteile bei Dyspnoe, Lymphödem, Kribbel-/Taubheitsgefühl, Geschmacksveränderung sowie Haarausfall, Nachteil bei Diarrhö |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | ↔ | In der Gesamtschau aller Ergebnisse kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied; für den Endpunkt „negatives Körperbild“ zeigt sich ein positiver Effekt |
| Nebenwirkungen | ↓ ↓ | Nachteile in den Endpunkten schwerwiegende UE und Therapieabbruch wegen UE, im Detail überwiegend Nachteile bei spezifischen UE |

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie KEYNOTE 775/309: Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel^{1, 2}

Gesamtpopulation

Studiendesign: randomisiert, offen, aktiv kontrolliert

Mortalität

| Endpunkt | Lenvatinib + Pembrolizumab | | Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) | | Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a |
|-----------------|----------------------------|---|--|---|--|
| | 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 (%) | |
| 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 6,9 Monate |

Morbidität

| Endpunkt | Lenvatinib + Pembrolizumab | | Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) | | Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a |
|---|----------------------------|---|--|---|--|
| | 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 (%) | |
| Progressionsfreies Überleben (PFS) ^b | 411 | 7,2 [5,7; 7,6] 281 (68,4) | 416 | 3,8 [3,6; 4,2] 286 (68,8) | 0,56 [0,47; 0,66] < 0,001 3,5 Monate |

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-162) und dem Addendum (A22-57), sofern nicht anders indiziert.

² Datenschnitt 26. Oktober 2020



| Endpunkt | Lenvatinib + Pembrolizumab | | | Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) | | | Intervention vs. Kontrolle MD [95 %-KI] p-Wert ^d |
|---|---------------------------------------|--|---|--|--|---|---|
| | N ^c | Werte Studien- beginn MW (SD) | Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) ^d | N ^c | Werte Studien- beginn MW (SD) | Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) ^d | |
| Krankheitssymptomatik | | | | | | | |
| Symptomskalen des EORTC QLQ-C30^e | | | | | | | |
| 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] ^f |
| 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] ^f |
| 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] ^f |
| 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] ^f |
| 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] ^f |
| 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] ^f |
| Symptomskalen des EORTC QLQ-EN24^e | | | | | | | |
| 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] ^f |
| 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] ^f |
| 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 ^g | | | | | | |
| 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] ^f |
| 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] ^f |
| 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] ^f |
| Geschmacksveränderung | 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] ^f |
| Gesundheitszustand | | | | | | | |
| EQ-5D VAS^h | | | | | | | |
| | 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] ^f |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | |
| | Lenvatinib + Pembrolizumab | | | Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) | | | Intervention vs. Kontrolle |
| Endpunkt | N ^c | Werte Studien- beginn MW (SD) | Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) ^d | N ^c | Werte Studien- beginn MW (SD) | Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) ^d | MD [95 %-KI] p-Wert ^d |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | |
| Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30^h | | | | | | | |
| 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] ^f |
| 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] ^f |
| Funktionsskalen des EORTC QLQ-EN24 | | | | | | | |
| sexuelles Interesse ^h | 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 ^h | 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 ^g | | | | | | |
| negatives Körperbild ^{e, i} | 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] ^f |
| Nebenwirkungen | | | | | | | |
| Endpunkt | Lenvatinib + Pembrolizumab | | | Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) | | Intervention vs. Kontrolle | |
| | 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 Absolute Differenz (AD) ^a | |
| Unerwünschte Ereignisse (UE) ergänzend dargestellt ^l | | | | | | | |
| | 406 | 0,6 [0,4; 0,7] 405 (99,8) | | 388 | 0,6 [0,4; 0,7] 386 (99,5) | - | |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ^j | | | | | | | |
| | 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] k. A. | |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) ^j | | | | | | | |
| | 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] k. A. | |
| Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen ^{i, k} | | | | | | | |
| | 406 | n. e. [77,4; -] 134 (33,0) | | 388 | n. e. [59,1; n. e.] 31 (8,0) | 2,81 [1,89; 4,20] k. A. | |
| Spezifische unerwünschte Ereignisse | | | | | | | |
| Immunvermittelte SUE ^l | 406 | n. e. 41 (10,1) | | 388 | n. e. 1 (0,3) | 29,55 [4,05; 215,69] k. A. | |
| Immunvermittelte schwere UE ^l | 406 | n. e. 53 (13,1) | | 388 | n. e. 1 (0,3) | 29,93 [4,11; 217,76] k. A. | |
| Hypertonie (PT, schwere UE) | 406 | n. e. 154 (37,9) | | 388 | n. e. 9 (2,3) | 17,49 [8,92; 34,30] k. A. | |
| Blutungen | | | | | | | |
| keine verwertbaren Daten ^m | | | | | | | |
| Kardiotoxizität (operationalisiert als SOC Herzerkrankungen, schwere UE) | 406 | n. e. 11 (2,7) | | 388 | n. e. 12 (3,1) | 0,42 [0,17; 1,00] k. A. | |
| Kopfschmerzen (PT, UE) | 406 | n. e. 101 (24,9) | | 388 | n. e. 34 (8,8) | 2,59 [1,75; 3,84] k. A. | |
| Alopezie (PT, UE) | 406 | n. e. 22 (5,4) | | 388 | n. e. 120 (30,9) | 0,12 [0,07; 0,18] k. A. | |
| Harnwegsinfektion (PT, SUE) | 406 | n. e. 13 (3,2) | | 388 | n. e. 2 (0,5) | 5,04 [1,13; 22,58] k. A. | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE) | 406 | n. e. 45 (11,1) | | 388 | n. e. [25,9; n. e.] 159 (41,0) | 0,18 [0,13; 0,26] k. A. | |
| Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts (SOC, schwere UE) | 406 | n. e. [85,4; n. e.] 106 (26,1) | | 388 | n. e. 41 (10,6) | 1,63 [1,12; 2,37] k. A. | |



| | | | | | |
|--|-----|--------------------|-----|-------------------|-------------------------------|
| Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UE) | 406 | n. e. 27 (6,7) | 388 | n. e. 1 (0,3) | 13,95 [1,87; 103,91] k. A. |
| Lipase erhöht (PT, schwere UE) | 406 | n. e. 26 (6,4) | 388 | n. e. 5 (1,3) | 3,08 [1,15; 8,29] k. A. |
| Gewicht erniedrigt (PT, schwere UE) | 406 | n. e. 42 (10,3) | 388 | n. e. 1 (0,3) | 16,29 [2,21; 119,86] k. A. |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UE) | 406 | n. e. 97 (23,9) | 388 | n. e. 27 (7,0) | 2,44 [1,58; 3,77] k. A. |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC, schwere UE) | 406 | n. e. 30 (7,4) | 388 | n. e. 5 (1,3) | 3,65 [1,39; 9,57] k. A. |
| Proteinurie (PT, schwere UE) | 406 | n. e. 22 (5,4) | 388 | n. e. 1 (0,3) | 16,16 [2,16; 120,89] k. A. |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UE) | 406 | n. e. 20 (4,9) | 388 | n. e. 26 (6,7) | 0,44 [0,23; 0,82] k. A. |
| Palmarplantares Erythrodysaesthesiesyndrom (PT, schwere UE) | 406 | n. e. 11 (2,7) | 388 | n. e. 0 (0,0) | k. A. k. A. |

- a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
b Daten aus: Schriftliche Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers zu Lenvatinib vom 9. Mai 2022
c Anzahl der Patientinnen, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
d aus MMRM; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar.
e Höhere Werte auf der jeweiligen Skala entsprechen einer schlechteren Symptomatik, ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Nachteil für Lenvatinib + Pembrolizumab.
f Berechnung des IQWiG
g In die Analysen gingen ca. 82 % der Patientinnen nicht ein.
h Höhere Werte auf der jeweiligen Skala entsprechen einem besseren Gesundheitszustand bzw. einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Lenvatinib + Pembrolizumab.
i Diese Skala wurde abweichend vom pU nicht der Symptomatik, sondern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.
j gemäß Angaben im Studienbericht ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung
k Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente im Interventionsarm
l Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU-spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse („AEOSI“).
m Es liegt keine geeignete Operationalisierung vor.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; AEOSI = unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MMRM = Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; QLQ-EN24 = Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Module 24; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC = Systemorganklasse; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

2. Anzahl der Patientinnen bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommen

ca. 1 130 bis 5 070 Patientinnen

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lenvima (Wirkstoff: Lenvatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Mai 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lenvima-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Lenvatinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Endometriumkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.



In der Studie KEYNOTE 775/309 wurde die Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von ausschließlich Doxorubicin oder Paclitaxel verglichen. Ein Vergleich gegenüber anderen Therapieoptionen wurde nicht vorgenommen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommen

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/Patientin |
|---|--------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab | |
| Lenvatinib | 42 561,92 € |
| Pembrolizumab | 99 714,53 € |
| Gesamt: | 142 276,45 € |
| Best-Supportive-Care | Patientenindividuell unterschiedlich |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a | |
| Medroxyprogesteronacetat | 714,31 € – 1 222,35 € |
| Megestrolacetat | 2 366,26 € – 9 465,06 € |
| Cisplatin Monotherapie | 931,84 € – 3 594,84 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 245,49 € – 2 108,10 € |
| Doxorubicin Monotherapie | 2 089,43 € – 2 690,52 € |
| Cisplatin + Doxorubicin | |
| Cisplatin | 430,08 € |
| Doxorubicin | 1 790,94 € |
| Gesamt: | 2 221,02 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 156,26 € – 188,84 € |
| Best-Supportive-Care | Patientenindividuell unterschiedlich |

a Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel stellen geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Da diese Arzneimittel jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind, werden für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt.

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten/ Einheit | Anzahl/ Zyklus | Anzahl/ Patientin/Jahr | Kosten/ Patientin/Jahr |
|--|---|--------------------|-------------------|------------------------------------|---|
| Pembrolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 € | 1 | 8,7 – 17,4 | 617,70 € – 1 235,40 € |
| Cisplatin (Monotherapie) | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 oder 5 | 13,0 – 17,4 oder 65,0 – 87,0 | 1 053 € – 1 409,40 € oder 5 265 € – 7 047 € |
| Cisplatin (in Kombination mit Doxorubicin) | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 6 | 486 € |
| Doxorubicin (Monotherapie) | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 17,4 | 1 409,40 € |
| Doxorubicin (in Kombination mit Cisplatin) | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 € | 1 | 6 | 486 € |



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 7. Juli 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 7. Dezember 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Lenvatinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 19. April 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 15. Juni 2022 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lenvatinib (Neues Anwendungsgebiet: Endometriumkarzinom, nach Platin-t



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lenvatinib (Neues Anwendungsgebiet: Endometriumkarzinom, nach Platin-basierter Therapie, Kombination mit Pembrolizumab)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Lenvatinib
- **Handelsname:** Lenvima
- **Therapeutisches Gebiet:** Endometriumkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Eisai GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.12.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 19.04.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 10.05.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang Juli 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-12-15-D-755)

Modul 1

(pdf 459,95 kB)

Modul 2

(pdf 518,75 kB)

Modul 3C

(pdf 1,12 MB)

Modul 4C

(pdf 6,44 MB)

Modul 4C Anhang 4G

(pdf 5,93 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 991,04 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Lenvatinib (Lenvima)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/776/>

19.04.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lenvatinib (Neues Anwendungsgebiet: Endometriumkarzinom, nach Platin-t Lenvima ist in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Hinweis: Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet:

Endokrine Therapie:

- Medroxyprogesteronacetat,
- Megestrolacetat;

Systemische Chemotherapie, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann:

- Cisplatin (Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin),
- Doxorubicin (Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin),
- Carboplatin in Kombination Paclitaxel,
- Paclitaxel (Monotherapie);

sowie eine Best-Supportive-Care allein.

Stand der Information: Dezember 2021

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 19.04.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 602,33 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 10.05.2022
 - Mündliche Anhörung: 23.05.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 16.05.2022 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**
(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum 10.05.2022 elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Lenvatinib - 2021-12-15-D-755*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 23.05.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.05.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juli 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.07.2015 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 01.10.2016 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 01.10.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.02.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.01.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.12.2021 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 23. Mai 2022 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Lenvatinib**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation | Eingangsdatum |
|---|---------------|
| Eisai GmbH | 09.05.2022 |
| MSD SHARP & DOHME GmbH | 10.05.2022 |
| GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG | 10.05.2022 |
| AstraZeneca GmbH | 10.05.2022 |
| DGGG, DGHO, NOGGO | 11.05.2022 |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. | 10.05.2022 |

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

| Organisation, Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Eisai GmbH | | | | | | |
| Herr Hilmar Mehlig | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Herr Dr. Gunnar Steinert | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Herr Dirk Eheberg | Nein | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Herr Dr. Carsten Schwenke | Nein | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein |
| MSD SHARP & DOHME GmbH | | | | | | |
| Frau Dr. Julia Art | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Herr Aaron Busley | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG | | | | | | |
| Frau Margarethe Wacker | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Herr Matthias Diessel | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| AstraZeneca GmbH | | | | | | |
| Frau Svenja Tobaben | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Frau Nadia Bassy | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |

| DGGG, DGHO, NOGGO | | | | | | |
|---|------|------|------|------|------|------|
| Herr Dr. Julius Emons | Ja | Ja | Ja | Ja | Nein | Nein |
| Herr Dr. Jacek Grabowski | Nein | Ja | Ja | Ja | Ja | Nein |
| Frau Prof. Dr. Diana Lüftner | Nein | Ja | Ja | Nein | Ja | Nein |
| Herr Prof. Dr. Bernhard Wörmann | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. | | | | | | |
| Herr Paul Bussilliat | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| | | | | | | |

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Eisai GmbH

| | |
|-------------------|-----------------------|
| Datum | 09. Mai 2022 |
| Stellungnahme zu | Lenvatinib (Lenvima®) |
| Stellungnahme von | <i>Eisai GmbH</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Eisai nimmt nachfolgend in den Teilen 1 und 2 Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren zu Lenvima® (Lenvatinib) mit der Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)-Berichts Nummer 1331 vom 13.04.2022. Die Stellungnahme bezieht sich auf Lenvima in Kombination mit Pembrolizumab im Anwendungsgebiet (AWG) fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom (EC).</p> <p>In Deutschland ist Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gemäß Zulassung angezeigt „zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt“ (Eisai GmbH 2021a).</p> <p>Inhalt der Stellungnahme:</p> <p>Teil 1</p> <ul style="list-style-type: none">• Das Wichtigste in Kürze• Einleitung zur Stellungnahme<ul style="list-style-type: none">○ Krankheitsbild Endometriumkarzinom | <p>Die allgemeinen, einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.</p> |

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">○ Ergänzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Paclitaxel (Monotherapie) als zusätzliche Behandlungsoption• Aspekte der Wirksamkeit und Verträglichkeit anhand der Gesamtpopulation der Studie 309• Finale Analyse der Studie 309• Fazit <p>Teil 2: Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</p> | |
| <p>Teil 1:</p> <p>Das Wichtigste in Kürze</p> <ul style="list-style-type: none">• Für Patientinnen mit fortgeschrittenem, rezidivierendem EC herrscht ein erheblicher Bedarf an Therapiemöglichkeiten, was sich insbesondere anhand der schlechten Prognose für Patientinnen mit lokalen Metastasen bzw. Fernmetastasen zeigt, die nur in 53 % bzw. 20 % der Fälle ein 5-Jahresüberleben erreichen.• Mit der Kombinationstherapie Lenvatinib + Pembrolizumab steht nun im AWG eine Behandlung auf Basis einer aussagekräftigen, direkt vergleichenden Phase 3 Studie mit einer uneingeschränkten Zulassung zur Verfügung, von der die Patientinnen nach dem Versagen des einzigen Behandlungsstandards aus Carboplatin und Paclitaxel profitieren können. | <p>Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Am 07.12.2021 hat der G-BA die ursprüngliche Liste der Wirkstoffe, die zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Therapie nach ärztlicher Maßgabe (treatment of physician's choice, TPC) im AWG gehören, um Paclitaxel als Monotherapie erweitert. Damit sind nun beide Wirkstoffe, die in der bewertungsrelevanten Studie 309 im Vergleichsarm gemäß TPC den Patientinnen gegeben werden konnten (Doxorubicin oder Paclitaxel), Teil der ZVT.• Die geänderte Beurteilung des wissenschaftlichen Kenntnisstands im AWG durch den G-BA kommt der ursprünglich durch Eisai im Beratungsgespräch vertretenen Position nahe, so dass Eisai diese Änderung der ZVT begrüßt und im Rahmen der Stellungnahme Daten zur Gesamtpopulation der Studie 309 zur Ableitung des Zusatznutzens vorlegt.• Der hohe Stellenwert von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab als innovative Therapieoption zur Behandlung des EC ergibt sich durch den erheblichen Vorteil bei der Mortalität (die mediane Überlebenszeit lag bei 18,3 Monaten für Patientinnen im Lenvatinib und Pembrolizumab-Arm und bei 11,4 Monaten für Patientinnen im TPC-Arm), zusammen mit weiteren Vorteilen der Therapie in anderen Endpunkten.• Die Auswertungen der bewertungsrelevanten Endpunkte in der finalen Analyse belegen, dass die in Dossier und Stellungnahme beschriebenen und zur Ableitung des Zusatznutzens | |

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>herangezogenen Effekte konsistent zu den Ergebnissen des ersten Datenschnitts sind. Es ergeben sich somit hinsichtlich der Ergebnisse der bewertungsrelevanten Endpunkte keine relevanten Unterschiede zwischen dem Datenschnitt vom 26.10.2020, auf welchem auch der Studienbericht (clinical study report, CSR) basiert, und dem finalen Datenschnitt vom 01.03.2022.</p> <ul style="list-style-type: none">• Unter Berücksichtigung der direkt und unmittelbar patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte OS und PFS sowie der für die Skalen zur Morbidität des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 gezeigten Verbesserungen des therapielevanten Nutzens für diese seltene, sehr schwere und praktisch immer unheilbare Tumorerkrankung, für die ein dringender Therapiebedarf bei gleichzeitig extrem beschränkter Anzahl an modernen Therapieoptionen besteht, ergibt sich in der Zusammenschau mit dem insgesamt vergleichbaren, vorhersehbaren und beherrschbaren Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber TPC ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Der patientenrelevante Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab wurde dabei im ersten konfirmatorischen und konsistent im finalen Datenschnitt der Studie 309 nachgewiesen. | |

Einleitung zur Stellungnahme

Die Nutzenbewertung und Stellungnahme beziehen sich auf folgendes AWG von Lenvatinib:

„Lenvima ist in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt“ (Eisai GmbH 2021a).

Im von Eisai vorgelegten Dossier zur Nutzenbewertung wurde die zulassungsrelevante Phase 3 Studie E7080-G000-309 / KEYNOTE 775 (nachfolgend Studie 309 genannt) zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie erfolgte der Nachweis des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab als direkter Multikomparator-Vergleich gegenüber der ZVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ unter Einbeziehung von Doxorubicin und Paclitaxel, den in Deutschland am häufigsten eingesetzten Substanzen im AWG.

Krankheitsbild Endometriumkarzinom

Tumore des Gebärmutterkörpers (ICD-10 C54) zählen zu den häufigsten gynäkologischen Krebserkrankungen in der entwickelten Welt. In Deutschland sind sie mit etwa 11.000 Neuerkrankungen pro Jahr die fünfthäufigste Krebserkrankung bei Frauen und die häufigste der weiblichen Geschlechtsorgane. Der häufigste Tumor des Gebärmutterkörpers ist das EC mit einem Anteil von 95,46 %. (Eisai GmbH 2021b; ZfKD 2021).

Beim EC handelt es sich um eine Entartung der Zellen der Gebärmutter Schleimhaut, die sich unkontrolliert vermehren, in das umliegende Gewebe einwachsen und es zerstören. In Abhängigkeit des

Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.

Krankheitsfortschritts können weitere Teile der weiblichen Geschlechtsorgane, Organe des Beckenbereichs oder Lymphknoten, Knochen, Leber und Lunge betroffen sein. (Krebsinformationsdienst 2020).

Obwohl die genauen Ursachen für die Entstehung des EC nicht bekannt sind, konnten einige endogene und exogene Risikofaktoren identifiziert werden. Diese stehen hauptsächlich in Verbindung mit einer erhöhten Estrogen-Exposition, wohingegen Progesteron als protektiv beschrieben wird. Darüber hinaus besteht auch ein erhöhtes Risiko bei höherem Lebensalter (≥ 55 Jahre), positiver Familienanamnese sowie bestimmten erblichen Veranlagungen und Vorerkrankungen (ACS 2019).

Die relevanten, evidenzbasierten Leitlinien legen konsistent zueinander dar, dass es für Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung nur eingeschränkte Therapiemöglichkeiten gibt. Ein Standard of Care existiert nach Ausschöpfen der von den Leitlinien empfohlenen Therapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel nicht. In dieser Situation werden Monochemotherapien als aktivste Substanzen genannt. Die in Deutschland am häufigsten eingesetzten Substanzen sind Doxorubicin und Paclitaxel (Colombo 2013; Colombo 2016; Concin 2021; GSK 2021; Koh 2018; LLP Onkologie 2018).

Für die Patientinnen im vorliegenden AWG wird davon ausgegangen, dass eine Resektion, eine Hysterektomie, eine Lymphonodektomie oder eine kurativ intendierte Strahlentherapie zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab nicht in Frage kommt und eine vorherige Therapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel nicht erfolgreich war. In der deutschen S3-Leitlinie wird für Frauen mit nicht lokal therapierbarem EC Rezidiv oder bei Fernmetastasierung eine systemische Chemotherapie empfohlen (LLP Onkologie 2018). Darüber hinaus ist die endokrine Therapie ein weiterer möglicher Ansatz. Abhängig von patientenindividuellen Faktoren wie der Tumorbiologie und dem

Gemäß vorliegender Evidenz wird für die vorliegende Behandlungssituation unter anderem eine systemische Chemotherapie empfohlen, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann. Hierfür kommen laut Zulassungsstatus die Wirkstoffe Cisplatin und Doxorubicin in Betracht. Zudem wird in den Leitlinien eine Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel empfohlen. Weiter stellt laut Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften in zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren eine Monotherapie mit Paclitaxel eine relevante Behandlungsoption im Anwendungsgebiet dar. Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung eingesetzten Arzneimitteln.

Ferner kann für die vorliegende Behandlungssituation laut Leitlinien und Stellungnahmen der Fachgesellschaften eine endokrine Therapie als Behandlungsoption in Betracht kommen. Unter Berücksichtigung des fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadiums stellt aus Sicht des G-BA des Weiteren auch Best-Supportive-Care eine Therapieoption dar.

vorliegenden Rezeptorstatus kommt diese Therapieoption jedoch nur für eine „sehr kleine Gruppe“ der Patientinnen im AWG in Frage, was auch von Seiten der Fachgesellschaften bereits bestätigt wurde (G-BA 2021a) und sich auch in der Einschätzung des IQWiG widerspiegelt, die diese Therapieoption als nachrangig bezeichnet (IQWiG 2022a). Auch Best Supportive Care (BSC), die als alleinige Therapie immer dann eingesetzt wird, wenn mit zugelassenen und bekannten, aktiven Wirkstoffen nicht mehr therapeutisch in die zugrundeliegende Erkrankung selbst eingegriffen werden kann, ist als nachrangige Therapieoption anzusehen (IQWiG 2022a; LLP Onkologie 2020a, 2020b). In der vorliegenden Konstellation würde das bedeuten, dass die Patientinnen grundsätzlich noch für eine systemische Therapie in Frage kommen – anderenfalls wären die Patientinnen auch keine Kandidatinnen für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab – aber für keine der verschiedenen ZVT Behandlungsoptionen mehr geeignet sind. Dies ist zwar theoretisch möglich, dürfte jedoch im realen therapeutischen Alltag eine nur ausgesprochen seltene Situation darstellen.

Zusammenfassend herrscht im AWG ein erheblicher Bedarf an Therapiemöglichkeiten, was sich insbesondere auch anhand der schlechten Prognose für Patientinnen mit lokalen Metastasen bzw. Fernmetastasen zeigt, die nur in 53 % bzw. 20 % der Fälle ein 5-Jahresüberleben erreichen (RKI 2021). Im Rahmen der mündlichen Anhörung des Nutzenbewertungsverfahrens zu Dostarlimab wurde von den Fachgesellschaften hervorgehoben, dass es sich bei den aktuell verfügbaren Chemotherapien und endokrinen Therapien lediglich um Behelfstherapien handelt (G-BA 2021a). Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab stellt eine hochwirksame und verträgliche Behandlungsoption dar, die zur verbesserten Versorgung von Patientinnen mit fortgeschrittenem, rezidivierendem EC beiträgt. Mit dieser Kombinationstherapie steht somit nun im AWG eine Behandlung auf Basis einer aussagekräftigen, direkt vergleichenden Phase 3 Studie mit einer uneingeschränkten Zulassung zur Verfügung, von der die

Zudem wurde am 21. April 2021 Dostarlimab als Monotherapie zur Behandlung von des rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H), das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient ist, zugelassen. Mit Beschluss vom 2. Dezember 2021 stellte der G-BA vor dem Hintergrund, dass zur Nutzenbewertung keine geeigneten Studiendaten vorlagen, in diesem Anwendungsgebiet keinen Zusatznutzen von Dostarlimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest. Dostarlimab kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie derzeit nicht in Betracht.

Ebenfalls zugelassen im vorliegenden Anwendungsgebiet ist seit dem 15. November 2021 Pembrolizumab (in Kombination mit Lenvatinib). Der Wirkstoff befindet sich korrespondierend zur vorliegenden Nutzenbewertung derzeit parallel im Nutzenbewertungsverfahren. Vor diesem Hintergrund kommt diese Kombination als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Insgesamt wird vom G-BA auf Basis der zugrundeliegenden Evidenz eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden eine endokrine Therapie mit den Wirkstoffen Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat sowie eine systemische Chemotherapie, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann, mit Cisplatin (Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin), Doxorubicin (Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin), Paclitaxel (Monotherapie) sowie Carboplatin in Kombination Paclitaxel und eine Best-Supportive-Care alleine als geeignete Komparatoren erachtet. Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte,

Patientinnen nach dem Versagen des einzigen Behandlungsstandards aus Carboplatin und Paclitaxel profitieren können.

Der hohe Stellenwert von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab als innovative Therapieoption zur Behandlung des EC ergibt sich durch den erheblichen Vorteil bei der Mortalität (die mediane Überlebenszeit lag bei 18,3 Monaten für Patientinnen im Lenvatinib und Pembrolizumab-Arm und bei 11,4 Monaten für Patientinnen im TPC-Arm) zusammen mit weiteren Vorteilen der Therapie in anderen Endpunkten.

Ergänzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Paclitaxel (Monotherapie) als zusätzliche Behandlungsoption

Am 07.12.2021 hat der G-BA die ursprüngliche Liste der Wirkstoffe, die zur ZVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe im AWG gehören, um Paclitaxel als Monotherapie erweitert. Damit sind nun beide Wirkstoffe, die in der bewertungsrelevanten Studie 309 im Vergleichsarm gemäß ärztlicher Maßgabe den Patientinnen gegeben werden konnten, Teil der ZVT. Diese Änderung der ZVT fand zeitgleich mit der Einreichung des Dossiers statt, weswegen sie nicht berücksichtigt werden konnte. Die geänderte Beurteilung des wissenschaftlichen Kenntnisstands im AWG durch den G-BA kommt der ursprünglich durch Eisai im Beratungsgespräch vertretenen Position nahe, so dass Eisai diese Änderung der ZVT begrüßt und im Rahmen der Stellungnahme Daten zur Gesamtpopulation der Studie 309 zur Ableitung des Zusatznutzens vorlegt. Die Ergebnisse zur Gesamtpopulation zeigen einen bedeutsamen Zusatznutzen für die Patientinnen im AWG. Weiterhin sind die Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studie 309 geeignet, einen Zusatznutzen für alle Patientinnen im AWG abzuleiten, da die Studie 309 den Kriterien entspricht, die der G-BA im Beratungsgespräch zum AWG dargelegt hat (G-BA 2021b):

„Für die Umsetzung der Therapie nach Maßgabe des Arztes soll der Vergleich für die Nutzenbewertung mehrere aus den oben genannten

unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe soll der Vergleich für die Nutzenbewertung mehrere aus den oben genannten Behandlungsoptionen umfassen und die in der Versorgungsrealität in Deutschland häufigen eingesetzten Therapien angemessen repräsentieren. Die Wahl der verwendeten Komparatoren ist im Dossier für die Nutzenbewertung zu begründen. In Anbetracht der Anzahl der zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes, erscheint ein Single-Komparator-Vergleich nicht zielführend. Sollte dennoch nur ein Single-Komparator-Vergleich durchgeführt werden, wäre dieses Vorgehen gesondert zu begründen.

Zur für die Nutzenbewertung relevanten Patientenpopulation

Für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren wurde kurzfristig im Vorfeld des Verfahrensbeginns die zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA angepasst. Dabei wurde Paclitaxel als Monotherapie als zusätzliche Behandlungsoption im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe ergänzt.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer unter Berücksichtigung der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Auswertung für die Teilpopulation der Patientinnen der Studie KEYNOTE 775 / 309 vor, für die vor Randomisierung von der Prüffärztin bzw. vom Prüfarzt eine Therapie mit Doxorubicin ausgewählt wurde. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer unter Berücksichtigung der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 775 / 309 sowie entsprechende Subgruppenanalysen zum Datenschnitt vom 26.10.2020 vor.

Behandlungsoptionen umfassen und die in der Versorgungsrealität in Deutschland häufigen eingesetzten Therapien angemessen repräsentieren. Die Wahl der verwendeten Komparatoren ist im Dossier für die Nutzenbewertung zu begründen. In Anbetracht der Anzahl der zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes, erscheint ein Single-Komparator-Vergleich nicht zielführend. Sollte dennoch nur ein Single-Komparator-Vergleich durchgeführt werden, wäre dieses Vorgehen gesondert zu begründen.“

Die Studie 309 deckt zwei Therapieoptionen, die im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe eingesetzt werden können, ab, so dass kein Single-Komparator-Vergleich zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden muss. Die herausragende Stellung von Doxorubicin zum einen und die Tatsache, dass gemäß Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften eine Monotherapie mit Paclitaxel eine relevante Behandlungsoption im AWG darstellt zum anderen, sorgt des Weiteren dafür, dass die beiden Therapieoptionen auch die Versorgungsrealität in Deutschland angemessen repräsentieren. Doxorubicin ist im EC eine der am besten untersuchten Substanzen und weist somit eine vergleichsweise hohe Evidenzbasis im AWG auf. Dies zeigt sich insbesondere an der Vielzahl von Studien, die Doxorubicin als Vergleichssubstanz enthalten (Aapro 2003; Brooks 2019; Fleming 2007; McMeekin 2015; Thigpen 1994; Thigpen 2004). Im Nutzenbewertungsverfahren zu Dostarlimab wurden vom pharmazeutischen Unternehmen darüber hinaus aktuelle Daten zur Versorgungssituation in Deutschland und in anderen Ländern präsentiert, die zeigen, dass Doxorubicin und Paclitaxel zu den am häufigsten eingesetzten Chemotherapien in der Behandlung des fortgeschrittenen / rezidivierenden EC zählen (G-BA 2021a; GSK 2021). Des Weiteren werden Doxorubicin und Paclitaxel zu den wirksamsten Therapien im Rahmen der Leitlinie der European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) und European Society of Pathology (ESP) vom

Vor dem Hintergrund des in der Studie vorgenommenen Vergleichs gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel werden für die Nutzenbewertung die Daten zur Gesamtpopulation der Studie herangezogen.

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der Dossierbewertung des IQWiG wurde eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen, für die Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete bzw. nicht geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, vorgenommen. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass neben Doxorubicin und Paclitaxel weitere Therapieoptionen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Therapie nach ärztlicher Maßgabe) - wie die endokrine Therapie, die Platin-basierte Re-Therapie oder eine alleinige BSC - umfasst sind. Laut IQWiG-Dossierbewertung erlaube die Studie KEYNOTE 775 / 309 jedoch keine Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen, für die eine andere Behandlungsoption als Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

Den oben stehenden Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend soll die Therapie nach ärztlicher Maßgabe mehrere aus den oben genannten Behandlungsoptionen umfassen und die in der Versorgungsrealität in Deutschland häufigen eingesetzten Therapien angemessen repräsentieren. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und klinischen Experten zum Stellenwert der verschiedenen Therapieoptionen in der Versorgungsrealität, wird vom G-BA der Vergleich mit Doxorubicin oder Paclitaxel im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe für die vorliegende Nutzenbewertung von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab als angemessen erachtet, um den Zusatznutzen für die Patientenpopulation laut Anwendungsgebiet zu bewerten. Eine getrennte Aussage zum Zusatznutzen für Patientinnen, für die Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete bzw. nicht geeignete Therapie

| | |
|--|---|
| <p>Dezember 2020 gezählt (Concin 2021). Die herausragende Rolle von Doxorubicin sowie die Rolle von Paclitaxel als relevante Therapieoption wird aus Sicht von Eisai zusätzlich durch die Nachrangigkeit der endokrinen Therapien und Platin-basierten Re-Therapien unterstrichen, die gemäß den Vertretern der Fachgesellschaften lediglich für sehr wenige Patientinnen geeignet sind (G-BA 2021a).</p> <p>Somit sind nach Auffassung von Eisai durch Studie 309 alle Voraussetzungen erfüllt um einen Zusatznutzen gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe für Patientinnen im AWG abzuleiten, ohne eine Aufteilung der Population vorzunehmen. Die bewertungsrelevanten Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie 309 werden im folgenden Abschnitt übersichtlich zusammengestellt. Angaben zu den vom IQWiG als relevant erachteten, in Studie 309 vordefinierten, Subgruppen Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre) und Histologie (endometrioid; nicht endometrioid) befinden sich im Anhang 1 der Stellungnahme (Eisai GmbH 2022a).</p> | <p>nach ärztlicher Maßgabe darstellt, wird daher in der vorliegenden Bewertung nicht vorgenommen.</p> |
|--|---|

Aspekte der Wirksamkeit und Verträglichkeit anhand der Gesamtpopulation der Studie 309

Mit der Zulassungsstudie 309 liegt eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, Open-Label Phase 3 (Evidenzstufe 1b) Multi-Komparator-Studie im AWG fortgeschrittenes oder rezidivierendes EC bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, vor. Die Patientinnen konnten dabei entweder Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab oder eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe erhalten. Die Eignung der Patientinnen für eine der beiden Substanzen des Vergleichsarms, Doxorubicin in Monotherapie oder Paclitaxel in Monotherapie, wurde vor der Randomisierung festgelegt.

Im Folgenden wird der medizinische Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, bewertet. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens beruht auf den gemäß der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) festgelegten Kategorien (BMJV 2019). Dabei wird für jeden Endpunkt das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Kriterien der AM-NutzenV hergeleitet. Abschließend erfolgt die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu TPC.

Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf der Betrachtung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der ZVT TPC hinsichtlich der patientenrelevanten Wirksamkeitseindpunkte Gesamtüberleben (overall survival, OS), progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) und den Fragebögen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30), European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module (EORTC QLQ-EN24) und European Quality of Life 5 Dimensions Visual

Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

| | |
|---|--|
| <p>Analogie Scale (EQ-5D VAS) sowie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit.</p> <p>Zunächst wird dabei der Zusatznutzen in der Kategorie Mortalität anhand der statistisch signifikanten Überlegenheit von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber TPC hinsichtlich des Endpunkts OS analysiert. Daran anschließend wird der Zusatznutzen anhand der statistischen Überlegenheit von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber TPC in der Kategorie Morbidität hinsichtlich des Endpunkts PFS und der Skalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 und des Fragebogens EQ-5D VAS betrachtet. Bei PFS handelt es sich um einen Endpunkt, welcher hinsichtlich der vorliegenden Indikation als unmittelbar und direkt patientenrelevant zu betrachten ist. Begründet ist dies darin, dass eine progressionsfreie Zeit, der in den meisten Fällen tödlich verlaufenden Erkrankung, einen direkt erlebbaren Erfolg für die Patientin darstellt und einhergehende Ängste zumindest zeitweise lindert. In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wird der Zusatznutzen anhand der statistischen Überlegenheit von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber TPC hinsichtlich der Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Fragebogens EORTC QLQ-C30 und der Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Fragebogens EORTC QLQ-EN24 abgeleitet. Bei der Beurteilung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber TPC hinsichtlich Sicherheit und Verträglichkeit werden für die Endpunkte Time-To-first-Event-Analysen herangezogen.</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Für den Wirksamkeitsendpunkt OS zeigte sich bezüglich des Hazard Ratios (HR) ein statistisch signifikanter Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zur TPC für den Datenschnitt 26.10.2020 basierend auf dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell (HR=0,62; 95 %-Konfidenzintervall (KI)</p> | <p><u>Mortalität</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab. Diese Verlängerung der Überlebenszeit durch die Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab</p> |
|---|--|

[0,51; 0,75]; $p < 0,001$). Die Verringerung des Sterberisikos für Patientinnen, die Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab erhalten haben, betrug 38 % gegenüber Patientinnen im TPC-Arm. Die mediane Überlebenszeit lag bei 18,3 Monaten für Patientinnen im Lenvatinib und Pembrolizumab-Arm und bei 11,4 Monaten für Patientinnen unter TPC. Die Überlebensrate zu Monat 12 betrug unter Lenvatinib und Pembrolizumab 62,5 %, unter TPC 47,9 %, zu Monat 24 42,0 % versus 21,4 %. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse zeigte sich gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV eine bisher nicht erreichte große Verlängerung der Überlebensdauer und somit ein erheblicher Zusatznutzen für den patientenrelevanten Endpunkt OS.

Morbidität

In der Analyse des Endpunkts PFS auf Basis des Blinded Independent Central Review (BICR) per Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1 for immune-based therapeutics (iRECIST) der Studie 309 zeigte sich ein absoluter Vorteil von 3,4 Monaten im medianen PFS zugunsten von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab für den Datenschnitt 26.10.2020 (7,2 Monate (95 %-KI [5,7; 7,6]) gegenüber TPC (3,8 Monate; 95 %-KI [3,6; 4,2]), was nahezu einer Verdopplung der progressionsfreien Zeit entspricht. Basierend auf dem Cox-Proportional-Hazard-Modell zeigte Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu TPC eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des Risikos für eine Progression (HR=0,56; 95 %-KI [0,47; 0,66]; $p < 0,0001$). Die Robustheit des Ergebnisses der Analyse wird durch die ergänzende Analyse zur objektiven Ansprechrate (objective response rate, ORR), die ein mehr als doppelt so hohes Ansprechen unter Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu TPC zeigte, bestätigt. Insgesamt zeigte sich bezüglich des Endpunkts PFS eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens und

gegenüber einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgt nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

damit gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Die Analyse der Veränderung gegenüber der Baseline der Skalen zur Morbidität des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigte für die die Patientinnen beeinträchtigenden und belastenden Symptome „Erschöpfung“ (Mittelwertdifferenz (MD) -3,02; 95 %-KI [-5,41; -0,63]; Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) -0,14; 95 %-KI [-0,26; -0,03]), „Übelkeit und Erbrechen“ (MD -2,58; 95 %-KI [-4,66; -0,50]; SMD -0,14; 95 %-KI [-0,24; -0,03]), „Dyspnoe“ (MD -5,58; 95 %-KI [-7,91; -3,24]; SMD -0,27; 95 %-KI [-0,39; -0,16]) und „Verstopfung“ (MD -3,90; 95 %-KI [-6,60; -1,20]; SMD -0,16; 95 %-KI [-0,27; -0,05]) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber TPC. Hinsichtlich der Einzelfragen zu „Appetitverlust“ (MD 4,44; 95 %-KI [1,37; 7,51]; SMD 0,16; 95 %-KI [0,05; 0,27]) und „Diarrhö“ (MD 5,77; 95 %-KI [3,44; 8,10]; SMD 0,25; 95 %-KI [0,15; 0,35]) zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber TPC. Hinsichtlich der Symptome „Schmerzen“ und „Schlaflosigkeit“ zeigten sich unter der Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vergleichbare Ergebnisse wie unter TPC. Insgesamt zeigte sich somit bezüglich der Symptome „Erschöpfung“, „Übelkeit und Erbrechen“, „Dyspnoe“ und „Verstopfung“ eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Bezüglich der Symptome „Appetitverlust“ und „Diarrhö“ zeigte sich gegenüber der ZVT ein bedeutsamer Nachteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab. Die positiven und negativen Effekte werden nicht weiter bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt, da die jeweiligen Konfidenzintervallgrenzen einen Wert zwischen -0,2 und 0,2 einschließen.

Auch im Hinblick auf die Analyse der Veränderung gegenüber der Baseline der Skalen zur Morbidität des Fragebogens EORTC QLQ-EN24 zeigte sich in den für die die Patientinnen beeinträchtigenden und belastenden Symptome „Lymphödem“ (MD -6,60; 95 %-KI [-9,37; -

Symptomatik

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung sowie urologische Symptome zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab. Um die Relevanz der Ergebnisse zu beurteilen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g herangezogen. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD lag nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Für die Endpunkte Appetitverlust sowie muskulärer Schmerz zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD lag nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Für die Endpunkte Dyspnoe, Lymphödem, Kribbel-/Taubheitsgefühl, Geschmacksveränderung sowie Haarausfall zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD lag vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert.

Für den Endpunkt Diarrhö lag sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vor. Auch hier lag das 95 %-Konfidenzintervall der SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2, somit wird dies als relevanter Effekt interpretiert.

Für den Endpunkt Sexuelle/vaginale Probleme lagen keine verwertbaren Daten vor, da nur 18,4 % der Patientinnen in die Auswertung eingingen.

3,82]; SMD -0,30; 95 %-KI [-0,43; -0,17]), „Urologische Beschwerden“ (MD -3,17; 95 %-KI [-5,07; -1,27]; SMD -0,21; 95 %-KI [-0,34; -0,09]), „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ (MD -11,73; 95 %-KI [-15,23; -8,22]; SMD -0,46; 95 %-KI [-0,59; -0,32]), „Kribbel- / Taubheitsgefühl“ (MD -7,15; 95 %-KI [-10,27; -4,03]; SMD -0,29; 95 %-KI [-0,41; -0,16]), „Haarausfall“ (MD -58,03; 95 %-KI [-61,54; -54,53]; SMD -2,11; 95 %-KI [-2,23; -1,98]) und „Geschmacksveränderung“ (MD -9,59; 95 %-KI [-13,14; -6,04]; SMD -0,34; 95 %-KI [-0,47; -0,22]) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber TPC. Hinsichtlich der Einzelfrage zu „Muskulärer Schmerz“ (MD 6,37; 95 %-KI [3,22; 9,52]; SMD 0,24; 95 %-KI [0,12; 0,36]) zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber TPC. Hinsichtlich der Symptome „Gastrointestinale Beschwerden“, „Sexuelle / Vaginale Probleme“ und „Rücken- und Beckenschmerzen“ zeigten sich unter der Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vergleichbare Ergebnisse wie unter TPC. Insgesamt zeigte sich somit bezüglich der Symptome „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ und „Geschmacksveränderung“ eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Für das Symptom „Haarausfall“ liegt eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor. Die Effekte bei den Symptomen „Lymphödem“, „Urologische Beschwerden“, „Kribbel- / Taubheitsgefühl“ und „Muskulärer Schmerz“ werden nicht weiter bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt, da die jeweiligen Konfidenzintervallgrenzen einen Wert zwischen -0,2 und 0,2 einschließen.

Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Zusammenfassend bestehen unter der Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab hinsichtlich der Symptomatik positive Effekte in mehreren Endpunkten sowie ein negativer Effekt beim Endpunkt Diarrhö. In der Gesamtschau der Ergebnisse liegt hinsichtlich der Symptomatik ein Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vor.

Die Analyse der Veränderung gegenüber der Baseline des Fragebogens EQ-5D VAS zeigte für die Patientinnen unter der Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab eine statistisch signifikante Überlegenheit (MD 2,62; 95 %-KI [0,67; 4,57]; SMD 0,16; 95 %-KI [0,04; 0,27]) gegenüber TPC. Der Effekt wird nicht weiter bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt, da die Konfidenzintervallgrenzen einen Wert zwischen -0,2 und 0,2 einschließen. Insgesamt zeigte sich gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV kein Hinweis auf einen Zusatznutzen für die EQ-5D VAS.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Analyse der Veränderung gegenüber der Baseline der Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigte für die Kategorien „Emotionale Funktion“ (MD 3,51; 95 %-KI [1,38; 5,64]; SMD 0,19; 95 %-KI [0,08; 0,31]) und „Soziale Funktion“ (MD 3,27; 95 %-KI [0,48; 6,05]; SMD 0,14; 95 %-KI [0,02; 0,26]) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber TPC. Die Effekte werden nicht weiter bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt, da die jeweiligen Konfidenzintervallgrenzen einen Wert zwischen -0,2 und 0,2 einschließen. Für alle anderen Kategorien zeigten sich für Patientinnen unter der Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vergleichbare Ergebnisse wie unter TPC. Insgesamt zeigte sich gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV kein Hinweis auf einen Zusatznutzen für die mittels des EORTC QLQ-C30 erfasste gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Auch hinsichtlich der Analyse der Veränderung gegenüber der Baseline der Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Fragebogens EORTC QLQ-EN24 zeigten Patientinnen unter der Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vergleichbare Ergebnisse wie unter TPC. Insgesamt zeigte sich gemäß den Kriterien in § 5

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Für die Endpunkte Gesundheitszustand zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD lag nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Hinsichtlich des Gesundheitszustandes liegen somit weder positive noch negative Effekte von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vor.

Lebensqualität

Für die Endpunkte emotionale Funktion sowie soziale Funktion zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD lag nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Für den Endpunkt negatives Körperbild zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD lag vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert.

Für den Endpunkt sexueller Genuss lagen keine verwertbaren Daten vor, da nur 18,2 % der Patientinnen in die Auswertung eingingen.

Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

In der Gesamtbetrachtung zeigte sich nur für einen einzigen Endpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen: Positiver

Absatz 7 der AM NutzenV kein Hinweis auf einen Zusatznutzen für die mittels des EORTC QLQ-EN24 erfasste gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Ergebnisse zur Analyse der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit ergaben für die Kategorie schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab einen statistisch signifikanten Nachteil gegenüber TPC (HR=1,67; 95 %-KI [1,33; 2,09]). In der Kategorie schweres unerwünschtes Ereignis (UE) (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3) zeigte sich für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab kein Unterschied gegenüber TPC (Doxorubicin oder Paclitaxel) (HR=1,07; 95 %-KI [0,91; 1,25]). In der Kategorie UE, das zum Therapieabbruch führte, ergab sich für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab ein statistisch signifikanter Nachteil gegenüber TPC (HR=2,81; 95 %-KI [1,89; 4,20]). Insgesamt zeigt sich bezüglich der Kategorien SUE und UE, das zum Therapieabbruch führte, gegenüber der ZVT ein bedeutsamer Nachteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab.

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt die Ableitung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß der in der AM-NutzenV festgelegten Kategorien.

Tabelle 1: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe auf Endpunktebene

Effekt in dem Endpunkt „negatives Körperbild“. Vor dem Hintergrund der verschiedenen Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die in der Studie mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 untersucht worden sind, wird dieser eine Effekt als nicht hinreichend erachtet, um insgesamt von einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausgehen zu können.

Nebenwirkungen

Insbesondere relevant unter den unter Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vermehrt auftretenden spezifischen schweren UE ist das palmar-plantare Erythrodyästhesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom). Dieses wird als eine für die Patientinnen sehr belastende Nebenwirkung beschrieben und stellt eine unter der Therapie mit Lenvatinib bekannte Nebenwirkung dar.

Auch laut Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im Stellungnahmeverfahren zur vorliegenden Nutzenbewertung wurde auf die unter Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab auftretenden Nebenwirkungen wie Hypertonie, Gewichtsabnahme oder auch Diarrhoe hingewiesen, zudem ergäbe sich laut klinischen Experten als Folge überlappender Nebenwirkungen eine hohe Rate an Hypothyreosen. Insgesamt macht laut wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften die hohe Nebenwirkungsrate ein sorgfältiges Nebenwirkungsmanagement erforderlich.

Zusammenfassend lässt sich bei den Nebenwirkungen wegen der negativen Effekte bei den schwerwiegenden UE und den Therapieabbrüchen aufgrund von UE ein Nachteil der Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse lagen im Detail überwiegend Nachteile von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vor.

| Endpunktkategorie Endpunkt | Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert mediane Zeit bis zum Ereignis | Ergebnissicherheit / A usmaß des Zusatznutzens |
|--|---|---|
| Mortalität | | |
| OS | HR=0,62 [0,51; 0,75]; p<0,001 18,3 vs. 11,4 Monate | Hinweis / Zusatznutze n mit Ausmaß erheblich |
| Morbidität | | |
| PFS (BICR per RECIST) | HR=0,56 [0,47; 0,66]; p<0,0001 7,2 vs. 3,8 Monate | Hinweis / Zusatznutze n mit Ausmaß erheblich |
| Veränderung gegenüber Baseline für EORTC QLQ-C30 Erschöpfung | MD -3,02 [-5,41; -0,63] SMD -0,14 [-0,26; -0,03] | Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen |
| Veränderung gegenüber Baseline für EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen | MD -2,58 [-4,66; -0,50] SMD -0,14 [-0,24; -0,03] | Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen |
| Veränderung gegenüber Baseline für EORTC QLQ-C30 Schmerzen | MD 1,85 [-0,84; 4,53] n.s. | Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen |
| Veränderung gegenüber Baseline für EORTC QLQ-C30 Dyspnoe | MD -5,58 [-7,91; -3,24] SMD -0,27 [-0,39; -0,16] | Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen |
| Veränderung gegenüber Baseline für EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit | MD -2,79 [-5,60; 0,02] n.s. | Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen |

| | | | |
|--|---|---|--|
| Veränderung gegenüber Baseline für EORTC QLQ-C30 Appetitverlust | MD 4,44 [1,37; 7,51] SMD 0,16 [0,05; 0,27] | Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen | |
| Veränderung gegenüber Baseline für EORTC QLQ-C30 Verstopfung | MD -3,90 [-6,60; -1,20] SMD -0,16 [-0,27; -0,05] | Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen | |
| Veränderung gegenüber Baseline für EORTC QLQ-C30 Diarrhö | MD 5,77 [3,44; 8,10] SMD 0,25 [0,15; 0,35] | Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen | |
| Veränderung gegenüber Baseline für EORTC QLQ-EN24 Lymphödem | MD -6,60 [-9,37; -3,82] SMD -0,30 [-0,43; -0,17] | Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen | |
| Veränderung gegenüber Baseline für EORTC QLQ-EN24 Urologische Beschwerden | MD -3,17 [-5,07; -1,27] SMD -0,21 [-0,34; -0,09] | Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen | |
| Veränderung gegenüber Baseline für EORTC QLQ-EN24 Gastrointestinale Beschwerden | MD 0,43 [-1,19; 2,05] n.s. | Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen | |
| Veränderung gegenüber Baseline für EORTC QLQ-EN24 Eingeschränkte Körperwahrnehmung | MD -11,73 [-15,23; -8,22] SMD -0,46 [-0,59; -0,32] | Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß gering | |

| | | | |
|---|--|---|--|
| Veränderung gegenüber Baseline für EORTC QLQ-EN24 Sexuelle/Vaginale Probleme | MD -4,79 [-13,80; 4,22] n.s. | Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen | |
| Veränderung gegenüber Baseline für EORTC QLQ-EN24 Rücken- und Beckenschmerzen | MD -2,21 [-5,09; 0,67] n.s. | Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen | |
| Veränderung gegenüber Baseline für EORTC QLQ-EN24 Kribbel-/Taubheitsgefühl | MD -7,15 [-10,27; -4,03] SMD -0,29 [-0,41; -0,16] | Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen | |
| Veränderung gegenüber Baseline für EORTC QLQ-EN24 Muskulärer Schmerz | MD 6,37 [3,22; 9,52] SMD 0,24 [0,12; 0,36] | Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen | |
| Veränderung gegenüber Baseline für EORTC QLQ-EN24 Haarausfall | MD -58,03 [-61,54; -54,53] SMD -2,11 [-2,23; -1,98] | Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich | |
| Veränderung gegenüber Baseline für EORTC QLQ-EN24 Geschmacksveränderung | MD -9,59 [-13,14; -6,04] SMD -0,34 [-0,47; -0,22] | Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß gering | |
| Veränderung gegenüber Baseline für EQ-5D VAS | MD 2,62 [0,67; 4,57] SMD 0,16 [0,04; 0,27] | Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | |
| Veränderung gegenüber Baseline für EORTC QLQ-C30 | MD -0,27 [-2,41; 1,86] n.s. | Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen | |

| | | | |
|---|---|-------------------------------------|--|
| Körperliche Funktion | | | |
| Veränderung gegenüber Baseline für EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion | MD 0,24 [-2,53; 3,02] n.s. | Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen | |
| Veränderung gegenüber Baseline für EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion | MD 3,51 [1,38; 5,64] SMD 0,19 [0,08; 0,31] | Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen | |
| Veränderung gegenüber Baseline für EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion | MD 1,68 [-0,44; 3,79] n.s. | Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen | |
| Veränderung gegenüber Baseline für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion | MD 3,27 [0,48; 6,05] SMD 0,14 [0,02; 0,26] | Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen | |
| Veränderung gegenüber Baseline für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus | MD 1,45 [-0,69; 3,60] n.s. | Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen | |
| Veränderung gegenüber Baseline für EORTC QLQ-EN24 Sexuelles Interesse | MD 0,79 [-0,72; 2,29] n.s. | Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen | |
| Veränderung gegenüber Baseline für EORTC QLQ-EN24 Sexuelle Aktivität | MD 0,11 [-1,16; 1,37] n.s. | Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen | |
| Veränderung gegenüber Baseline für EORTC QLQ-EN24 | MD -3,45 [-11,66; 4,75] n.s. | Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen | |

| | | | |
|---|---|--|--|
| Sexueller Genuss | | | |
| Sicherheit und Verträglichkeit | | | |
| Zeit bis zum ersten UE | HR=1,09 [0,95; 1,25] 0,6 vs. 0,6 Wochen | Kein geringerer oder größerer Schaden | |
| Zeit bis zum ersten SUE | HR=1,67 [1,33; 2,09] 40,9 Wochen vs. nicht erreicht | Hinweis / größerer Schaden | |
| Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führte | HR=2,81 [1,89; 4,20] nicht erreicht vs. nicht erreicht | Hinweis / größerer Schaden | |
| Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) | HR=1,07 [0,91; 1,25] 5,1 vs. 3,6 Wochen | Kein geringerer oder größerer Schaden | |
| <p>BICR: Blinded Independent Central Review; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EN: Endometrial Cancer (Endometriumkarzinom); 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 Module; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; n.s.: nicht signifikant; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale</p> | | | |
| <p>Im Folgenden (Tabelle 2) wird die Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber TPC tabellarisch dargestellt.</p> | | <p>In der Gesamtschau zeigt sich eine deutliche Verbesserung im Gesamtüberleben. Zudem zeigen sich überwiegend Vorteile bei der Symptomatik. Demgegenüber stehen Nachteile bei den schwerwiegenden UE und den Therapieabbrüchen aufgrund von UE.</p> | |

Tabelle 2: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe

| Zusatznutzen | Größerer Schaden |
|--|---|
| erheblich <ul style="list-style-type: none"> OS (Hinweis) PFS (Hinweis) | |
| beträchtlich <ul style="list-style-type: none"> EORTC QLQ-EN24 Symptome (Hinweis) Haarausfall | <ul style="list-style-type: none"> SUE (Hinweis) UE, das zum Therapieabbruch führte (Hinweis) |
| gering <ul style="list-style-type: none"> EORTC QLQ-EN24 Symptome (Hinweis) Eingeschränkte Körperwahrnehmung Geschmacksveränderung | |
| nicht-quantifizierbar - | |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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 Module; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); UE: Unerwünschtes Ereignis | |

Im Ergebnis wird für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

Finale Analyse der Studie 309

Mittlerweile liegen die Daten der finalen Analyse der Studie 309 zum Datenschnitt 01.03.2022 vor, die sich im Anhang 2 an die Stellungnahme befinden (Eisai GmbH 2022b). Die Auswertungen der

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich die Ergebnisse der finalen Analyse vom 1. März 2022 vor. Zu diesen Auswertungen lagen dabei keine Subgruppenanalysen vor. Darüber

| | |
|---|---|
| <p>bewertungsrelevanten Endpunkte in der finalen Analyse belegen, dass die in Dossier und Stellungnahme beschriebenen und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Effekte konsistent zu den Ergebnissen des ersten Datenschnitts sind. Insbesondere beim OS und PFS sind die beobachteten Effekte nahezu unverändert. Auch bei den anderen Endpunktkategorien liegen keine wesentlichen Abweichungen gegenüber den Ergebnissen des ersten Datenschnitts vor. Es ergeben sich somit hinsichtlich der Ergebnisse der bewertungsrelevanten Endpunkte keine relevanten Unterschiede zwischen dem Datenschnitt vom 26.10.2020, auf welchem auch der CSR basiert, und dem finalen Datenschnitt vom 01.03.2022, so dass Aussagen hinsichtlich des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der ZVT TPC auf Basis der Ergebnisse des ersten Datenschnitts getroffen werden können.</p> | <p>hinaus werden die Daten vom G-BA dahingehend eingeschätzt, dass sich keine für die Nutzenbewertung wesentlich neuen Erkenntnisse gegenüber der Interimsanalyse vom 26.10.2020 ergeben. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zur Interimsanalyse vom 26.10.2020 herangezogen.</p> |
| <p>Fazit</p> <p>Unter Berücksichtigung der direkt und unmittelbaren patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte OS und PFS sowie der für die Skalen zur Morbidität des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 gezeigten Verbesserungen des therapierelevanten Nutzens für diese seltene, sehr schwere und praktisch immer unheilbare Tumorerkrankung, für die ein dringender Therapiebedarf bei gleichzeitig extrem beschränkter Anzahl an modernen Therapieoptionen besteht, ergibt sich in der Zusammenschau mit dem insgesamt vergleichbaren, vorhersehbaren und beherrschbaren Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber TPC ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Der patientenrelevante Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab wurde dabei im ersten konfirmatorischen und konsistent im finalen Datenschnitt der Studie 309 nachgewiesen.</p> <p>Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist durch den hohen Anteil an Patientinnen aus Europa bzw. aus Ländern mit</p> | <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab liegen Daten aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 775 / 309 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab. Das Ausmaß des Effektes wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und -EN24) zeigen sich positive Effekte der Therapie mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab hinsichtlich der Endpunkte Dyspnoe, Lymphödem, Kribbel-/Taubheitsgefühl, Geschmacksveränderung sowie Haarausfall sowie ein negativer Effekt hinsichtlich des Endpunkts Diarrhö. In Bezug auf die Symptomatik liegt in der Gesamtschau ein Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vor.</p> |

einem vergleichbar hohen Versorgungsstandard, der Vergleichbarkeit der deutschen und internationalen Therapieempfehlungen und der Patientencharakteristika der Studie 309, die der deutschen Versorgungsrealität entsprechen, ohne Einschränkungen gegeben. Damit können Erwachsene mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, gemäß der vorliegenden Indikation von dem belegten, erheblichen Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab profitieren.

Hinsichtlich des Gesundheitszustands (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigen sich weder positive noch negative Effekte.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und -EN24) ergibt sich in der Gesamtschau aller Ergebnisse keine Verbesserung.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab bei den schwerwiegenden UE und den Therapieabbrüchen aufgrund von UE. In Bezug auf die schweren UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE überwiegend negative Effekte von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab.

In der Gesamtschau zeigt sich eine deutliche Verbesserung im Gesamtüberleben. Zudem zeigen sich überwiegend Vorteile bei der Symptomatik. Demgegenüber stehen Nachteile bei den schwerwiegenden UE und den Therapieabbrüchen aufgrund von UE.

Im Ergebnis wird für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase-III-Studie KEYNOTE 775 / 309. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ebenfalls ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Für die Endpunkte im Bereich Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft. Weiterhin

| | |
|--|--|
| | <p>tragen dazu für diese Endpunkte die stark abnehmenden Rückläufe der Fragebögen und die zwischen den Studienarmen deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern bei.</p> <p>Weiter ist zu berücksichtigen, dass die in der Dossierbewertung des IQWiG dargelegten Unsicherheiten in Bezug auf die in der Studie verwendete Dosierung von Paclitaxel, welches im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist, keine Bestätigung seitens der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren zur vorliegenden Nutzenbewertung fanden. Laut klinischen Experten stellt das gewählte Dosierungsschema mit einer Behandlungspause in Woche 4 eines jeden 28-Tage-Zyklus ein geeignetes Dosierungsschema dar.</p> <p>Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit gewissen Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Insbesondere wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p> |
|--|--|

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------|--|---|
| A21-162 S. 33 | <p>Anmerkung:</p> <p>Im Kapitel 2.1 seines Berichts Nr. 1331 merkt das IQWiG zur Behandlung Paclitaxel in der Studie 309 folgendes an:</p> <p><i>„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.“</i></p> | <p>Weiter ist zu berücksichtigen, dass die in der Dossierbewertung des IQWiG dargelegten Unsicherheiten in Bezug auf die in der Studie verwendete Dosierung von Paclitaxel, welches im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist, keine Bestätigung seitens der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren zur vorliegenden Nutzenbewertung fanden. Laut klinischen Experten stellt das gewählte Dosierungsschema mit einer Behandlungspause in Woche 4 eines jeden 28-Tage-Zyklus ein geeignetes Dosierungsschema dar.</p> <p>Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit gewissen Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Insbesondere wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p> |

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Stellungnahme:</p> <p>Das in der Studie 309 für Paclitaxel gewählte Therapieschema orientiert sich an anderen, gebräuchlichen Therapieschemata, wie dem Therapieschema für Magenkrebs und das Urothelkarzinom (Hironaka 2006; Sideris 2016). Dies ist im Versorgungsalltag gängige Praxis und hat sich im AWG fortgeschrittenes oder rezidivierendes EC bewährt. Des Weiteren wurde dieses Therapieschema weder von den beteiligten Zulassungsbehörden noch von den Ethikkommissionen der deutschen Zentren kritisiert. Somit kann das Behandlungsschema für Paclitaxel der Studie 309 als geeignet angesehen werden, die Versorgungsrealität abzubilden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine.</p> <p>Eisai bittet den G-BA um Kenntnisnahme der Ausführungen in der Stellungnahme.</p> | |

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------|--|---|
| A21-162 S. 33 | <p>Anmerkung:</p> <p>Im Kapitel 3.1.3 sowie in der Tabelle 10 seines Berichts Nr. 1331 merkt das IQWiG zur Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation folgendes an:</p> <p><i>„Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung sind</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>das Heranziehen der Inzidenz in Verbindung mit der Methodik des pU zu Rezidiv-Anteilswerten, wodurch unklar ist, wie viele prävalente Patientinnen unberücksichtigt bleiben,</i> • <i>die fehlende Einschränkung auf Patientinnen mit dem Diagnosecode C54.1 (Endometrium),</i> • <i>die nicht vollständige Berücksichtigung des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms und</i> • <i>die fehlende Einschränkung auf Patientinnen mit platinbasierter Therapie, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt.</i> <p><i>Unter zusätzlicher Berücksichtigung der Angaben im Dossier zum parallelen Verfahren zu Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib kann eine Gesamtspanne von 1130 bis 5071 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation veranschlagt werden. Auch diese Spanne ist mit Unsicherheit behaftet.“</i></p> | <p>Vor dem Hintergrund, dass die im Dossier vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Angaben zur Anzahl der Patientinnen mit Unsicherheiten behaftet sind, legt der G-BA dem Beschluss die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG zugrunde. Diese stellen eine Gesamtspanne dar, welche sich unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier zum parallelen Nutzenbewertungsverfahren zu Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib ableiten lässt. Es ist zu berücksichtigen, dass auch für diese Spanne von Unsicherheit auszugehen ist.</p> |

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Stellungnahme:</p> <p>Aus Sicht von Eisai handelt es sich bei der vom IQWiG angegebenen Gesamtspanne von 1.130 bis 5.071 GKV-Patientinnen in der vom AWG umfassten Zielpopulation um eine deutliche Überschätzung. Die im Modul 3C, Abschnitt 3.2 dargelegte Herleitung der Zielpopulation, basierend auf der Inzidenz, entspricht nach Sichtweise von Eisai einer angemesseneren Vorgehensweise als die Verwendung der 5-Jahresprävalenz. Es sei zwar darauf hingewiesen, dass im ersten Jahr der Zulassung mehr Patientinnen mit der Kombination Lenvatinib und Pembrolizumab behandelt werden können, da aus den prävalenten Fällen ebenfalls Patientinnen in das AWG fallen können. Dennoch ist Eisai der Ansicht, dass das Heranziehen der 5-Jahresprävalenz nicht zielführend ist, da es für prävalente Fälle keine expliziten Daten zur Stadienverteilung sowie zur Verteilung der Risikogruppen gibt. Darüber hinaus erhalten diese Patientinnen bereits eine Therapie, weshalb sie für weitere Behandlungen zum Teil nicht mehr in Frage kommen. Im Bericht zum parallelen Verfahren zu Pembrolizumab (IQWiG-Berichte – Nr. 1332) weist auch das IQWiG darauf hin, dass die Anwendung der Anteilswerte zu den Stadien auf prävalente Patientinnen zu einer Unsicherheit führt, da sich diese hauptsächlich auf inzidente Patientinnen beziehen (IQWiG 2022b).</p> | |

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Eine Herleitung auf Basis prävalenter EC-Fälle erscheint deshalb nicht zielführend.</p> <p>Hinsichtlich der Verwendung des Diagnosecodes C54 (Bösartige Neubildung des Corpus uteri) ist anzumerken, dass diese für das EC zwar zu einer leichten Überschätzung führt, im Rahmen von öffentlich zugänglichen Datenbanken jedoch keine separaten Daten für C54.1 vorliegen. Auch das Robert Koch-Institut (RKI) verwendet den Code C54 synonym für „Korpus- oder Endometriumkarzinom“ (RKI 2021). Für die anderen Codes unter C54 wird außerdem davon ausgegangen, dass es sich lediglich um sehr kleine Patientenzahlen handelt.</p> <p>Wie bereits im Rahmen des Dossiers beschrieben wurde, existieren des Weiteren keine validen Angaben zum Anteil der systemischen Behandlung bei Patientinnen mit EC sowie zum Anteil der Patientinnen, die nach vorangegangener systemischer Behandlung nicht mehr für eine kurative Operation oder eine Bestrahlung in Frage kommen. Von einer grundsätzlichen Überschätzung der Zielpopulation ist somit auszugehen. Dennoch ist anzunehmen, dass die große Mehrheit der Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC bereits platinbasierte Therapien wie Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel, welches den einzigen etablierten Therapiestandard in der Erstlinienbehandlung darstellt, erhalten haben und aufgrund der fortgeschrittenen Erkrankung</p> | |

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------|---|---|
| | <p>auch nicht mehr für eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung in Frage kommen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eisai bittet den G-BA im Rahmen seiner Beratungen zur Beschlussfassung um Verwendung der Inzidenz als Ausgangsbasis für die Berechnung der Zielpopulation anstelle der 5-Jahres-Prävalenz, die zu einer deutlichen Überschätzung führen würde.</p> <p>Es ergibt sich somit eine Spanne von 1.130 bis 1.526 Patientinnen im AWG.</p> | |
| A21-162 S. 29 | <p>Anmerkung:</p> <p>Im Kapitel 3.2 seines Berichts Nr. 1331 merkt das IQWiG zur Kostenberechnung von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab folgendes an:</p> <p><i>„Für alle vom pU dargestellten Therapieoptionen können die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von den Angaben des pU abweichen. Die Gründe hierfür sind u. a.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>die fehlende Veranschlagung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen durch den pU (beispielsweise die Kontrolle der</i> | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------|--|---|
| | <p><i>Nierenfunktion für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab [10], [...]“</i></p> <p>Stellungnahme: Die Angaben von Eisai in Modul 3C, Abschnitt 3.3 zu den Therapiekosten von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab für die GKV werden als nachvollziehbar und plausibel bzw. korrekt entsprechend dem angegebenen Stand der Lauer-Taxe und der Fachinformation bewertet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine. Eisai bittet den G-BA, die von Eisai ermittelten Angaben zu den Jahrestherapiekosten einschließlich der Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab in seiner Beschlussfassung zu übernehmen.</p> | |
| A21-162 S. 29 | <p>Anmerkung: Im Kapitel 3.2 seines Berichts Nr. 1331 merkt das IQWiG zur Kostenberechnung von Megestrolacetat (MGA) folgendes an:</p> | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p><i>„Für Megestrolacetat sind die Angaben des pU zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten pro Packung zwar korrekt. Aus diesen Angaben ergeben sich jedoch höhere Arzneimittelkosten pro Jahr als die vom pU angegebenen, die somit eine Unterschätzung darstellen.“</i></p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Eisai folgt der Anmerkung des IQWiG und hat die Berechnung der Arzneimittelkosten für MGA überprüft und basierend auf dem im Modul 3C angegebenen Stand der Lauer-Taxe (01.10.2021) angepasst. Die sich daraus ergebenden Arzneimittelkosten belaufen sich auf 2.829,94 € bis 11.324,40 €. Unter Berücksichtigung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ergibt sich demnach eine Änderung der Jahrestherapiekosten von 1.714,24 € bis 6.847,79 € auf 2.833,94 € bis 11.328,40 € (Eisai GmbH 2022c).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eisai bittet den G-BA, die angepassten Angaben zu den Jahrestherapiekosten für MGA in seiner Beschlussfassung zu übernehmen.</p> | |

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------|--|---|
| A21-162 S. 28-31 | <p>Anmerkung:</p> <p>Im Kapitel 3.2 seines Berichts Nr. 1331 merkt das IQWiG zur Kostenberechnung von Cisplatin als Monotherapie folgendes an:</p> <p><i>„Für Cisplatin als Monotherapie stellt die vom pU für die obere Grenze vorgenommene Stückelung von 4 Durchstechflaschen zu je 50 mg und 2 Durchstechflaschen zu je 10 mg die wirtschaftlichste Option dar. Eine zweckmäßigere Option ist die Stückelung von 5 Durchstechflaschen zu je 50 mg.“</i></p> <p><i>„Für Cisplatin als Monotherapie sind die vom pU als untere Grenze angegebenen Arzneimittelkosten plausibel, die von ihm angegebene obere Grenze ist jedoch unterschätzt, da Behandlungen an den Tagen 1 bis 5 je Zyklus nicht berücksichtigt wurden (siehe Abschnitt 3.2.1).“</i></p> <p><i>„Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe berücksichtigt der pU je Behandlung korrekt. Über das gesamte Behandlungsjahr ergeben sich für Cisplatin als Monotherapie eine höhere obere Grenze [...].“</i></p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Eisai folgt den Anmerkungen des IQWiG. Eisai hat die Berechnung der Kosten für die Cisplatin Monotherapie überprüft und basierend</p> | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>auf dem im Modul 3C angegebenen Stand der Lauer-Taxe (01.10.2021) angepasst. Unter Berücksichtigung der Behandlungen an den Tagen 1 bis 5 in 3 bis 4-wöchigen Abständen (Hikma Pharma GmbH 2018) ergibt sich eine obere Grenze von 87 Behandlungstagen pro Jahr. Insgesamt ergeben sich somit folgende Änderungen (Eisai GmbH 2022c):</p> <ul style="list-style-type: none">• Bei den Arzneimittelkosten ergibt sich eine Änderung der Obergrenze von 3.529,88 € auf 3.824,52 €.• Bei den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ergibt sich eine Änderung der Obergrenze von 965,77 € auf 4.942,47 €.• Bei den sonstigen GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe ergibt sich eine Änderung der Obergrenze von 1.377,00 € auf 7.047,00 €• Bei den Jahrestherapiekosten ergibt sich somit eine Änderung der Obergrenze von 5.872,65 € auf 15.813,99 €. <p>Vorgeschlagene Änderung: Eisai bittet den G-BA, die angepassten Obergrenzen zu den Arzneimittelkosten, zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-</p> | |

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------|--|---|
| | Leistungen sowie den Jahrestherapiekosten für Cisplatin als Monotherapie in seiner Beschlussfassung zu übernehmen. | |
| A21-162 S. 27 | <p>Anmerkung: Im Kapitel 3.2 seines Berichts Nr. 1331 merkt das IQWiG zur Kostenberechnung von Doxorubicin als Monotherapie folgendes an: <i>„Für Doxorubicin als Monotherapie setzt der pU 17 Behandlungstage mit jeweils einer Dosis von 50 bis 80 mg/m² KOF [12] an. Dies führt zu einer Überschätzung der Behandlungsdauer und des Verbrauchs, weil dadurch die in der Fachinformation angegebene maximale kumulative Gesamtdosis von 550 mg/m² KOF überschritten wird.“</i></p> <p>Stellungnahme: Eisai folgt den Anmerkungen des IQWiG. Eisai hat die Berechnung der Kosten für die Doxorubicin Monotherapie überprüft und basierend auf dem im Modul 3C angegebenen Stand der Lauer-Taxe (01.10.2021) angepasst. Unter Berücksichtigung der maximalen kumulativen Gesamtdosis von 450 bis 550 mg/m² KOF (Hexal 2021; STADAPHARM GmbH 2021) ergibt sich eine Behandlungsdauer von 5 bis 11 Behandlungstagen anstelle von</p> | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>17 Behandlungstagen pro Jahr. Insgesamt ergeben sich somit folgende Änderungen (Eisai GmbH 2022c):</p> <ul style="list-style-type: none">• Bei den Arzneimittelkosten ergibt sich eine Änderung von 4.823,75 € bis 7.077,27 € auf 2.081,55 € bis 3.121,25 €.• Bei den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ergibt sich eine Änderung von 126,65 € auf 37,25 € bis 81,95 €.• Bei den sonstigen GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe ergibt sich eine Änderung von 1.377,00 € auf 405,00 € bis 891,00 €.• Bei den Jahrestherapiekosten ergibt sich somit eine Änderung von 6.327,40 € bis 8.580,92 € auf 2.523,80 € bis 4.094,20 €. <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eisai bittet den G-BA, die angepassten Angaben zu den Arzneimittelkosten, zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen sowie den Jahrestherapiekosten für Doxorubicin als Monotherapie in seiner Beschlussfassung zu übernehmen.</p> | |

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------|--|---|
| A21-162 S. 27 | <p>Anmerkung:</p> <p>Im Kapitel 3.2 seines Berichts Nr. 1331 merkt das IQWiG zur Kostenberechnung von Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin folgendes an:</p> <p><i>„Für Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin veranschlagt der pU je Wirkstoff – basierend auf einer Gabe alle 3 bis 4 Wochen – eine Anzahl von 13 bis 17 Behandlungstagen pro Jahr. Für Doxorubicin wird damit bei der angesetzten Dosis von 60 mg/m² KOF je Gabe [12] im Rahmen einer Polychemotherapie die maximale kumulative Gesamtdosis bei der oberen Grenze überschritten. Für Cisplatin in der Kombinationstherapie zieht der pU eine Dosierungsangabe aus einer Fachinformation zu einem Präparat heran, das im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist [42]. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen und herangezogenen Cisplatin- und Doxorubicin-Präparate liegen in den Fachinformationen [12,41] keine Dosierungsangaben für Cisplatin in dieser Kombination vor.“</i></p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Eisai folgt den Anmerkungen des IQWiG. Eisai hat die Berechnung der Kosten für Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin überprüft und basierend auf dem im Modul 3C angegebenen Stand der Lauer-</p> | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Taxe (01.10.2021) angepasst. Unter Berücksichtigung der maximalen kumulativen Gesamtdosis von 450 bis 550 mg/m² KOF für Doxorubicin (Hexal 2021) ergibt sich eine Behandlungsdauer von 7 bis 17 Behandlungstagen anstelle von 13 bis 17 Behandlungstagen pro Jahr. Insgesamt ergeben sich somit folgende Änderungen (Eisai GmbH 2022c):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei den Arzneimittelkosten für Doxorubicin (Gabe alle drei Wochen) ergibt sich eine Änderung von 3.187,33 € bis 5.474,34 € auf 2.254,14 € bis 3.187,33 €. Bei den Arzneimittelkosten für Doxorubicin (Gabe alle vier Wochen) ergibt sich eine Änderung von 2.437,37 € bis 4.186,26 € auf 2.254,14 € bis 2.898,18 €. • Bei den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für Doxorubicin (Gabe alle drei Wochen) ergibt sich eine Änderung von 126,65 € auf 52,15 € bis 126,65 €. Bei den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für Doxorubicin (Gabe alle vier Wochen) ergibt sich eine Änderung von 96,85 € auf 52,15 € bis 96,85 €. • Bei den sonstigen GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe ergibt sich für Doxorubicin (Gabe alle drei Wochen) eine Änderung von 1.377,00 € auf 567,00 € bis 1.377,00 €. Bei den sonstigen | |

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe ergibt sich für Doxorubicin (Gabe alle vier Wochen) eine Änderung von 1.053,00 € auf 567,00 € bis 1.053,00 €.</p> <ul style="list-style-type: none">• Bei den Jahrestherapiekosten für Doxorubicin (Gabe alle drei Wochen) ergibt sich somit eine Änderung von 4.690,98 € bis 6.977,99 € auf 2.873,29 € bis 4.690,98 €. Bei den Jahrestherapiekosten für Doxorubicin (Gabe alle vier Wochen) ergibt sich eine Änderung von 3.587,22 € bis 5.336,11 € auf 2.873,29 € bis 3.694,23 €. <p>Die Kosten für Cisplatin entsprechen weiterhin den Angaben von Eisai in Modul 3C, Abschnitt 3.3. Die den Kosten zugrundeliegende Dosierungsangabe für Cisplatin in der Kombinationstherapie stammt aus der Fachinformation der Cisplatin-Lösung Ribosepharm (Hikma Pharma GmbH 2018), die, wie in Modul 3C, Abschnitt 3.3 korrekt angegeben, zur Behandlung von metastasierenden und lokal rezidivierenden EC zugelassen ist.</p> <p>Im Zusammenhang mit den oben aufgeführten Änderungen für Doxorubicin ergibt sich bei den Jahrestherapiekosten für Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin somit eine Änderung von 5.505,24 € bis 9.727,74 € auf 4.791,31 € bis 7.440,73 €.</p> | |

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------|---|---|
| | <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eisai bittet den G-BA, die angepassten Angaben zu den Arzneimittelkosten, zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen sowie den Jahrestherapiekosten für Doxorubicin in der Kombinationstherapie „Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin“ in seiner Beschlussfassung ebenso wie die angepassten Angaben zu den Jahrestherapiekosten für „Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin“ in seiner Beschlussfassung zu berücksichtigen.</p> | |
| A21-162 S. 27 | <p>Anmerkung:</p> <p>Im Kapitel 3.2 seines Berichts Nr. 1331 merkt das IQWiG folgendes an:</p> <p><i>„Am 07.12.2021 hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie angepasst und Paclitaxel als Monotherapie als geeigneten Komparator ergänzt.“</i></p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Aufgrund der Ergänzung der ZVT um Paclitaxel als Monotherapie hat Eisai die Kosten für eine Therapie mit Paclitaxel, basierend auf dem zum Zeitpunkt der Dossier-Einreichung im Modul 3C angegebenen Stand der Lauer-Taxe (01.10.2021), berechnet.</p> | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Gemäß Studienprotokoll wird Paclitaxel in einer Dosierung von 80 mg/m² Körperoberfläche (KOF) einmal pro Woche als intravenöse Infusion über mindestens 60 Minuten gegeben. Das Behandlungsschema umfasst eine 3-wöchige Behandlung gefolgt von einer 1-wöchigen Pause (Eisai Inc. 2021). Hieraus ergeben sich 39 Behandlungstage pro Patient pro Jahr (Eisai GmbH 2022c). Basierend auf den Dosierungsangaben von 80 mg/m² KOF und einer durchschnittlichen KOF von 1,76 m² ist pro Behandlung eine Dosis von 140,8 mg notwendig. Die wirtschaftlichste, verordnungsfähige Packung ist eine Durchstechflasche à 150 mg Paclitaxel (Fresenius Kabi 2020). Dies führt zu einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 39 Durchstechflaschen à 150 mg) (Eisai GmbH 2022c).</p> <p>Die Kosten für die GKV betragen nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für die Wirkstärke 150 mg 427,96 €. Somit ergeben sich für Paclitaxel als Monotherapie Arzneimittelkosten von 16.690,44 €. Hinzu kommen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von 1.304,39 € sowie 3.159,00 € für sonstige GKV-Leistungen. Insgesamt ergeben sich damit Jahrestherapiekosten für Paclitaxel als Monotherapie in Höhe von 21.153,83 € (Eisai GmbH 2022c).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> | |

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | Eisai bittet den G-BA, die Kosten der Therapie für die GKV für Paclitaxel als Monotherapie in seiner Beschlussfassung zu berücksichtigen. | |

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Aapro M. S., Bolis G., van Wijk F. H. et al. 2003. *Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: Definite results of a randomized study (55872) by the EORTC Gynecological Cancer Group*. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 14 (n.a.), S. 441–448.
2. American Cancer Society (ACS) 2019. *Endometrial Cancer Risk Factors*. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>, abgerufen am: 03.05.2022.
3. Brooks R. A., Fleming G. F., Lastra R. R. et al. 2019. *Current recommendations and recent progress in endometrial cancer*. *CA: a cancer journal for clinicians* 69 (4), S. 258–279.
4. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) 2019. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV)*. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>, abgerufen am: 03.05.2022.
5. Colombo N., Creutzberg C., Amant F. et al. 2016. *ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 27 (1), S. 16–41.
6. Colombo N., Preti E., Landoni F. et al. 2013. *Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 24 (Supplement 6), S. vi33-vi38.
7. Concin N., Matias-Guiu X., Vergote I. et al. 2021. *ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma*. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society* 31 (1), S. 12–39.
8. Eisai GmbH 2021a. *Fachinformation Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln: Stand November 2021*. Lenvatinib. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 03.05.2022.
9. Eisai GmbH 2021b. *Lenvatinib (Lenvima®) Modul 3 - Herleitung der Zielpopulation*. Data on file.
10. Eisai GmbH 2022a. *Anhang 1 zur schriftlichen Stellungnahme: Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie 309 (Interimsanalyse 1)*.
11. Eisai GmbH 2022b. *Anhang 2 zur schriftlichen Stellungnahme: Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie 309 (Finale Analyse)*. Data on file.
12. Eisai GmbH 2022c. *Lenvatinib (Lenvima®) Berechnung der Jahrestherapiekosten (Aktualisierte Version)*. Data on file.
13. Eisai Inc. 2021. *Studienprotokoll der Studie E7080-G000-309*. Data on file.
14. Fleming G. F. 2007. *Systemic chemotherapy for uterine carcinoma: Metastatic and adjuvant*. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25 (20), S. 2983–2990.

15. Fresenius Kabi 2020. *Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand September 2020*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 03.05.2022.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021a. *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel §19 Abs. 2. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: hier: Dostarlimab (D-699)*. Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 25. Oktober 2021 von 11:05 bis 12:10 Uhr - Stenografisches Wortprotokoll. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-708/2021-10-25_Wortprotokoll_Dostarlimab_D-699.pdf, abgerufen am: 03.05.2022.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021b. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-357. Lenvatinib zur Behandlung des Endometriumkarzinoms*. Data on file.
18. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) 2021. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dostarlimab (Jemperli): Modul 3 A*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4866/2021_06_15_Modul3A_Dostarlimab.pdf, abgerufen am: 03.05.2022.
19. Hexal AG (Hexal) 2021. *Fachinformation Doxorubicin Hexal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Juni 2021*. Verfügbar unter: <https://lauerfischer.de>, abgerufen am: 03.05.2022.
20. Hikma Pharma GmbH 2018. *Fachinformation Cisplatin-Lösung Ribosepharm: Stand Dezember 2018*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 03.05.2022.
21. Hironaka S., Zenda S., Boku N. et al. 2006. *Weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced or recurrent gastric cancer*. Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association 9 (1), S. 14–18.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022a. *Lenvatinib (Endometriumkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung, Version 1.0*. IQWiG-Berichte – Nr. 1331. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5398/2021-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Lenvatinib_D-755.pdf, abgerufen am: 03.05.2022.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022b. *Pembrolizumab (Endometriumkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung, Version 1.0*. IQWiG-Berichte – Nr. 1332. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5425/2021-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab-D-759.pdf, abgerufen am: 03.05.2022.
24. Koh W.-J., Abu-Rustum N. R., Bean S. et al. 2018. *Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN 16 (2), S. 170–199.
25. Krebsinformationsdienst 2020. *Endometriumkarzinom: Krebs des Gebärmutterkörpers*. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/endometriumkarzinom/index.php>, abgerufen am: 03.05.2022.
26. Leitlinienprogramm Onkologie der DKG, DKH, AWMF (LLP Onkologie) 2018. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom: Version*

- 1.0 - April 2018. AWMF-Registernummer: 032/034-OL. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_1.0.pdf, abgerufen am: 03.05.2022.
27. Leitlinienprogramm Onkologie der DKG, DKH, AWMF (LLP Onkologie) 2020a. *Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung: Langversion 2.2 - September 2020*. AWMF-Registernummer: 128/001OL. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>, abgerufen am: 03.05.2022.
28. Leitlinienprogramm Onkologie der DKG, DKH, AWMF (LLP Onkologie) 2020b. *S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen: Langversion 1.3 - Februar 2020*. AWMF-Registernummer: 032/054OL. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>, abgerufen am: 03.05.2022.
29. McMeekin S., Dizon D., Barter J. et al. 2015. *Phase III randomized trial of second-line ixabepilone versus paclitaxel or doxorubicin in women with advanced endometrial cancer*. *Gynecologic oncology* 138 (1), S. 18–23.
30. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) (RKI) 2021. *Krebs in Deutschland für 2017/2018: 13. Ausgabe*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=7B8D6736FDFFF85A41C1E07296B3C7D1.internet052?__blob=publicationFile, abgerufen am: 03.05.2022.
31. Sideris S., Aoun F., Zanaty M. et al. 2016. *Efficacy of weekly paclitaxel treatment as a single agent chemotherapy following first-line cisplatin treatment in urothelial bladder cancer*. *Molecular and clinical oncology* 4 (6), S. 1063–1067.
32. STADAPHARM GmbH 2021. *Fachinformation DOXO-cell® 10 mg/50 mg/150 mg Injektionslösung: Stand Juni 2021*. Verfügbar unter: <https://lauer-fischer.de>, abgerufen am: 03.05.2022.
33. Thigpen J. T., Blessing J. A., DiSaia P. J. et al. 1994. *A randomized comparison of doxorubicin alone versus doxorubicin plus cyclophosphamide in the management of advanced or recurrent endometrial carcinoma: A gynecologic oncology group study*. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 12 (7), S. 1408–1414.
34. Thigpen J. T., Brady M. F., Homesley H. D. et al. 2004. *Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: A gynecologic oncology group study*. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 22 (19), S. 3902–3908.
35. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2021. *Datenbankabfrage - C54-C55 Inzidenz. Fallzahlen im Jahr 2016: Stand 16.03.2021*. Verfügbar unter: www.krebsdaten.de/abfrage, abgerufen am: 03.05.2022.

5.2 Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH

| | |
|-------------------|-----------------------------------|
| Datum | 10. Mai 2022 |
| Stellungnahme zu | Lenvatinib/Lenvima |
| Stellungnahme von | <i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen liegt für das gesamte Anwendungsgebiet von Lenvatinib vor</p> <p>Das IQWiG sieht für Lenvatinib einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Patientinnen, für die Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt. Diese Einschränkung des Zusatznutzens sieht MSD als nicht sachgerecht und nicht nachvollziehbar an, sondern sieht einen Zusatznutzen für das gesamte Anwendungsgebiet von Lenvatinib. Dies wird wie folgt begründet:</p> <p><i>Hinweise aus der Niederschrift bezüglich der Wahl und Begründung der zVT</i></p> <p>Laut Dossier von EISAI wurde vom G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet von Lenvatinib analog zur zweckmäßigen Vergleichstherapie von Pembrolizumab eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt (1).</p> <p>Da MSD für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet in Anhang 4-G seines Dossiers auch Ergebnisse für die bewertungsrelevante Gesamtpopulation der Studie vorgelegt hat, verweist das IQWiG in dieser besonderen Situation aus inhaltlichen Gründen für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Lenvatinib + Pembrolizumab auf die Nutzenbewertung A21-164 Pembrolizumab (Endometriumkarzinom) (2, 3).</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Entsprechend treffen die Anmerkungen von MSD zur IQWiG-Nutzenbewertung von Pembrolizumab auch auf die IQWiG-Nutzenbewertung von Lenvatinib zu.</p> <p>Multi-Komparator-Vergleich</p> <p>MSD geht davon aus, dass für die Umsetzung dieser Therapie nach ärztlicher Maßgabe auch hier der Vergleich gemäß G-BA mehrere der genannten Behandlungsoptionen umfassen sollte.</p> <p>Im Rahmen der Studie KEYNOTE 775 wurde eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl der Therapieoptionen Doxorubicin oder Paclitaxel als Vergleichstherapie umgesetzt. Der Prüfarzt konnte vor Randomisierung die geeignete Therapie für die Patientin wählen. Es handelt sich dabei um einen Multi-Komparator-Vergleich, der die Forderung des G-BA erfüllt, da es sich, aufgrund der Auswahl unterschiedlicher Therapiemöglichkeiten, um einen Multi- und gerade nicht um einen Single-Komparator-Vergleich handelt. Das IQWiG bestätigt dies ebenfalls und sieht die zVT als hinreichend umgesetzt an. Aufgrund der Einschätzung des IQWiG, dass die zVT hinreichend umgesetzt sei ist es für MSD nicht nachvollziehbar, dass trotzdem der Zusatznutzen nur für einen Teil der Patientinnen ausgesprochen wird.</p> | <p><i>Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i></p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG wurde eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen, für die Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete bzw. nicht geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, vorgenommen. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass neben Doxorubicin und Paclitaxel weitere Therapieoptionen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Therapie nach ärztlicher Maßgabe) - wie die endokrine Therapie, die Platin-basierte Re-Therapie oder eine alleinige BSC - umfasst sind. Laut IQWiG-Dossierbewertung erlaube die Studie KEYNOTE 775 / 309 jedoch keine Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen, für die eine andere Behandlungsoption als Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.</p> <p>Den oben stehenden Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend soll die Therapie nach ärztlicher Maßgabe mehrere aus den oben genannten Behandlungsoptionen umfassen und die in der Versorgungsrealität in Deutschland häufigen eingesetzten Therapien angemessen repräsentieren. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und klinischen Experten zum Stellenwert der verschiedenen Therapieoptionen in der Versorgungsrealität, wird vom G-BA der Vergleich mit Doxorubicin oder Paclitaxel im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe für die</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Evidenzsituation und Leitlinienempfehlungen im vorliegenden Anwendungsgebiet</p> <p>Basierend auf den einschlägigen Leitlinien, insbesondere auch der gemeinsamen europäischen Leitlinie der European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), der European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) und der European Society of Pathology (ESP) zur Therapie des Endometriumkarzinoms, hat MSD im Dossier dargelegt, dass Doxorubicin und Paclitaxel die bedeutendsten und wirksamsten Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet nach Platin-haltiger Therapie darstellen (4). Es handelt sich dabei um die Therapien mit der besten Evidenz, in einer Reihe von Behandlungsoptionen, deren Evidenzlage sehr eingeschränkt ist und für die keine vergleichbare Evidenz mit der in der Studie KEYNOTE 775 geschaffenen, existiert. Daher hat MSD bewusst diese, in Leitlinien als effektivste Substanzen beschriebenen Optionen, bei der Auswahl der Studienkomparatoren herangezogen. Die Studie KEYNOTE 775 ist die erste und einzige Studie, die bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und Platin-basierter Vortherapie einen deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben zeigen</p> | <p>vorliegende Nutzenbewertung von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab als angemessen erachtet, um den Zusatznutzen für die Patientenpopulation laut Anwendungsgebiet zu bewerten. Eine getrennte Aussage zum Zusatznutzen für Patientinnen, für die Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete bzw. nicht geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, wird daher in der vorliegenden Bewertung nicht vorgenommen.</p> <p><i>Zur für die Nutzenbewertung relevanten Patientenpopulation</i></p> <p>Für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren wurde kurzfristig im Vorfeld des Verfahrensbeginns die zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA angepasst. Dabei wurde Paclitaxel als Monotherapie als zusätzliche Behandlungsoption im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe ergänzt.</p> <p>Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer unter Berücksichtigung der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Auswertung für die Teilpopulation der Patientinnen der Studie KEYNOTE 775 / 309 vor, für die vor Randomisierung von der Prüferärztin bzw. vom Prüferarzt eine Therapie mit Doxorubicin ausgewählt wurde. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer unter Berücksichtigung der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 775 / 309 sowie entsprechende Subgruppenanalysen zum Datenschnitt vom 26.10.2020 vor.</p> <p>Vor dem Hintergrund des in der Studie vorgenommenen Vergleichs gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von</p> |

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>konnte. Das IQWiG hat die Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel in der Studie KEYNOTE 775 / 309 als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen und die Gesamtpopulation der Studie für die Bewertung und Ableitung des Zusatznutzens als relevant angesehen und herangezogen. Laut IQWiG steht mit dieser randomisierten kontrollierten Studie für die Bewertung von Arzneimitteln beim Endometriumkarzinom erstmal eine aussagekräftige, direkt vergleichende Studie zur Verfügung. Der deutliche Überlebensvorteil stelle ein Novum in dieser Indikation dar (5).</p> <p>Fazit</p> <p>Vor dem Hintergrund der hier geschaffenen Evidenz, des Multi-Komparator-Vergleichs, der die zVT hinreichend umsetzt, und des erheblichen Ausmaßes des Überlebensvorteils – einem Meilenstein für die Patientinnen im Anwendungsgebiet – ist eine Unterteilung in unterschiedliche Patientenpopulationen nicht sachgerecht. Der Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ist aus Sicht von MSD für das gesamte Anwendungsgebiet auszusprechen.</p> | <p>Doxorubicin oder Paclitaxel werden für die Nutzenbewertung die Daten zur Gesamtpopulation der Studie herangezogen.</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>In der Gesamtschau zeigt sich eine deutliche Verbesserung im Gesamtüberleben. Zudem zeigen sich überwiegend Vorteile bei der Symptomatik. Demgegenüber stehen Nachteile bei den schwerwiegenden UE und den Therapieabbrüchen aufgrund von UE.</p> <p>Im Ergebnis wird für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.</p> |

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

Literaturverzeichnis

1. Eisai GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen - Modul 3C. 2021 09.05.2022. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5395/2021_12_07_Modul3C_Lenvatinib.pdf.
2. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). Lenvatinib (Endometriumkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022 09.05.2022. Available from: https://www.iqwig.de/download/a21-162_lenvatinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
3. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Endometriumkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022 09.05.2022. Available from: https://www.iqwig.de/download/a21-164_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
4. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2021;31(1):12-39.
5. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pressemitteilung: Lenvatinib und Pembrolizumab bei Endometriumkarzinom: Patientinnen leben deutlich länger. 2022 09.05.2022. Available from: https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite_67104.html.

5.3 Stellungnahme: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 10. Mai 2022 |
| Stellungnahme zu | Lenvatinib / Lenvima Neues Anwendungsgebiet: Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt. |
| Stellungnahme von | <i>GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Am 19.04.2022 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Lenvatinib (Handelsname: Lenvima) in Kombination mit Pembrolizumab im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit zugelassenen Arzneimitteln zur Behandlung des Endometriumkarzinoms im Markt (Wirkstoff Dostarlimab) nimmt GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG gemäß Kap. 5 §19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung.</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |
| <p>Patientinnen in der GKV-Zielpopulation</p> <p>Das IQWiG stellt fest, dass bei der Herleitung der Zielpopulation verschiedene methodische Aspekte zu betrachten sind, die separat betrachtet zu Unter- bzw. Überschätzungen führen und insgesamt einer</p> | <p>Vor dem Hintergrund, dass die im Dossier vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Angaben zur Anzahl der Patientinnen mit Unsicherheiten behaftet sind, legt der G-BA dem Beschluss die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG zugrunde. Diese stellen eine Gesamtspanne dar, welche sich unter Berücksichtigung der Angaben im</p> |

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Unsicherheit bezüglich der vom pU ausgewiesenen Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bedingen (1).</p> <p>Aus Sicht von GSK folgt der pharmazeutische Unternehmer in seiner Herleitung einer transparenten und nachvollziehbaren Methodik, welche jedoch durch die Gegebenheiten der bestehenden Literatur limitiert sind. Daher ist es aus Sicht von GSK sinnvoll, bei der Herleitung der Zielpopulation zusätzliche Evidenz in Form von Real-World-Daten zu verwenden, um potenzielle Unsicherheiten möglichst gering zu halten und eine möglichst gute Absicherung der Übertragbarkeit auf die GKV-Zielpopulation zu gewährleisten.</p> | <p>Dossier zum parallelen Nutzenbewertungsverfahren zu Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib ableiten lässt. Es ist zu berücksichtigen, dass auch für diese Spanne von Unsicherheit auszugehen ist.</p> |
| <p>Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen</p> <p>In der Nutzenbewertung zu Lenvatinib schreibt das IQWiG: „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</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.“ (1)</p> <p>GSK befürwortet die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen in allen Dossierbewertungen. Aus Sicht von GSK unterliegen im vorliegenden Fall, aufgrund des Fehlens von Rückmeldungen aus Patientensicht beide Bewertungen des IQWiG, vor allem zu patientenrelevanten Endpunkten, einem Verzerrungspotential.</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |

Literaturverzeichnis

1. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1331 Lenvatinib (Endometriumkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V2021 06.05.2022. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5398/2021-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Lenvatinib_D-755.pdf.

5.4 Stellungnahme: AstraZeneca GmbH

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 10. Mai 2022 |
| Stellungnahme zu | Lenvatinib (Lenvima®) – Vorgangsnummer 2021-12-15-D-755 |
| Stellungnahme von | <i>AstraZeneca GmbH Friesenweg 26 22763 Hamburg, Deutschland</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der am 19.04.2022 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Lenvatinib (Lenvima®).</p> <p>Lenvima® ist in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt.</p> <p>Im Rahmen einer von AstraZeneca gesponsorten Phase III Studie (DUO-E) wird derzeit die Wirksamkeit und Sicherheit von Durvalumab in Kombination mit einer Platin-basierter Chemotherapie (Paclitaxel + Carboplatin), gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab zusammen mit oder ohne Olaparib bei Patientinnen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom untersucht (NCT04269200).</p> <p>Aufgrund dessen ist AstraZeneca von dem oben genannten Verfahren zur Nutzenbewertung von Lenvatinib in der Indikation Endometriumkarzinom betroffen.</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |
| | |

Stellungnehmer:

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Ziel der Nutzenbewertung nach §35a ist es den Zusatznutzen von Lenvatinib für die vom Anwendungsgebiet (AWG) umfasste Patientengruppe „erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt“, auf Basis patientenrelevanter Endpunkte darzustellen und zu bewerten.</p> <p>Berücksichtigung des Endpunktes progressionsfreies Überleben (PFS) für die Nutzenbewertung</p> <p>In seiner Nutzenbewertung zum Wirkstoff Lenvatinib schließt das IQWiG den Endpunkt PFS in die Bewertung des Zusatznutzens ohne weitere Begründung nicht mit ein: „Primäre Endpunkte [Gesamtüberleben, PFS] beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung“ [1].</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier methodisch verständlich und nachvollziehbar die Patientenrelevanz im Anwendungsgebiet sowie die Operationalisierung von PFS dar [2]. Dementsprechend basiert die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) durch den pharmazeutischen Unternehmer hinsichtlich der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte neben dem Gesamtüberleben, den Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24 und EQ-5D VAS sowie patientenrelevanten Endpunkten zu Sicherheit und Verträglichkeit, auf dem PFS.</p> | <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgt nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> |

Stellungnehmer:

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Die Bewertung des PFS als direkt patientenrelevanter Endpunkt entspricht der Einschätzung der EMA [3]. PFS wird, auch in Abwesenheit eines dokumentierten Vorteils im Gesamtüberleben <i>per se</i> als klinisch relevanter Endpunkt verstanden, sofern es keine Verschlechterung im Gesamtüberleben gibt. Hintergrund dessen ist die Relevanz der Verzögerung des Auftretens oder Verschlimmerung von Symptomen und einer Folgetherapie, welche häufig mit einem Fortschreiten der Krankheit einhergehen [4].</p> <p>Da Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom bereits mit körperlichen, psychischen, sexuellen und sozialen Belastungen konfrontiert sind, besteht in der Nachsorge häufig Bedarf an einer psychosozialen und psychoonkologischen Beratung welcher aktiv abgefragt wird. Ein Progress kann für die Patientinnen unmittelbar mit Symptomen verbunden sein und Verfahren einfordern, die die einzelne Patientin weiter direkt belasten.</p> <p>In einer systematischen Übersichtsarbeit von 16 retrospektiven Kohortenstudien analysierten Fung-Kee-Fung et al Daten zur Nachsorge von Patientinnen mit Endometriumkarzinom. Nur etwa 30% aller Rezidive waren klinisch asymptomatisch [5]. In einer weiteren Übersichtsarbeit von Salani et al wurde der Anteil von Frauen mit symptomatischem Endometriumkarzinom mit 90% beschrieben [6]. Das führende Symptom eines fortschreitenden Endometriumkarzinoms ist die atypische vaginale Blutung. In der Regel folgt auf die Symptomatik eine operative Abklärung in Form einer Gebärmutter Spiegelung mit Gewinnung einer Histologie. Sofern die reine operative Therapie oder die operative Therapie in Kombination mit Strahlentherapie als Behandlungsoptionen entfallen, kann bei Frauen mit nicht lokal therapierbarem Rezidiv oder Fernmetastasierung</p> | |

Stellungnehmer:

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>eine systemische Chemotherapie durchgeführt werden. Je nach Länge des rezidivfreien Intervalls, ist eine wiederholte platin-basierte Behandlung jedoch mit geringeren Ansprechraten verbunden. Eine Platin-haltige Chemotherapie ist bei Patientinnen, die innerhalb der letzten sechs Monate bereits mit Platinsalzen behandelt wurden, somit nicht sinnvoll. Die Behandlungsoptionen für diese Patientinnen sind eingeschränkt [7]. Das Fortschreiten der Erkrankung ist für die Patientinnen ein einschneidendes Ereignis mit Relevanz für die weitere Überlebensdauer. Das 5-Jahres Überleben liegt für Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom bei 17%, während es bei Patientinnen im Stadium I noch bei 93% liegt [8].</p> <p>Ist die Patientin für eine Folgetherapie geeignet, stehen während und nach der Therapie körperliche Beschwerden als Folge der durchgeführten Behandlung im Vordergrund. Dazu gehören residuelle Funktionsstörungen im kleinen Becken, wie Harn- und Stuhlinkontinenz, Schmerzen und Dyspareunie.</p> <p>Patientinnen leiden unter Therapie-induzierter Morbidität und werden durch Chemotherapie und/oder Strahlentherapie in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt [7].</p> <p>Fazit</p> <p>AstraZeneca vertritt die Meinung, dass Krankheitsprogression für alle Patientinnen im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms unabhängig vom Ausgang der Therapie ein unmittelbar patientenrelevantes Ereignis darstellt. Somit ist PFS ebenfalls in der vorliegenden Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> | |

Literaturverzeichnis

1. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen *IQWiG-Berichte – Nr. 1331 Lenvatinib (Endometriumkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. A21-162, Stand 13.03.2022, verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5398/2021-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Lenvatinib_D-755.pdf, abgerufen am: 02.05.2022*
2. Eisai GmbH 2021 *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V, Lenvatinib (Lenvima®) Modul 4C.*
3. European Medicines Agency *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. 2017.*
4. European Medicines Agency *Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012. verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf, abgerufen am: 05.05.2022.*
5. Fung-Kee-Fung, M. et al *Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. Gynecol Oncol, 2006. 101(3): p.520-9.*
6. Salani, R. et al *Recurrence patterns and surveillance for patients with early stage endometrial cancer. Gynecol Oncol, 2011. 123(2):p. 205-7.*
7. Leitlinienprogramm Onkologie, *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom Version 1.0 AWMF-Registernummer: 032/034-OL. April 2018*
8. Makker, V. et al *New therapies for advanced, recurrent, and metastatic endometrial cancers. Gynecologic oncology research and practice 4 (19), S. 1-12.*

5.5 Stellungnahme: DGGG, DGHO, NOGGO

| | |
|-------------------|--------------------------|
| Datum | 10. Mai 2022 |
| Stellungnahme zu | Lenvatinib (Kispalyx®) |
| Stellungnahme von | <i>DGGG, DGHO, NOGGO</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGG

| Allgemeine Anmerkung | | | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------------------------|------------------------------|--------------------|---|--------------|------------------------------|--|-------|--|--|-----------------|-----|--------------|--------------------|-----------------|--------------|--------------------|---|--------------------------------------|-----------|---------|--|--------------|---------|------------------------------|--------------|---|---|--|--|
| <p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Lenvatinib (Keytruda®) in Kombination mit Pembrolizumab (Kispplx®) ist das zweite Verfahren zu neuen Arzneimitteln beim Endometriumkarzinom. Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab ist zugelassen für die Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Progress während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="3">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Subpopulationen</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">-</td> <td rowspan="2">nach Maßgabe des behandelnden Arztes</td> <td rowspan="2">erheblich</td> <td rowspan="2">Hinweis</td> <td>für Doxorubicin oder Paclitaxel geeignet</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> </tr> <tr> <td>für andere Therapie geeignet</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> | | | | G-BA | | Pharmazeutischer Unternehmer | | IQWiG | | | Subpopulationen | ZVT | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | Subpopulationen | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | - | nach Maßgabe des behandelnden Arztes | erheblich | Hinweis | für Doxorubicin oder Paclitaxel geeignet | beträchtlich | Hinweis | für andere Therapie geeignet | nicht belegt | - | <p>Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> | | |
| G-BA | | Pharmazeutischer Unternehmer | | IQWiG | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Subpopulationen | ZVT | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | Subpopulationen | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| - | nach Maßgabe des behandelnden Arztes | erheblich | Hinweis | für Doxorubicin oder Paclitaxel geeignet | beträchtlich | Hinweis | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | für andere Therapie geeignet | nicht belegt | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes. Dies entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE 755, eine randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Lenvatinib + Pembrolizumab versus Chemotherapie (Doxorubicin oder Paclitaxel). • Lenvatinib / Pembrolizumab führte zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit sowie zur Erhöhung der Gesamtüberlebensrate nach 2 Jahren. • Die Nebenwirkungsrate ist hoch, auch die Rate schwerer Nebenwirkungen. Die Nebenwirkungen sind substanzklassenspezifisch für Immuncheckpoint-Inhibitoren und VEGFR-Multikinase-Inhibitoren. Dosisreduktionen von Lenvatinib sind häufig erforderlich. • Eine zusätzliche Subgruppenbildung innerhalb der zugelassenen Indikation ist nicht sinnvoll. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Lenvatinib / Pembrolizumab den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Lenvatinib + Pembrolizumab ist ein Durchbruch beim rezidivierten/fortgeschrittenen Endometriumkarzinom nach platinhaltiger Chemotherapie, unabhängig von dem Nachweis einer Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H). Die hohe Rate belastender Nebenwirkungen macht ein sorgfältiges Nebenwirkungsmanagement mit häufigen Patientenkontakten erforderlich.</p> | |
| <p>2. Einleitung</p> <p>Das Endometriumkarzinom gehört weltweit zu den häufigsten Malignomen der Frauen. In Deutschland werden jährlich etwa 11.000 Neuerkrankungen diagnostiziert. Die Erkrankungshäufigkeit nimmt mit steigendem Alter zu. Das mittlere Alter bei Diagnose liegt bei 69 Jahren [1], der Erkrankungsgipfel zwischen dem 75. und dem 79. Lebensjahr.</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.</p> |
| <p>3. Stand des Wissens</p> | <p>Gemäß vorliegender Evidenz wird für die vorliegende Behandlungssituation unter anderem</p> |

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Behandlungsstandards in der Erstlinie des rezidivierten oder fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms (Stadium III/IV) sind die kombinierte Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel oder die zytostatische Monotherapie [2-4]. Bei Nichtansprechen oder im Rezidiv gibt es derzeit keine allgemeingültige Behandlung. Behandlungsstandard bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie ein Fortschreiten der Krankheit aufweisen und keine Kandidatinnen für eine kurative Operation oder Bestrahlung sind, ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes.</p> <p>Eine der Optionen ist die systemische Chemotherapie bei Patientinnen, die keine Kandidatinnen für eine kurative Operation oder Bestrahlung sind. Die Remissionsraten für die Monotherapie (Alkylanzien, Platinderivate, Taxane u. a.) liegen zwischen 0 und 37%, die mediane Gesamtüberlebenszeit <12 Monaten [2, 3]. Eine retrospektive Analyse von 216 Patientinnen hatte gezeigt, dass die Sequenz Platin/Taxan nach Platin/Taxan wirksamer war als Platin/Taxan nach Anthrazyklin/Platin oder Anthrazyklin/Platin nach Platin/Taxan [4]. Somit ist die beste Wirkung noch von einer Platin/Taxankombination zu erwarten.</p> <p>Bei Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor-positiven Tumoren kann eine palliative endokrine Therapie eingesetzt werden. Eingesetzt werden hoch dosiertes Medroxyprogesteronacetat (derzeit aufgrund eines Lieferengpasses nicht verfügbar), Megestrolacetat oder Tamoxifen. In einer Metaanalyse von 39 Studien lag die Ansprechrate in klinischen Studien bei 20,4%, in Beobachtungsstudien bei 25,3%, und in der Zweitlinientherapie bei 18,5%. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 2,8 – 2,9 Monaten, die mediane Gesamtüberlebenszeit zwischen 9,2 und 12,2 Monaten [2, 3].</p> <p>Die erste Erweiterung der therapeutischen Optionen fand im letzten Jahr durch die Zulassung von Dostarlimab statt [5]. Dostarlimab ist ein PD-1-Inhibitor und zugelassen für die Behandlung von Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) im Progress während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie.</p> <p>Diese Entwicklung wird jetzt durch die Kombinationstherapie von einem Immuncheckpoint-Inhibitor (Pembrolizumab) mit dem Multikinase-Inhibitor (Lenvatinib) fortgesetzt. Daten zur Kombinationstherapie bei</p> | <p>eine systemische Chemotherapie empfohlen, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann. Hierfür kommen laut Zulassungsstatus die Wirkstoffe Cisplatin und Doxorubicin in Betracht. Zudem wird in den Leitlinien eine Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel empfohlen. Weiter stellt laut Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften in zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren eine Monotherapie mit Paclitaxel eine relevante Behandlungsoption im Anwendungsgebiet dar.</p> <p>Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung eingesetzten Arzneimitteln.</p> <p>Ferner kann für die vorliegende Behandlungssituation laut Leitlinien und Stellungnahmen der Fachgesellschaften eine endokrine Therapie als Behandlungsoption in Betracht kommen.</p> |

| Allgemeine Anmerkung | | | | | | | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|-----------------------------|----------------------------|----------------|-----------------|---|--|---|--------------|-----------|---------------|----------------|-----------------|--|--|-------------------------|--|-----------------------------|----------------------------|-----|--------------|---|-----------------------------------|---------|--|-------------|----------------------------|-----|-------------|---------------------------------|-----------------------------------|--|
| <p>Patientinnen mit rezidiviertem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und Progress während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Therapie mit Lenvatinib + Pembrolizumab bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom nach Vortherapie mit platinhaltiger Chemotherapie</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Risikogruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ⁴ (HR³)</th> <th>ÜLZ⁵ (HR³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Makker et al., 2022 [7]</td> <td>rezidiert, nach platinhaltiger Chemotherapie</td> <td>Doxorubicin oder Paclitaxel</td> <td>Lenvatinib + Pembrolizumab</td> <td>827</td> <td>14,7 vs 31,9</td> <td>3,8 vs 7,2⁶ 0,56⁷ p < 0,001</td> <td>11,0 vs 18,3 0,62 p < 0,001</td> </tr> <tr> <td>Dossier</td> <td>rezidiert, nach platinhaltiger Chemotherapie</td> <td>Doxorubicin</td> <td>Lenvatinib + Pembrolizumab</td> <td>605</td> <td>9,8 vs 29,9</td> <td>3,7 vs 7,2 0,47 p < 0,001</td> <td>10,0 vs 18,5 0,49 p < 0,001</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N - Anzahl Patientinnen; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit oder TTP – Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für neue Therapie;</p> | | | | | | | | Erstautor / Jahr | Risikogruppe | Kontrolle | Neue Therapie | N ¹ | RR ² | PFÜ ⁴ (HR ³) | ÜLZ ⁵ (HR ³) | Makker et al., 2022 [7] | rezidiert, nach platinhaltiger Chemotherapie | Doxorubicin oder Paclitaxel | Lenvatinib + Pembrolizumab | 827 | 14,7 vs 31,9 | 3,8 vs 7,2 ⁶ 0,56 ⁷ p < 0,001 | 11,0 vs 18,3 0,62 p < 0,001 | Dossier | rezidiert, nach platinhaltiger Chemotherapie | Doxorubicin | Lenvatinib + Pembrolizumab | 605 | 9,8 vs 29,9 | 3,7 vs 7,2 0,47 p < 0,001 | 10,0 vs 18,5 0,49 p < 0,001 | <p>Unter Berücksichtigung des fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadiums stellt aus Sicht des G-BA des Weiteren auch Best-Supportive-Care eine Therapieoption dar.</p> <p>Zudem wurde am 21. April 2021 Dostarlimab als Monotherapie zur Behandlung von des rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H), das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient ist, zugelassen. Mit Beschluss vom 2. Dezember 2021 stellte der G-BA vor dem Hintergrund, dass zur Nutzenbewertung keine geeigneten Studiendaten vorlagen, in diesem Anwendungsgebiet keinen Zusatznutzen von Dostarlimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest. Dostarlimab kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie derzeit nicht in Betracht.</p> <p>Ebenfalls zugelassen im vorliegenden Anwendungsgebiet ist seit dem 15. November</p> |
| Erstautor / Jahr | Risikogruppe | Kontrolle | Neue Therapie | N ¹ | RR ² | PFÜ ⁴ (HR ³) | ÜLZ ⁵ (HR ³) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Makker et al., 2022 [7] | rezidiert, nach platinhaltiger Chemotherapie | Doxorubicin oder Paclitaxel | Lenvatinib + Pembrolizumab | 827 | 14,7 vs 31,9 | 3,8 vs 7,2 ⁶ 0,56 ⁷ p < 0,001 | 11,0 vs 18,3 0,62 p < 0,001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Dossier | rezidiert, nach platinhaltiger Chemotherapie | Doxorubicin | Lenvatinib + Pembrolizumab | 605 | 9,8 vs 29,9 | 3,7 vs 7,2 0,47 p < 0,001 | 10,0 vs 18,5 0,49 p < 0,001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Aufgrund dieser Studiendaten wurde die Kombination Lenvatinib + Pembrolizumab von der FDA im September 2019, von der EMA im November 2021 zugelassen.</p> | <p>2021 Pembrolizumab (in Kombination mit Lenvatinib). Der Wirkstoff befindet sich korrespondierend zur vorliegenden Nutzenbewertung derzeit parallel im Nutzenbewertungsverfahren. Vor diesem Hintergrund kommt diese Kombination als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>4. Dossier und Bewertung von Lenvatinib / Pembrolizumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Der G-BA hat eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes festgelegt, unter Berücksichtigung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antihormonelle Therapie <ul style="list-style-type: none"> o Medroxyprogesteronacetat o Megestrolacetat; - Systemische Chemotherapie, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann: <ul style="list-style-type: none"> o Cisplatin (Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin) o Doxorubicin (Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin) o Carboplatin in Kombination Paclitaxel, o Paclitaxel (Monotherapie). <p>Wir unterstützen diese Festlegung. Aktuell ist anzumerken, dass es einen Lieferengpass bei der antihormonellen Therapie gibt. Zudem ist der Einsatz von endokriner Therapie sehr eingeschränkt</p> | <p>Insgesamt wird vom G-BA auf Basis der zugrundeliegenden Evidenz eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden eine endokrine Therapie mit den Wirkstoffen Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat sowie eine systemische Chemotherapie, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann, mit Cisplatin (Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin), Doxorubicin (Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin), Paclitaxel (Monotherapie) sowie Carboplatin in Kombination Paclitaxel und eine Best-Supportive-Care alleine als geeignete Komparatoren erachtet.</p> <p>Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche,</p> |

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | auf Patientinnen mit hoher Expression des Östrogenrezeptors sowie geringer Tumor- und Symptomlast. | patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. |
| | <p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE 755, eine internationale, aktiv-kontrollierte Phase III-Studie. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6]. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Verteilung der Therapie im Kontrollarm war:</p> <p>Datenschnitt für das Dossier war der 26. Oktober 2020. Der finale Datenschnitt ist für März 2022 geplant.</p> | Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 775 / 309 vorgelegt. |
| | <p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patientinnen mit rezidiviertem/fortgeschrittenem Endometriumkarzinom.</p> | Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab. Diese Verlängerung der Überlebenszeit durch die Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird als eine deutliche Verbesserung bewertet. |

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | <p>Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der beiden koprimary Endpunkte der Zulassungsstudie. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit einem Median von 7,3 Monaten in der Gesamtstudie und von 8,5 Monaten in der Doxorubicin-Subgruppe ist statistisch signifikant.</p> <p>Von hoher patientenbezogener Relevanz ist die Überlebensrate unter Lenvatinib / Pembrolizumab von 41% nach 24 Monaten, verglichen mit 16,9% im Doxorubicin-Arm.</p> | |
| | <p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war der zweite, koprimary Endpunkt von KEYNOTE 755. Sowohl in der Gesamtstudie als auch in der Analyse des Dossiers zeigte sich eine Verlängerung der medianen, progressionsfreien Überlebenszeit der Zulassungsstudie auf etwa das Doppelte. Darüberhinaus deutet sich ein Plateau bei etwa 20% an.</p> | <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgt nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> |

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels der validierten Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 erhoben. Hier zeigten sich weder im globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen von EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 statistisch signifikante Unterschied zwischen Lenvatinib / Pembrolizumab und Doxorubicin.</p> | <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>In der Gesamtbetrachtung zeigte sich nur für einen einzigen Endpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen: Positiver Effekt in dem Endpunkt „negatives Körperbild“. Vor dem Hintergrund der verschiedenen Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die in der Studie mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 untersucht worden sind, wird dieser eine Effekt als nicht hinreichend erachtet, um insgesamt von einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausgehen zu können.</p> |
| | <p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>In der Gesamtstudie lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 bei 88,9% unter Lenvatinib / Pembrolizumab versus 72,7% im Doxorubicin-Arm. Häufigste Nebenwirkungen aller Schweregrade unter Lenvatinib / Pembrolizumab waren Hypertonie (37,9%), Gewichtabnahme (10,3%), Appetitlosigkeit (7,9%), , Diarrhoe (7,6%) und Anämie (6,2%). Die insgesamt häufigste Nebenwirkung war eine Hypothyreose bei 57,4% der Patientinnen.</p> | <p>Insbesondere relevant unter den unter Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vermehrt auftretenden spezifischen schweren UE ist das palmar-plantare Erythrodyästhesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom). Dieses wird als eine für die Patientinnen sehr belastende Nebenwirkung</p> |

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | <p>Dosisreduktion von Lenvatinib waren häufig, die mittlere Dosierung von Lenvatinib lag bei 13 mg/Tag, die initiale Dosierung bei 20 mg/Tag.</p> | <p>beschrieben und stellt eine unter der Therapie mit Lenvatinib bekannte Nebenwirkung dar.</p> <p>Auch laut Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im Stellungnahmeverfahren zur vorliegenden Nutzenbewertung wurde auf die unter Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab auftretenden Nebenwirkungen wie Hypertonie, Gewichtsabnahme oder auch Diarrhoe hingewiesen, zudem ergäbe sich laut klinischen Experten als Folge überlappender Nebenwirkungen eine hohe Rate an Hypothyreosen. Insgesamt macht laut wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften die hohe Nebenwirkungsrate ein sorgfältiges Nebenwirkungsmanagement erforderlich.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich bei den Nebenwirkungen wegen der negativen Effekte bei den schwerwiegenden UE und den Therapieabbrüchen aufgrund von UE ein Nachteil der Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab feststellen. Hinsichtlich der</p> |

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | | spezifischen unerwünschten Ereignisse lagen im Detail überwiegend Nachteile von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vor. |
| | <p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Patientinnen erstellt. Die Subgruppenbildung ist aufgrund des primären Studiendesigns von KEYNOTE 755 kritisch zu hinterfragen.</p> | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |
| | <p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patientenorientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Lenvatinib / Pembrolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [7, 8].</p> | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------|---|--|
| | ESMO-MCBS v1.1 Lenvatinib / Pembrolizumab: 4 | |
| | <p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Es gab in den letzten Jahren nur eine Neuzulassung für ein Arzneimittel beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom [5]: Dostarlimab für die Behandlung von Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) im Progress während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie. Andere Arzneimittel wie VEGFR- oder Multikinase-Inhibitoren haben eine gewisse Wirksamkeit, aber keine Zulassung erreicht.</p> <p>Diese Situation hat sich grundlegend durch die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 146 geändert. In dieser Phase-II-Studie zur Kombination von Lenvatinib + Pembrolizumab wurde bei 108 Patientinnen eine Ansprechrate von 38% mit einer medianen Überlebenszeit von 16,7 Monaten erreicht [9]. Die FDA hatte daraufhin bereits eine Zulassung erteilt.</p> <p>Die EMA hat – wie auch die wissenschaftlichen Fachgesellschaften – die Durchführung einer Phase-III-Studie gefordert. Deren Ergebnisse liegen jetzt mit den Daten von KEYNOTE 755 vor. Im Chemotherapie-Kontrollarm konnte entweder Doxorubicin oder Paclitaxel eingesetzt werden. Die</p> | <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab liegen Daten aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 775 / 309 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab. Das Ausmaß des Effektes wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und -EN24) zeigen sich positive Effekte der Therapie mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab hinsichtlich der Endpunkte</p> |

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Ergebnisse sind beeindruckend. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:</p> <p><u>MSI-H</u></p> <p>Bei Patientinnen mit hoher Mikrosatelliten-Instabilität steht mit Dostarlimab eine zugelassene Alternative zur Verfügung. Nachteil der Zulassung von Dostarlimab ist das Fehlen von Daten einer randomisierten Studie. Konkret wissen wir nicht, ob bei einer kleinen Subgruppe von Patientinnen die Kombination mit Lenvatinib die Überlebenszeit gegenüber einer Monotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitor verlängert.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Nebenwirkungsrate der Kombination Lenvatinib / Pembrolizumab ist hoch. Die große Mehrzahl der Nebenwirkungen ist substanzklassenspezifisch: z. B. sind Hypertonie und Diarrhoe charakteristisch für VEGFR-gerichtete Multikinase-Inhibitoren und Autoimmunphänomene charakteristisch für Immuncheckpoint-Inhibitoren. Überlappende Nebenwirkungen sind eher selten, führen aber bei Lenvatinib / Pembrolizumab zur einer sehr hohen Rate an Hypothreosen. Entsprechend ist vor allem in dieser Kombinationstherapie ein engmaschiges Monitoring und ein differenziertes Management der Nebenwirkungen erforderlich.</p> | <p>Dyspnoe, Lymphödem, Kribbel-/Taubheitsgefühl, Geschmacksveränderung sowie Haarausfall sowie ein negativer Effekt hinsichtlich des Endpunkts Diarrhö. In Bezug auf die Symptomatik liegt in der Gesamtschau ein Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vor. Hinsichtlich des Gesundheitszustands (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigen sich weder positive noch negative Effekte.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und -EN24) ergibt sich in der Gesamtschau aller Ergebnisse keine Verbesserung.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab bei den schwerwiegenden UE und den Therapieabbrüchen aufgrund von UE. In Bezug auf die schweren UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE überwiegend negative Effekte von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab.</p> |

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | <p>Die Kombination Lenvatinib + Pembrolizumab ist ein Durchbruch beim rezidierten/fortgeschrittenen Endometriumkarzinom nach platinhaltiger Chemotherapie, unabhängig von dem Nachweis einer Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H). Ob die Kombination auch bei der kleinen Gruppe von Patientinnen mit MSI-H eingesetzt oder alternativ eine Monotherapie mit Immuncheckpoint gewählt werden sollte, ist offen und vor allem von Komorbidität und dem Nebenwirkungsrisiko abhängig.</p> | <p>In der Gesamtschau zeigt sich eine deutliche Verbesserung im Gesamtüberleben. Zudem zeigen sich überwiegend Vorteile bei der Symptomatik. Demgegenüber stehen Nachteile bei den schwerwiegenden UE und den Therapieabbrüchen aufgrund von UE.</p> <p>Im Ergebnis wird für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase-III-Studie KEYNOTE 775 / 309. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ebenfalls ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.</p> <p>Für die Endpunkte im Bereich Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene</p> |

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | | <p>Lebensqualität wird das Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft. Weiterhin tragen dazu für diese Endpunkte die stark abnehmenden Rückläufe der Fragebögen und die zwischen den Studienarmen deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern bei.</p> <p>Weiter ist zu berücksichtigen, dass die in der Dossierbewertung des IQWiG dargelegten Unsicherheiten in Bezug auf die in der Studie verwendete Dosierung von Paclitaxel, welches im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist, keine Bestätigung seitens der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren zur vorliegenden Nutzenbewertung fanden. Laut klinischen Experten stellt das gewählte Dosierungsschema mit einer Behandlungspause in Woche 4 eines jeden 28-Tage-Zyklus ein geeignetes Dosierungsschema dar.</p> <p>Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit gewissen Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der</p> |

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | | Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Insbesondere wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft. |

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer 032/034-OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/> (Abruf 5.10.21).
3. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I et al.: ESGO-ESTRO-ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 31:12-39, 2021. DOI: [10.1136/ijgc-2020-002230](https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002230)
4. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS et al.: Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol* 38:3841-3850, 2020. DOI: [10.1200/JCO.20.01076](https://doi.org/10.1200/JCO.20.01076)
5. Nagao S, Nishio S, Okada S et al.: What is an appropriate second-line regimen for recurrent endometrial cancer? Ancillary analysis of the SSG012/GOTIC004/Intergroup study. *Cancer Chemother Pharmacol* 76:335-342, 2015. DOI: [10.1007/s00280-015-2793-9](https://doi.org/10.1007/s00280-015-2793-9),
6. Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L et al.: Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: a nonrandomized Phase 1 clinical trial. *JAMA Oncology* 6: 1766-1772, 2020. DOI: [10.1001/jamaoncol.2020.4515](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.4515)
7. [Makker V, Colombo N, Casado Herráez AC et al.:](#) Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J med* 386:437-448, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2108330](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108330)
8. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
9. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
10. Makker V, Taylor MH, Aghajanian C et al.: Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol* 38:2981-2992, 2020. DOI: [10.1200/JCO.19.02627](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02627)

5.6 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 10. Mai 2022 |
| Stellungnahme zu | Lenvatinib (Lenvima) |
| Stellungnahme von | <i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 19. April 2022 eine Nutzenbewertung für Lenvatinib (Lenvima) von Eisai GmbH veröffentlicht.</p> <p>Lenvatinib ist in Kombination mit Pembrolizumab zugelassen im neuen Anwendungsgebiet zur Behandlung erwachsener Patienten 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. Der G-BA legt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Bei der Ableitung des Zusatznutzens unterteilt das IQWiG in zwei Patientengruppen. Bei Patienten, für die Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, sieht das Institut einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für die zweite Patientengruppe, für die eine andere Behandlungsoption als Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, ist der Zusatznutzen laut IQWiG nicht belegt. Der Hersteller beansprucht in seinem Dossier in der Gesamtschau einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Lenvatinib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p> |
| <p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Lenvatinib nach § 35a SGB V.</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p> | |

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Lenvatinib

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 23. Mai 2022

von 10.59 Uhr bis 11.55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma Eisai GmbH:

Herr Mehlig

Herr Dr. Steinert

Herr Eheberg

Herr Dr. Schwenke

Angemeldete Teilnehmende der Firma MSD Sharp & Dohme GmbH:

Frau Dr. Wendel-Schrief

Frau Dr. Schubert

Frau Dr. Art

Herr Busley

Angemeldeter Teilnehmender für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG):

Herr Dr. Emons

Angemeldeter Teilnehmender für die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie e. V. (NOGGO):

Herr Dr. Grabowski

Angemeldete Teilnehmende für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):

Frau Prof. Dr. Lüftner

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:

Frau Wacker

Herr Diessel

Angemeldete Teilnehmende der Firma AstraZeneca GmbH:

Frau Tobaben

Frau Bassy

Angemeldete Teilnehmende der Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:

Herr Güldner

Frau Dr. Lampert

Angemeldeter Teilnehmender für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:59 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Getragen vom Spirit der vorangegangenen Anhörung beginnen wir mit der zweiten Anhörung zu Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab, jetzt beim fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinom bei Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie. Wir sprechen über die Dossiers D-755 und D-759. Für beide Wirkstoffe gibt es ein neues Anwendungsgebiet. Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. April 2022.

Ich muss, obwohl es formalistisch ist, erneut die Anwesenheit feststellen. Für Eisai sind zugeschaltet Herr Mehlig, Herr Dr. Steinert, Herr Eheberg und Herr Dr. Schwenke, für MSD Frau Dr. Wendel-Schrief, Frau Dr. Schubert, Frau Dr. Art und Herr Busley, von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Herr Dr. Emons – Herr Dr. Grabowski von der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie ist noch nicht eingeloggt –, von der DGHO Frau Professor Dr. Lüftner und Herr Professor Dr. Wörmann, für GlaxoSmith-Kline Frau Wacker und Herr Diessel, für AstraZeneca Frau Tobaben und Frau Bassy, für Sano-fi-Aventis Herr Güldner und Frau Dr. Lampert sowie für den vfa Herr Bussilliat.

In der vorangegangenen Anhörung hat Eisai begonnen und MSD fortgeführt. Nun machen wir es umgekehrt. Ich würde Frau Wendel-Schrief bitten, aus Sicht von MSD einzuführen. Bitte schön.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Vielen Dank, Herr Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses! Liebe Anwesende! Wir bedanken uns für die Möglichkeit, kurz auf unsere Sicht der Dinge einzugehen. Bevor ich einsteige, möchte ich meine Kollegen vorstellen. Es gab einen kleinen Wechsel. Frau Art war maßgeblich für die Dossiererstellung verantwortlich, Frau Schubert leitet im Market Access unter anderem den Bereich Women's Cancer, Herr Busley, unser Kollege von Medical Affairs, ist unter anderem für diesen Bereich zuständig. Ich heiße Jutta Wendel-Schrief und leite den Bereich Market Access.

Pembrolizumab ist in Kombination mit Lenvatinib zugelassen 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. Die Anwendungserweiterung wurde in den Fachinformationen beider Wirkstoffe ergänzt. So haben wir hier genau dieselbe Situation, die wir eben schon hatten: dass wir aus rechtlichen Gründen keine Absprachen machen konnten. Deswegen sind die Dossiers separat und unabhängig erstellt worden.

Zunächst etwas zum Krankheitsbild. Die durchschnittliche Lebenserwartung dieser Patientinnen ist mit weniger als 12 Monaten sehr schlecht. Leider stehen bisher nur wenige Therapieoptionen zur Verfügung, die allesamt eine eingeschränkte Wirksamkeit aufweisen und eher als Behelfstherapien anzusehen sind. Es besteht für diese Patientinnen ein sehr hoher Medical Need. Der Nutzenbewertung liegt die kontrollierte randomisierte Studie KEYNO-TE 775 zugrunde. In dieser Studie wurde Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib mit einer Therapie nach Maßgabe des Arztes, also der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, verglichen. Die möglichen Optionen dabei waren Doxorubicin oder Paclitaxel. Die Studie KEYNOTE 775 ist die erste und einzige Studie, die bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und einer platinbasierten Vortherapie einen erheblichen Vorteil im Gesamtüberleben zeigen konnte. Die Reduktion des Sterberisikos betrug 38 Prozent. Zudem zeigten sich deutliche Vorteile bei der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod und klinisch relevante Vorteile bei der Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Auch das IQWiG sieht die Therapie nach ärztlicher Maßgabe in der Studie als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie an und spricht einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen aus, jedoch nur für die Patientinnen, für die Doxorubicin oder

Paclitaxel die Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt. MSD sieht die Beschränkung des Zusatznutzens auf diese Patientinnen als nicht sachgerecht an, da die zweckmäßige Vergleichstherapie in der KEYNOTE 775-Studie als Multikomparatorvergleich hinreichend umgesetzt wurde.

In der Gesamtschau ergibt sich aus unserer Sicht aufgrund der als Meilenstein zu betrachtenden Ergebnisse ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Kombination Pembrolizumab plus Lenvatinib, und zwar für alle Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und einer platinbasierten Vortherapie. Es handelt sich daher um eine nachhaltige und gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens. – Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit, und wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Wendel-Schrief. – Dann gebe ich das Wort an Herrn Mehlig. Herr Mehlig, ich nehme an, Sie heißen immer noch so und sind immer noch in der in der ersten Anhörung beschriebenen Funktion. Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Mehlig (Eisai): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Ja, es gab in den letzten 15 Minuten keine größeren Änderungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das wundert einen bei dieser dynamischen Welt.

Herr Mehlig (Eisai): Ich nehme sehr gerne die Gelegenheit wahr, erneut eine kurze Einleitung zu geben. Ich entschuldige mich vorab für die eine oder andere Redundanz gegenüber dem, was Frau Dr. Wendel-Schrief in ihrem Statement beschrieben hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie merken, wie geschickt ich Sie nacheinander in Verlegenheit bringe, weil Sie Ihre Sprechzettel vorlesen müssen. Das ist doch fair.

Herr Mehlig (Eisai): Das finde ich auch. – Ich möchte vorher kurz meine Kollegen vorstellen, die mit einer Ausnahme vorhin bei der Anhörung zum Nierenzellkarzinom zum Team gehörten. Es gibt jedoch einige neue Teilnehmer; deswegen sei mir das gestattet. Herr Dr. Gunnar Steinert ist Senior Medical Manager und leitet die Abteilung Medical Affairs der Geschäftseinheit Onkologie bei Eisai. Herr Dr. Carsten Schwenke berät uns bei allen unseren Nutzenbewertungsverfahren zu methodischen und biometrischen Fragestellungen. Herr Dirk Eheberger ist Director im HTA-Bereich bei IQVIA. Wie beim Nierenzellkarzinom war er auch bei diesem Dossier sehr intensiv an der Erstellung und auch an der Abfassung der Stellungnahme beteiligt. Mein Name ist nach wie vor Hilmar Mehlig. Ich bin Market Access Manager bei Eisai.

Sehr geehrte Damen und Herren! Wir haben heute am selben Tag und direkt hintereinander zwei Anhörungen zu sehr unterschiedlichen onkologischen Indikationen. Bei der Behandlung des Nierenzellkarzinoms wurde, wie ich vorhin erwähnte, in den letzten Jahren eine bemerkenswerte Anzahl verschiedener zielgerichtet wirksamer Substanzen mit unterschiedlichen molekularen Angriffspunkten allein und in Kombination untersucht und zugelassen. Dies war völlig anders für die medikamentöse Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms. Hier gab es praktisch jahrzehntelang keine neuen Behandlungsoptionen. Der einzige Therapiestandard ist die Kombination von Carboplatin und Paclitaxel. Danach, haben wir letzten Oktober in einer ersten Anhörung zum fortgeschrittenen Endometriumkarzinom gelernt, stehen zwar einige etablierte Substanzen zur Verfügung, sie haben aber den Charakter von Behelfstherapien. Dabei sind die in Deutschland am häufigsten eingesetzten Substanzen Doxorubicin und Paclitaxel. Es herrscht also ein erheblicher Bedarf an neuen Therapiemöglichkeiten für die Patientinnen.

Glücklicherweise sind jetzt endlich bedeutsame Fortschritte in der Arzneimittelforschung für diese Erkrankung zu verzeichnen. Die Kombinationstherapie Lenvatinib und Pembrolizumab wurde auf Basis einer aussagekräftigen, direkt vergleichenden Phase-III-Studie uneingeschränkt zugelassen und steht für die Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms nach platinbasierter Vortherapie unabhängig vom Mismatch Repair,

dem MMR-Status, zur Verfügung. In dieser Multikomparatorstudie, der sogenannten Studie 309, konnten Patientinnen entweder Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab oder eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Vergleichsarm erhalten, in dem die beiden in Deutschland am häufigsten eingesetzten Substanzen, Doxorubicin und Paclitaxel, jeweils in Monotherapie verabreicht wurden.

Nachdem der G-BA am 07.12.2021 die ursprüngliche Liste der Wirkstoffe, die zur zVT-Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Anwendungsgebiet gehören, um Paclitaxel als Monotherapie erweiterte, sind beide Wirkstoffe, die in der bewertungsrelevanten Studie 309 im Vergleichsarm gemäß ärztlicher Maßgabe den Patientinnen gegeben werden konnten, Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die bewertungsrelevanten Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie 309 sind in unserer Stellungnahme detailliert aufgeführt. Am wichtigsten ist sicherlich die bisher nicht erreichte große Verlängerung der Überlebensdauer der Patientinnen zu bewerten. Mit einem signifikanten Hazard Ratio von 0,62 ist die mediane Überlebenszeit um 7 Monate auf 18,3 Monate länger unter der Kombinationstherapie mit Lenvatinib und Pembrolizumab gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Darüber hinaus wurde die progressionsfreie Zeit nahezu verdoppelt. Auch dies ist eine bisher nicht erreichte große Verbesserung. Weitere Verbesserungen des therapielevanten Nutzens wurden anhand der Skalen zu Morbidität, des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24, gezeigt. Dem gegenüber stehen statistisch signifikante Nachteile für die Kategorien schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führt. Für die Kategorie schweres unerwünschtes Ereignis gemäß CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte sich für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab kein Unterschied gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Eine Woche vor Ablauf der Stellungnahmefrist lagen auch die Daten der finalen Analyse der Studie 309 vor und wurden unserer Stellungnahme beigelegt. Die Auswertung der bewertungsrelevanten Endpunkte in der finalen Analyse sind konsistent mit denen des ersten confirmatorischen Datenschnitts. Insbesondere beim OS und PFS sind die beobachteten Effekte nahezu unverändert. Auch bei den anderen Endpunktkategorien liegen keine wesentlichen Abweichungen gegenüber den Ergebnissen des ersten Datenschnitts vor.

Ich darf zusammenfassen. Nach jahrzehntelangem Stillstand gibt es jetzt endlich bedeutsame Fortschritte für die medikamentöse Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms. Mit den komplementären Wirkmechanismen des Tyrosinkinase-Inhibitors Lenvatinib und des Immuncheckpoint-Inhibitors Pembrolizumab in Kombinationstherapie wurden in der aussagekräftigen Studie 309 erhebliche Vorteile unter anderem durch die Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 7 Monate auf 18,3 Monate mit einem signifikanten Hazard Ratio von 0,62 gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe erreicht. In der Zusammenschau mit dem insgesamt vorhersehbaren und beherrschbaren Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil ergibt sich für die Kombination Lenvatinib mit Pembrolizumab gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe aus Sicht von Eisai ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Mehlig. – Ich stelle zunächst fest, dass Herr Dr. Grabowski seit 11:04 Uhr zugeschaltet ist.

Meine erste Frage geht an die Kliniker. Es ist gerade schon angesprochen worden. Das IQWiG hat aufgrund der vorliegenden Daten aus der KEYNOTE-Studie eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen vorgenommen, für die Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete bzw. nicht geeignete Therapie dargestellt hat. Diese Unterteilung erfolgte vor dem Hintergrund der zVT als „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“, die neben der Chemotherapie die Option der endokrinen Therapie sowie einer alleinigen Best-Supportive-Care-Therapie umfasst, für die keine Daten vorgelegt worden sind. Sie als Fachgesellschaften haben der zVT insgesamt zugestimmt, sagen aber, dass die Unterteilung in der Aussage zum Zusatznutzen kritisch zu bewerten ist. Vor diesem Hintergrund würde uns alle interessieren, wie Sie den

therapeutischen Stellenwert der beiden Komparatoren Doxorubicin oder Pacli-taxel in der Versorgung im Vergleich zu weiteren Therapieoptionen, insbesondere einer endokrinen Therapie – BSC brauchen wir, glaube ich, hier nicht anzuschauen –, beurteilen. Das ist ganz wichtig für die Frage: Machen wir zwei Patientengruppen oder nicht? – Als Erste hat sich Frau Lüftner gemeldet.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Vielen Dank. – Das ist eine sehr berechtigte Unterscheidung, aber sie bringt im klinischen Alltag nichts. Denn die Anzahl der Patientinnen, die man endokrin behandeln könnte, ist verschwindend klein. Voraussetzung wäre, dass man einen hohen Östrogenrezeptorstatus hat, eine geringe Symptomlast und eine geringe Tumorlast, sodass, wenn die endokrine Therapie versagt, was immerhin mit Sicherheit bei über der Hälfte der Patientinnen der Fall ist, einem die Erkrankung nicht davonrennt. Von diesen Patientinnen kommt eine einmal oder zweimal im Jahr oder jedes zweite Jahr durch meine Tür. Es gibt solche Frauen, aber es sind Raritäten. Ich würde sie auf keinen Fall in die Gruppe der üblichen Patientinnen hineinnehmen, die eine hohe Symptomlast und eine hohe Tumorlast haben, wo man schnell und sicher etwas – nicht falsch verstehen – reißen muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Lüftner. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es geht in dieselbe Richtung. Vielleicht ist der Punkt ein bisschen anders beleuchtet. Für uns – deswegen haben wir uns so pointiert formuliert geäußert – geht es an dem vorbei, was wir als Indikation erlebt haben. Der kritische Punkt: Ja, es gibt einen Unmet Medical Need, der ist riesig. Insofern ist es anders als in der vorherigen Anhörung zum Nierenzellkarzinom. Die Vorentscheidung ist durch die platinhaltige Therapie gemacht worden. Ist eine Patientin Chemotherapie-geeignet? Das ist das, was die Kliniker zuerst entscheiden. Die nächste Entscheidung, die wir heute haben – das ist jetzt die Situation für die Kombination –: Ist es eine Patientin mit hohem MSI, also hoher Mikrosatelliteninstabilität, käme sie grundsätzlich für Dostarlimab alleine infrage. Oder ist sie – das ist die größere Gruppe – für diese Therapie geeignet? Das erscheint uns viel wichtiger zu sein, als dass noch eine kleine Unterteilung da ist, wie Frau Lüftner es gerade formuliert hat.

Vielleicht ganz kurz methodisch. Es ist eine erfreuliche Entwicklung. Ganz konkret: Es gab eine Phase-II-Studie, die zeigte, dass es eine Ansprechrate von über 30 Prozent für die Kombination geben könnte und eine Langzeitüberlebensrate von über 16 Monaten. Das hat den Zulassungsbehörden nicht gereicht. Man hat eine Phase-III-Studie angeschlossen. Es kommt genau dasselbe heraus, was in der Phase-II-Studie da ist. Insofern hat es ein bisschen gedauert. Aber es ist grundsätzlich eine höchst erfreuliche Entwicklung und genau das, was wir und auch Sie die ganze Zeit fordern, wenn wir stabile Daten haben wollen. Somit können wir sagen: Die Remissionsraten und die Gesamtüberlebenszeit sind auf stabilen Füßen. Aber wenn es zu geben ist, ist die Entscheidung, wie wir es gerade gesagt haben, für die meisten Patientinnen: Halten sie diese Therapie aus? Jetzt sind wir genau da, wo wir eben auch waren. Wir haben es in unserer Stellungnahme explizit gesagt. Die Durchschnittsdosis für Lenvatinib liegt nicht bei 20 mg – das ist die Einstiegsdosis –, sondern bei 13 mg im Rahmen dieser Studie. Das heißt, wir haben eine nebenwirkungsbelastete Therapie. Die Entscheidung ist für den Kliniker viel eher: Ist die Patientin dafür geeignet? Das ist uns viel geeigneter als das, was als Vorschlag für zusätzliche Subgruppen vom IQWiG hereinkam.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Emons und Herr Grabowski, gibt es aus Ihrer Sicht Ergänzungen?

Herr Dr. Emons (DGGG): Keine weitere Ergänzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Emons. – Herr Grabowski.

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Entschuldigung für meine Verspätung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kein Problem.

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Ich kann mich den Kollegen Frau Professor Lüftner und Herr Professor Wörmann nur anschließen. Es ist tatsächlich eine sehr erfreuliche Entwicklung für uns und eine belegte Wirksamkeit der Kombination Pembrolizumab und Lenvatinib, im Prinzip eine neue wirksame Therapieoption für diese Gruppe von Patientinnen, wo wir bisher relativ frustrierende Therapieoptionen hatten, unabhängig, ob von Paclitaxel oder von Doxorubicin, oder auch die endokrine Therapie, die eine kleine Gruppe von Patienten betrifft, aber auch andere Chemotherapeutika.

Zu dem Thema endokrine Therapien: Sie sind wegen der Lieferengpässe kaum verfügbar. Was in den Leitlinien empfohlen wird, ist häufig nicht wirklich lieferbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Grabowski. – Frau Müller, KBV, bitte.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, Professor Hecken. – Ich habe zu der Frage, die Professor Hecken gestellt hat, eine Nachfrage. Sie haben sich eben zur endokrinen Therapie und auch zur BSC geäußert, insbesondere vor dem Hintergrund, dass wir hier ein Patientenkollektiv haben, das nach Platin ist, und gesagt, dass das aus Ihrer Sicht eine sehr geringe Rolle spielt. Wie sieht es mit Platin-Retherapien aus? Die haben wir ebenfalls als Komparatoroption in der zVT. Könnten Sie dazu noch etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe einen taktischen Vorschlag. Sie haben vorhin Herrn Emons überschlagen, indem er sich noch äußern dürfte. Vielleicht wäre es klüger, ihn einzubeziehen, weil wir damit symbolisch einen Generationenwechsel andeuten könnten. Sie kennen vielleicht seinen Vater von vorherigen Anhörungen. Insofern möchten wir deutlich machen, dass wir versuchen, die jüngeren Kollegen einzubeziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. Es ist wahrscheinlich Ihrer Aufmerksamkeit entgangen, dass ich Herrn Emons angesprochen habe und er gesagt hatte, er habe keine Ergänzung. Dieser Satz ist ein bisschen untergegangen. Sie werden ihn aber genau so im Wortprotokoll finden. – Herr Emons, dann richte ich die Frage an Sie.

Herr Dr. Emons (DGGG): Ich habe keine weitere Ergänzung zu dem vorher Gesagten gehabt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Und jetzt zu der Frage von Frau Müller?

(Herr Prof. Dr. Wörmann: Als Platin-Retherapie!)

Herr Dr. Emons (DGGG): Können Sie diesen Anteil bitte wiederholen?

Frau Dr. Müller: Natürlich, gerne. Ich habe in Ergänzung zur Frage von Professor Hecken und zu den Äußerungen zu den endokrinen Therapien und BSC von Frau Professor Lüftner und Herrn Professor Wörmann gefragt, welchen Stellenwert die von uns ebenfalls als Komparatoren genannten Optionen Platin-Retherapien in diesem Anwendungsgebiet haben. In der Studie wurden nur Patienten untersucht, die einen Progress nach Platin hatten, nicht die ebenfalls umfassten Patienten, die einen Progress unter Platin hatten. Welche Rolle spielen die Platin-Retherapien in der Praxis?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nochmals danke schön, Frau Müller. – Herr Emons.

Herr Dr. Emons (DGGG): Vielen Dank. – Wir haben gesehen, dass die Vergleichstherapien Doxorubicin oder auch Paclitaxel genannt worden sind und die als Komparatoren verwendet wurden. Insgesamt haben wir neuere Daten, dass eine Platin-Reinduktion nach bereits vorangegangener Platintherapie einen besseren Outcome für die Patienten bedeuten könnte. Als direkter Komparator haben wir hierzu keinen Vergleich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Emons. – Gibt es dazu Ergänzungen? – Frau Lüftner. Frau Lüftner, das mit dem Generationenwechsel habe ich auch überhört, ob-

gleich ich mich nicht mit Ihnen altersmäßig vergleichen möchte. Trotzdem bin ich in gleicher Weise inkommodiert. – Bitte, Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Vielen lieben Dank, dass Sie sich auf meine Seite werfen. – Das mit dem Platin ist so eine Sache. Auch da gibt es immer wieder die vereinzelt Patientin, die nach einem längeren Intervall rezidiert, wo man im Zweifelsfall erwägen kann, sofern sie in dem Zustand ist, noch einmal mit Platin zu arbeiten. Es ist nicht so, dass es eine solche Patientin gar nicht gibt. Aber das ist die Patientin wie eine Nadel im Heuhaufen. Die übliche Patientin rezidiert in einem Intervall von 6 bis 12 Monaten. Es ist müßig, darüber zu diskutieren, ob das platinresistent ist oder nicht. Man hat letztendlich nur noch eine Chance, die Patientin mit einer Kombinationstherapie einzufangen, oder nicht. Dann würde man auf jeden Fall versuchen, eine nicht kreuzresistente Therapie anzustreben, wohl wissend, dass, wenn einem gar nichts mehr einfällt, ein fraktioniertes Platin am Ende einer Therapie, wenn die Patientin einen entsprechenden Wunsch hat – wahrscheinlich keinen Nutzen –, immer noch gemacht werden kann. Das heißt, das sind alles berechnete, sehr theoretische Fragen, die in meinen Augen an der Praxis – liebevoll gesagt – vorbeigehen. Denn die übliche Patientin werden Sie nicht mit Platin reinduzieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Frau Müller, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Die ist für mich insofern beantwortet, dass man zwar theoretisch eventuell einen Benefit erwarten könnte, wie Professor Emons ausgeführt hat, aber in der Praxis spielt das wie die beiden anderen Komparatoroptionen in diesem Anwendungsgebiet eine geringe Rolle. So habe ich das mitgenommen.

Meine nächste Frage. Das IQWiG hat die Dosierung von Paclitaxel-Monotherapie, diese O-LU-Dosierung, im Dossier kritisch diskutiert. Da wurde in einem 28-Tage-Zyklus in der ersten, zweiten und dritten Woche Platin gegeben, 80 mg/m² Körperoberfläche, und in der Woche 4 eine Pause eingelegt. Es wurde darauf verwiesen, dass in der europäischen Leitlinie eine wöchentliche Dosierung empfohlen wird, in der S3-Leitlinie aber gar keine Dosierungsempfehlung zu diesem OLU-Einsatz vorliegt. Welche Rolle spielt die hier in der Studie gewählte Dosierung mit der Pause in Woche 4 in der Praxis?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Sie haben sich bewegt, Frau Lüftner. Wer sich bewegt, hat das Wort.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Da sieht man wieder, wie weise die S3-Leitlinie ist, indem sie das dem Kliniker und dem Management überlässt, und wie weise das in der Studie gemacht worden ist. Denn so kann man es wenigstens standardisieren. Man kann diese Therapie sowieso nicht wöchentlich durchziehen, ohne irgendwann eine Pause zu machen. Deswegen ist die Gabe in der Woche 1, 2 und 3 und eine Pause in der Woche 4 extrem pragmatisch, gut standardisierbar. Ich empfinde das als sehr klug gewählt. Wenn man die wöchentliche Fraktionierung von Paclitaxel wählt, ist das der Referenzstandard, wo auch immer man diese extrem gut führbare Therapie braucht. Ich halte das für klug, sogar für sehr klug, sehr praxisnah.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Gibt es Ergänzungen von den Klinikern? – Ich sehe keine. Ich sehe Übereinstimmung. Frau Müller, ist das okay?

(Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank, diese Antwort war sehr klar!)

Danke schön. – Herr Vervölgyi, IQWiG.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Frau Müller hat schon zwei meiner drei Fragen vorweggenommen. Ich stelle nur noch die dritte. Sie geht an den Hersteller, an die Firma Eisai. Sie hatten den neuen Datenschnitt von diesem Jahr in Ihrem Eingangsstatement erwähnt, haben gesagt, dass Sie die Daten dazu vorgelegt haben. Es ist so, dass es nach einem Amendment möglich war, dass die Patientinnen aus dem Kontrollarm auf die Behandlung des Interventi-

onsarm wechseln. Zum Datenschnitt davor waren es ungefähr 7 oder 8 Prozent der Patientinnen, auf die das zutraf. Haben Sie Angaben dazu, für wie viele Patientinnen das in dem neuen Datenschnitt zutrifft? Denn das hat Auswirkungen auf die Interpretierbarkeit der Ergebnisse des Datenschnitts.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Herr Mehlig, haben Sie da etwas?

Herr Mehlig (Eisai): Ich muss passen. Das habe ich nicht im Kopf. Ich schaue in die Runde. Ich weiß nicht, ob Herr Eheberg oder Herr Dr. Steinert die Antwort parat haben. Das einzige, was ich mir aus der Diskussion der finalen Analyse mitgenommen habe, Herr Dr. Vervölgyi, ist, dass wir eine beeindruckende Konsistenz zwischen der frisch hereingekommenen finalen Analyse und dem zulassungs- und dossierrelevanten Datenschnitt hatten, den wir jetzt haben. Aber was Sie gerade zum Wechsel gefragt haben, habe ich nicht im Kopf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eheberg hat sich gemeldet. Bitte schön, Herr Eheberg.

Herr Eheberg (Eisai): Die Daten sind ganz frisch hereingekommen. Wir haben dahin gehend keine Daten bekommen, auf wie viel Prozent das zutrifft. Wir wissen aber aus dem vorherigen Datenschnitt, dass es ein sehr geringer Teil ist, der diese Option wählt, dass die Daten aus unserer Sicht dadurch weitestgehend unverzerrt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt hat sich Frau Dr. Art von MSD gemeldet.

Frau Dr. Art (MSD): Ich habe tatsächlich den Anteil der Cross-over-Patienten, die nach der IA1 gewechselt haben. Es sind vier Patientinnen, die von dem TPC-Arm gewechselt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi, eine klare Antwort.

Herr Dr. Vervölgyi: Eine klare Antwort: Es sind wenige. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vier sind wenige. – Frau Groß vom GKV-SV, bitte schön.

Frau Groß: Vielen Dank. – Ich habe eine Nachfrage zum Thema BSC. Wir haben BSC in der zweckmäßigen Vergleichstherapie erwähnt. So wie ich die Aussagen von den Klinikern verstanden habe, ist die Frage, inwieweit die Patientin für die Therapie infrage kommt. Wie groß schätzen Sie den Anteil der Patientinnen ein, die im Prinzip im Anwendungsgebiet sind, die aber nicht mehr für eine aktive Therapie infrage kommen? Im Prinzip ist dann auch die Frage: Inwieweit kämen diese Patientinnen für die Therapie mit der vorliegenden Kombination infrage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Groß. – Wer kann darauf antworten? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht habe ich das eben zu schnell gesagt. Der kritische Punkt hier ist, wie wir das in der letzten Anhörung besprochen haben: Es ist keine nebenwirkungsfreie Therapie, die wir hier anbieten. Die Grundfrage ist: Ist die Patientin bereit und auch imstande, weiter eine Therapie zu bekommen? Deswegen hatten wir uns gegen die Unterteilung in Subgruppen gewehrt. Wir haben deutlich darauf hingewiesen, dass es eine hochwirksame, aber auch mit einer relativ hohen Rate schwerer Nebenwirkungen belastete Therapie ist, die wir anbieten. Das kann sowohl durch den immunvermittelten Anteil als auch den Tyrosinkinase-Inhibitor-bedingten Anteil sein. Deshalb ist die Entscheidung für uns: Ist die Patientin bereit und auch imstande, behandelt zu werden? Dann kann man eine weitere Frage stellen. Ganz grundsätzlich – das können die Kolleginnen und Kollegen vielleicht noch erweitern –: Best Supportive Care ist für alle diese Patientinnen als symptomatische Therapie die Basis dessen, was wir tun. Die Frage ist, ob wir etwas obendraufsetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wenn ich Sie richtig verstanden habe, ist die Frage, ob Sie etwas draufsetzen, weniger an objektiven Kriterien als an dem subjektiven

Kriterium der Befindlichkeit der Patientin, verbunden mit anderen Parametern, zu messen. Will sie es noch auf sich nehmen oder nicht? – Frau Lüftner, bitte.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich habe zurückgezogen. Es ist alles gesagt. Das ist von Herrn Wörmann vollständig ausgeführt. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Emons, haben Sie eine Ergänzung?

Herr Dr. Emons (DGGG): Keine weiteren Ergänzungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Grabowski.

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Meinerseits auch nicht, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Groß.

Frau Groß: Danke. – Ich habe schon verstanden, dass es keine objektiven Kriterien gibt. Aber es gibt zumindest einen gewissen Anteil von Patientinnen, die das nicht mehr wollen. Das würde ich schon mitnehmen. Die Frage war: Gibt es solche Patientinnen, oder gibt es sie nicht? Ich verstehe das jetzt so, dass es sie schon gibt, dass es aber keine Abgrenzungskriterien gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Natürlich gibt es diese Patientin. Die Patientin kommt nicht durch die Tür und sagt: Ich möchte nicht mehr behandelt werden. Vielmehr kommen die Patientinnen zu 99,9 Prozent und sagen: Bitte geben Sie mir eine Therapie. Deswegen werden wir die Patientinnen einer Therapie zuführen. Jetzt geht es darum, dass wir diesen Patientinnen einen wirklich nicht kreuzresistenten immunomodulierten Ansatz anbieten können und nicht mehr zurückgreifen müssen auf die Bagatellbehelfslösung von Doxorubicin und dem wöchentlichen Paclitaxel, das ich – bitte erlauben Sie mir diesen Ausdruck – noch in jede Patientin hineinbekomme, die einen Therapiewunsch hat – und den haben fast alle –, es sei denn, ich entscheide, die Patientin kann ich nicht mehr behandeln, weil sie im ECOG bei 2 bis 3 ist und ihr das nur Schaden zufügt. Der Wunsch der Patientin ist eigentlich immer da. Der Punkt ist: Kann man ihr das noch geben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Groß.

Frau Groß: Vielen Dank. – Daran schließt sich meine weitere Frage zum ECOG-Performance-Status an, weil Sie das erwähnt haben. In der Studie waren nur Patientinnen mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 eingeschlossen. Die Nebenwirkungen waren nicht unerheblich, insbesondere der Gewichtsverlust, der aufgetreten ist. Also könnte man jetzt schon sagen, dass Sie bei einem schlechteren Allgemeinzustand eher von einer Therapie absehen würden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Eine Patientin mit einem ECOG von 3 würde ich sowieso nicht mehr behandeln. Bei einem ECOG von 2 würde ich versuchen, den ECOG durch eine Therapie zu verbessern, die auch dosis dicht durchzuführen ist. Das kann mit Paclitaxel der Fall sein. Das ist jetzt Gott sei Dank mit einer höheren Wahrscheinlichkeit mit einer guten Führung mit Pembrolizumab und Lenvatinib möglich. Viele dieser Patientinnen haben einen ECOG von 1 bis 2. Was ist ein ECOG von 2? Das weiß ich nach 25 Jahren Onkologie immer noch nicht so genau. Es ist eine Frage der Interpretation und der Tagesform.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Wörmann, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die kritische Differenzierung bei uns ist bei dem ECOG 2: Ist es krankheitsbedingt oder anders bedingt? Ist es ein ECOG 2 aufgrund der malignen Erkrankung, ist das eher eine Motivation, die Patientin zu behandeln, wenn sie aufgrund von Vorerkrankungen sonst nicht in diesem Status wäre. Wenn es eine multikomorbide Patientin ist, die eine Herzinsuffizienz und dadurch einen ECOG von 2 hat, würden wir die anders bewerten. Deswegen fällt es uns ein bisschen schwer, Frau Groß, das dogmatisch zu sehen. Wir würden sauber differenzieren, auch in unseren Empfehlungen, nach Komorbidität allgemein

– das haben wir auch geschrieben – oder krankheitsbedingtem ECOG 2. In letzterem Fall ist ein ECOG 2 kein Grund, nicht zu behandeln, während ein ECOG 2 bei einer intensiv komorbiden Patientin eine Kontraindikation wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Grabowski.

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Vielen Dank. – Ich kann mich dem nur anschließen. Die Patientin kommt mit einem Rezidiv zu uns, mit einer gewissen Symptomatik, die rezidivbedingt ist. Aber das heißt nicht, dass der ECOG 2-Status nicht modifizierbar ist. Damit beschäftigen wir uns in Habilitationsprojekten - präoperativ vor der Systemtherapie, dass man gewisse Probleme vor Beginn der Therapie lösen kann und somit ist die Patientin auf ECOG 1, wenn man die gewisse Symptomatik, die mit dem Rezidiv verbunden ist, behebt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grabowski. – Herr Emons, haben Sie Ergänzungen?

Herr Dr. Emons (DGGG): Nach eingeleiteter Therapie auch manchmal bei initial ECOG-2-Patientin-nen sehen wir durch eine rasche Verbesserung der Metastasen bzw. Krankheitslast auch eine Verbesserung des ECOG. Da ist das, was vorhin schon mehrfach gesagt worden ist, die Selektion der Patientinnen vorher sehr wichtig ist und man dann mit der Patientin individuell entscheiden kann, ob man eine Therapie starten sollte bzw. nicht von vornherein ausschließen sollte, der Patientin die Therapie vorzuenthalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Emons. – Frau Groß, ist Ihre Frage damit beantwortet?

(Frau Groß: Ja, danke!)

Danke schön. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Danke. – Ich habe eine kurze Nachfrage zu dem, was Frau Groß eben aufgeworfen hat, zur Relevanz des ECOG und der BSC-Gruppe, was im Zusammenhang steht. Vorhin hat Herr Wörmann darauf aufmerksam gemacht, dass in dem Anwendungsgebiet Platinvorthherapie vorgegeben ist. Ich gehe davon aus, dass bei einem hohen ECOG Platin eher keine Option ist; bitte korrigieren Sie mich. Haben Sie einen relevanten Anteil an Patientinnen, die zunächst einen ECOG haben, der ihnen ermöglicht, wie im Anwendungsgebiet festgeschrieben, eine Platintherapie zu bekommen, und im Rezidiv einen so viel schlechteren ECOG haben, der nicht auf die fortschreitende Erkrankung zurückzuführen ist – die kommen durchaus auch infrage, wie wir gehört haben –, vielleicht aufgrund des fortgeschrittenen Alters einen entsprechend schlechten ECOG haben, aber erst nach Platin? Es ist die Frage nach der Relevanz des schlechten ECOG nach Platin, unabhängig vom Fortschreiten der Erkrankung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Im Prinzip ist es die Gruppe, die den tumorbedingten schlechten ECOG hat, und nicht die mit den Komorbiditäten. Wie groß ist die nach Platin? Das war die Frage. Wer kann das sagen? – Ich sehe Stirnrunzeln. – Herr Wörmann, Sie hatten diese Kategorie eingeführt.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Frage kommt uns ein bisschen theoretisch vor. Vielleicht mache ich es ein bisschen praktischer. Wir reden über ein, zwei Jahre Unterschied. Da altern die Patientinnen nicht grundsätzlich so dramatisch, dass sich ihr Allgemeinzustand verschlechtert. Insofern ist es eine kleine Gruppe. Was die Kollegen eben sagten, ist: Es kann beim Endometriumkarzinom eine Patientin mit einer Niereninsuffizienz sein, weil die Ureteren gestaut sind. Dann werden die Ureteren geschient, und wir haben wieder eine normale Nierenfunktion. Das heißt, es ist eine rein supportive Maßnahme, die die Patientin wieder in einen behandlungsfähigen Zustand bringt. Das sind Dinge, die machbar sind. Die gehören in die allgemeine Behandlung hinein. Wir reden nicht über chronisch lymphatische Leukämie, wo die Patienten im Rezidiv zehn Jahre älter sind, sondern wir reden hier über Patientinnen,

die ein oder zwei Jahre älter sind als bei der Erstdiagnose. Da ist die Gruppe derjenigen mit dramatisch anderen Komorbiditäten sehr klein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Das ist erschöpfend beantwortet. – Ich habe eine Frage an den pU, und zwar an MSD. Sie haben, wenn ich das richtig gesehen habe, keinen Methodiker oder keine Methodikerin dabei. Bitte korrigieren sie mich, wenn ich es falsch verstanden habe. Ich hoffe, Sie können die Frage trotzdem beantworten. Sie haben für die PROs, wenn ich das richtig verstanden habe, eine MMRM-Analyse zum Vergleich der Gruppenunterschiede vorgelegt. Es interessiert mich, warum keine Responderanalysen vorgelegt wurden.

Ganz wichtig für uns ist: Für die Gesamtpopulation, die Sie bereits im Anhang nachgereicht hatten, obwohl die zVT ganz kurz vor Dossiereinreichung erweitert wurde, wurden von Eisai die Subgruppenanalysen mit der Stellungnahme nachgereicht. Von Ihnen haben wir, wenn ich das nicht durcheinanderbringe, keine Subgruppenanalysen zur Gesamtpopulation. Könnten Sie das prüfen, und könnten Sie die nachreichen? Denn es ist üblich, dass wir uns die Effektmodifikation ebenfalls ansehen. Darauf hatte das IQWiG in der Dossierbewertung hingewiesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – MSD, bitte.

Frau Dr. Art (MSD): Zu Ihrer Frage, warum wir keine Time-to-Event-Analysen dargestellt haben. Wir haben bei Paclitaxel und Doxorubicin unterschiedliche PRO-Erhebungszeitpunkte, bei Paclitaxel alle vier Wochen und bei Doxorubicin alle drei Wochen. Aus diesem Grunde haben wir uns für die MMRM-Analyse entschieden. Das wurde uns so von unseren Statistikern empfohlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Art. – Frau Müller, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Dr. Müller: Genau, das wollte ich bestätigt haben!)

Die Subgruppenanalysen, die Herr Schwenke schön ausgerechnet hat, wollten Sie nachgereicht haben. Herr Schwenke, das wäre eine schöne Frage für Sie gewesen. Die bekommen wir also noch.

Frau Dr. Art (MSD): Die Subgruppenanalysen haben wir vorliegen. Wir haben uns die auch angeschaut. Wir haben mit unserem Anhang 4G umfassende Analysen für die Gesamtpopulation bereits eingereicht, weil unsere Position von Anfang an war, dass Paclitaxel eine relevante Therapieoption ist. Wir haben uns die Nutzenbewertungen des IQWiG angeschaut, wo eine Bewertung von Subgruppenanalysen bezüglich des Gesamtüberlebens vorlag und keine relevante Effektmodifikation abgeleitet wurde. Aus diesem Grund haben wir keine Notwendigkeit gesehen, Subgruppenanalysen nachzureichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Dann nehmen wir das so zur Kenntnis. – Weitere Fragen, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Nachfrage. Herr Vervölgyi, könnten Sie dazu vielleicht ein, zwei Worte sagen? Habe ich bei den beiden pUs etwas durcheinandergebracht? Ich glaube, nicht. Oder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Das haben Sie gar nicht. Die Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben in der Bewertung für Pembrolizumab liegen vor. Zu den anderen patientenrelevanten Endpunkten sind die Subgruppenanalysen einfach noch nicht da.

Frau Dr. Müller: Dann präzisiere ich die Frage dahin – das war auch gemeint – zu PROs und zu Safety, wo wir nach den Modulvorlagen ebenfalls Subgruppenanalysen sehen wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): MSD, Frau Art.

Frau Dr. Art (MSD): Wir haben in der vorliegenden Nutzenbewertung gesehen, dass in dem vorliegenden Fall bei der Nutzenbewertung auf das Dossier von MSD verwiesen wurde. Daten, die wir mit Anhang 4G eingereicht haben, wurden auch für die Nutzenbewertung des Dossiers von Eisai verwendet. Wenn Sie die Subgruppenanalysen von dem anderen pharmazeutischen Unternehmen vorliegen haben, dann ist doch alles da, was Sie für die Bewertung benötigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? Herr Vosgerau.

Herr Dr. Vosgerau: Der Punkt ist: Wir brauchen Nachweise des jeweiligen pharmazeutischen Unternehmers. Wir können nicht einfach verweisen. Deswegen nochmals die Frage, ob Sie nicht die Subgruppenanalysen zu Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen nachreichen können.

Frau Dr. Art (MSD): Sehr gerne reichen wir die Analysen nach, ganz schnell.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir hatten es eben schon erörtert. Es ist nur zu Ihrem Nutzen. Okay, danke schön. – Weitere Fragen? – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, dass das geklärt ist. Das war wichtig. – Ich habe interessehalber eine Frage an die Fachgesellschaften. Sie haben in Ihrer Stellungnahme diskutiert, ob in der Subgruppe, die wir in der ersten Endometriumkarzinom-Bewertung angesehen hatten, MSI-high, ob da die bewertete Kombination eingesetzt wird, die ja dafür auch zugelassen ist und die wir in der Studie mit drin haben, oder alternativ die Monotherapie – da hatten Sie allgemein Checkpointinhibitoren genannt –, Dostarlimab, das die frühe Nutzenbewertung durchlaufen hat. Wir wissen, dass in diesem Anwendungsgebiet vorher Pembrolizumab Mono Off Label eingesetzt wurde. Hier schauen wir uns nun die Kombination an. Sie haben auf die deutlichen Nebenwirkungen unter der Kombinationstherapie mit Lenvatinib hingewiesen und die häufig notwendige Dosisreduktion. Ich weiß, dass es da keine Zulassung gibt. Aber könnte das aus Ihrer Sicht in der Praxis eventuell für die Mono-checkpointinhibitoren gerade vor dem Hintergrund des Nebenwirkungsprofils, das wir eben diskutiert haben, auch unabhängig von der Mikrosatelliteninstabilität eine mögliche Option sein – vielleicht haben Patientinnen Probleme mit Nebenwirkungsprofilen von dem Lenvatinib –, oder trifft das wirklich nur auf diese kleine Subgruppe zu, in der wir die entsprechende Zulassung von Dostarlimab haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der erste Punkt war, wir hatten darauf hingewiesen, dass es das eben MSI-high als prädiktiven Faktor schon gibt. Das war das, was Sie gerade zitiert haben, dass man die älteren Daten aus den USA mit einer Zulassung für Pembrolizumab alleine aufgrund dieses übergeordneten Risikomarkers und formal mit der Zulassung von Dostarlimab hat. Ganz konkret sieht es nach den Daten der Studie in der Kombination jetzt so aus, dass es eine Gruppe von Patientinnen gibt, die – so würden wir es in Leitlinien formulieren – mit der Kombination jetzt behandelt werden. Das sind die Platin-rezidiert refraktären Patientinnen, die initial beides bekommen werden. Dann wird es eine Gruppe von Patientinnen geben, bei denen Lenvatinib dosisreduziert wurde, vielleicht sogar abgesetzt werden muss. Das heißt, die würden wir alleine mit Pembrolizumab weiterbehandeln, wie es in der Studie auch stattgefunden hat. Die Indikation ist so, wie ich sie gerade skizziert habe. Ich würde vorhersehen, so würden wir es auch in den Leitlinien weiterhin formulieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Lüftner schreibt in den Chat: Alles gesagt. Das heißt, Frau Lüftner schließt sich Herrn Wörmann an. Gibt es von Herrn Emons oder Herrn Grabowski noch Ergänzungen? – Nein, beide schütteln den Kopf. – Frau Müller, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja. Das habe ich verstanden. Die waren in der Studie praktisch schon drin: dadurch, dass die Dosisreduktionen stattgefunden haben. Man macht das individuell. Man

startet mit beidem. Wenn es Probleme gibt, wird Lenvatinib eventuell auf null herunterdosiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann würde ich Frau Wendel-Schrief das Wort zu einer abschließenden Zusammenfassung geben. Frau Dr. Wendel-Schrief, bitte.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Wir befinden uns bei diesem Anwendungsgebiet tatsächlich in einer glücklichen Situation. Wir haben mit dieser Kombination tatsächlich wichtige patientenrelevante Endpunkte dramatisch verbessert. Die Überlebenszeit ist verlängert, das Sterberisiko ist reduziert. Wir haben auf einmal eine Therapieoption für Patientinnen, die vorher wenig Therapieoptionen hatten. Diese wenigen sind zum Teil noch schwierig einzusetzen gewesen, wie wir das von den Fachgesellschaften eben gehört haben. Doxorubicin und Paclitaxel sind zwar die am häufigsten verwendeten Medikamente, aber es ist nur eine Behelfstherapie; auch das ist hier gefallen. Die Unterteilung der Patientengruppen ist offenbar auch in den Stellungnahmen der Fachgesellschaften kritisch gesehen worden. Ich denke, wir sollten uns bei der Festlegung des zweckmäßige-Vergleichstherapie-Arms an der Versorgungssituation orientieren. Die Versorgungssituation wird durch die beiden verwendeten Komparatoren Doxorubicin und Paclitaxel widerspiegelt.

Insgesamt muss man sagen: Die Kombination von Pembrolizumab und Lenvatinib ist ein immenser Fortschritt für diese Patientinnen und ein immenser Hoffnungsschimmer. Ich glaube, die Evidenz, die in der Studie abgeliefert wurde, ist so, dass man tatsächlich einen beträchtlichen Zusatznutzen für alle Patientinnen aussprechen kann. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Wendel-Schrief. – Herr Mehlig, bitte.

Herr Mehlig (Eisai): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich habe nicht mehr viel hinzuzufügen. Ich möchte mich für die sehr lebhaft und interessierte Diskussion bedanken, von der ich persönlich ganz viel gelernt habe. Wir bitten Sie seitens des G-BA, in den Beratungen zur Beschlussfassung insbesondere die bisher nicht erreichte große Verlängerung der Überlebensdauer der Patientinnen zu berücksichtigen, die mit einer Verlängerung von 7 Monaten auf 18 Monate aus unserer Sicht einen erheblichen Zusatznutzen für die Patientinnen darstellt, der so noch nicht gezeigt werden konnte. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an Sie, Herr Mehlig, an Sie, Frau Wendel-Schrief! Herzlichen Dank an die Experten aus Wissenschaft und Klinik, die uns Rede und Antwort gestanden haben! Wir werden das zu wägen haben, was hier diskutiert worden ist, und in unsere Entscheidung einbeziehen. Wir bekommen von MSD noch die Subgruppenanalysen. Ich bedanke mich und wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Tag.

Damit kann ich diese Anhörung beenden.

Schluss der Anhörung: 11:55 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-403-z Lenvatinib

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Lenvatinib

[in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

| | |
|--|---|
| Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. | Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“. |
| Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. | <i>Nicht angezeigt.</i> |
| Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen. | Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: – Dostarlimab: Beschluss vom 2. Dezember 2021 |
| Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. | Siehe systematische Literaturrecherche. |

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff ATC-Code Handelsname | Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation) |
|--|--|
| Zu prüfendes Arzneimittel: | |
| Lenvatinib L01XE29 Lenvima | <u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Lenvatinib ist in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt. |
| Cisplatin L01XA01 Cisplatin Ribosepharm | Cisplatin ist als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen Zytostatika bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> - zur palliativen Therapie von metastasierenden und lokal rezidivierenden Endometriumkarzinomen. |
| Dostarlimab L01XC40 Jemperli | JEMPERLI ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (endometrial cancer, EC) mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) angezeigt, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient ist. |
| Doxorubicin L01DB01 Doxorubicinhydrochlorid Teva | <ul style="list-style-type: none"> - fortgeschrittenes oder rezidiviertes Endometriumkarzinom Doxorubicin wird häufig in der Kombinations-Chemotherapie zusammen mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln angewendet. |
| Medroxyprogesteronacetat L02AB02 MPA Hexal | Zur palliativen Behandlung bei folgenden hormonabhängigen Tumoren: <ul style="list-style-type: none"> - fortgeschrittenes Endometriumkarzinom |
| Megestrolacetat L02AB01 Megestat | Megestat ist angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> - zur palliativen Behandlung rezidivierender, hoch differenzierter (G1/G2), Rezeptor-positiver Endometriumkarzinome. |
| Pembrolizumab L01XC18 Keytruda | KEYTRUDA ist in Kombination mit Lenvatinib zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommen, angezeigt. |

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-403-z (2020-B-357, Lenvatinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 14. Dezember 2020

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abkürzungsverzeichnis | 3 |
| 1 Indikation | 4 |
| 2 Systematische Recherche..... | 4 |
| 3 Ergebnisse..... | 5 |
| 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte | 5 |
| 3.2 Cochrane Reviews | 5 |
| 3.3 Systematische Reviews..... | 9 |
| 3.4 Leitlinien..... | 10 |
| 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie | 15 |
| Referenzen | 17 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------|---|
| AKT | Proteinkinase B |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| EC | Endometrial Cancer |
| ECRI | ECRI Guidelines Trust |
| EK | Expertenkonsens |
| FIGO | International Federation of Gynecology and Obstetrics |
| G | Grade |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GIN | Guidelines International Network |
| GoR | Grade of Recommendations |
| HR | Hazard Ratio |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| KI | Konfidenzintervall |
| LoE | Level of Evidence |
| MGA | Megestrolacetat |
| MPA | Medroxyprogesteronacetat |
| mTOR | mechanistic target of rapamcyin |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| OR | Odds Ratio |
| ORR | Objective Response Rate |
| OS | Overall Survival |
| PFS | Progression-Free Survival |
| PI3K | Phosphoinositid-3-Kinasen |
| QoL | Quality of life |
| RR | Relatives Risiko |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| TRIP | Turn Research into Practice Database |
| WHO | World Health Organization |

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger systemischer Therapie eine Krankheitsprogression aufweisen und für eine kurative Operation oder Bestrahlung nicht geeignet sind.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Endometriumkarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 01.12.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 772 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 4 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es konnten keine relevanten G-BA-Beschlüsse identifiziert werden.

3.2 Cochrane Reviews

Roncolato F et al., 2019 [4].

PI3K/AKT/mTOR inhibitors for advanced or recurrent endometrial cancer

Fragestellung

To assess the efficacy and safety of PI3K/AKT/mTOR inhibitor-containing regimens in women with locally-advanced, metastatic or recurrent endometrial cancer.

Methodik

Population:

- Women with locally-advanced (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Stage III) or metastatic (FIGO Stage IV) endometrial cancer (EC), either newly diagnosed or recurrent disease of any stage.
- Women receiving first-line treatment (i.e. no previous therapy except as adjuvant therapy) or subsequent line therapy.

Intervention:

- PI3K/AKT/mTOR inhibitor (either alone or in combination with other treatments such as chemotherapy or hormonal therapy)

Komparator:

- any comparator regimen which did not include a PI3K/AKT/mTOR inhibitor

Endpunkte:

- Primary:
 - Progression-free survival (PFS)
 - Toxicity
- Secondary:
 - Overall survival (OS)
 - Objective response rate (ORR)
 - Quality of life (QoL)
 - Treatment-related death

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2019, Issue 1);
- MEDLINE (1995 to January week 2 2019);

- EMBASE (1995 to 2019 week 2);
- WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) in July 2018;
- Clinicaltrials.gov in July 2018;
- Handsearching.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias + GRADE.

Ergebnisse

Anzahl und Charakteristika eingeschlossener Studien:

- 2 Phase II clinical trials:
 - Chemotherapy-naïve women with EC (FIGO stage III or IVA/IVB EC), randomised to paclitaxel/carboplatin/bevacizumab (n=116), paclitaxel/carboplatin/temsirolimus (n=115) or ixabepilone/carboplatin/bevacizumab in advanced/recurrent endometrial cancer, using historical controls for additional comparison. These women had FIGO stage III or IVA/IVB EC.
 - Oral ridaforolimus compared with progestin or investigator choice of chemotherapy in women with metastatic or recurrent EC who have had progressive disease following one or two lines of chemotherapy and no hormonal therapy. Most women had stage IIIc and IVb disease (75%). The study enrolled 130 women; of the 65 participants in the comparator arm, 13 women received chemotherapy and 52 women received progestin.

Qualität der Studien:

| Oza 2015 | Aghajanian 2018 | |
|----------|-----------------|---|
| + | + | Random sequence generation (selection bias) |
| + | + | Allocation concealment (selection bias) |
| - | - | Blinding of participants and personnel (performance bias) |
| + | + | Blinding of outcome assessment (detection bias): Overall survival |
| + | ? | Blinding of outcome assessment (detection bias): Progression-free survival & tumour response rate |
| ? | ? | Blinding of outcome assessment (detection bias): Toxicity |
| - | + | Incomplete outcome data (attrition bias) |
| + | + | Selective reporting (reporting bias) |
| + | + | Other bias |

Studienergebnisse:

- OS in first-line trial

- Administering an mTOR inhibitor-containing regimen may result in little to no difference in overall survival compared to the chemotherapy (HR 1.32, 95% CI 0.98 to 1.78; 231 participants; low-certainty evidence).
- 68 deaths in 115 women and 58 deaths in 116 women were reported in the temsirolimus-containing regimen and comparator groups, respectively.
- Participants were monitored up to 36 months.
- OS in second/third-line trial:
 - A single-agent mTOR inhibitor may result in little to no difference in overall survival compared to chemotherapy or hormonal therapy (HR 1.06, 95% CI 0.70 to 1.61; 130 participants; low-certainty evidence).
 - 93 deaths in 130 women were reported overall.
 - Participants were monitored up to 26 months.
- ORR in first-line trial:
 - Administering mTOR inhibitor-containing regimens may result in little to no difference in tumour response rate (RR 0.93, 95% CI 0.75 to 1.17; 231 participants; low-certainty evidence).
- ORR in second/third-line trial:
 - Administering mTOR inhibitor-containing regimens may result in little to no difference in tumour response rate (RR 0.22, 95% CI 0.01 to 4.40; 61 participants; low-certainty evidence).
- QoL: Neither study collected or reported data on this outcome.
- PFS in first-line trial:
 - Based on one study (Aghajanian 2018), administering an mTOR inhibitor-containing regimen may worsen progression-free survival compared to chemotherapy with bevacizumab (HR 1.43, 95% CI 1.06 to 1.93; 231 participants; low-certainty evidence). Participants were followed up to 24 months; 182 of 231 women progressed following treatment.
- PFS in Second/third-line trial:
 - Based on one study (Oza 2015), single agent mTOR inhibitor probably improves progression-free survival compared to chemotherapy or hormonal therapy (HR 0.53, 95% CI 0.31 to 0.91; 95 participants; moderate-certainty evidence). Participants were followed up to 14 months.
- Toxicity grade 3 or 4 in both trials:
 - Haematological:
 - Leucopenia: Data not reported.
 - Anaemia: Administering an mTOR inhibitor-containing regimen may result in little to no difference in risk of anaemia (RR 1.42, 95% CI 0.83 to 2.44; 357 participants; low-certainty evidence). Seventy-four participants had grade 3 or 4 anaemia in 357 participants.
 - Thrombocytopenia: Administering mTOR inhibitor-containing regimens may result in little to no difference in risk of thrombocytopenia compared to the non-mTOR inhibitor-containing regimen (RR 2.99, 95% CI 0.35 to 25.64; 357 participants; low-certainty evidence). Sixty participants had thrombocytopenia in 357 participants.

- Neutropenia: Administering an mTOR inhibitor-containing regimen may result in little to no difference in grade 3 or 4 neutropenia (RR 0.95, 9% CI 0.83 to 1.07; 231 participants, 186 events; low-certainty evidence).
- Haemorrhage: Administering an mTOR inhibitor-containing regimen may result in little to no difference in grade 3 or greater non-CNS haemorrhage (RR 0.34, 95% CI 0.04 to 3.19; 231 participants, 4 events; low-certainty evidence). There was no bleeding in the CNS reported in either the mTOR-containing or comparator groups.
- Gastrointestinal:
 - Nausea: Administering an mTOR inhibitor may result in little to no difference in nausea (grade ≥ 3) (RR 0.50, 95% CI 0.05 to 5.38; 126 participants, 3 events; low-certainty evidence).
 - Vomiting: Administering an mTOR inhibitor may result in little to no difference in vomiting (grade ≥ 3) (RR 5.00, 95% CI 0.24 to 102.10; 126 participants, 2 events; low-certainty evidence).
 - Anorexia: Administering an mTOR inhibitor may result in little to no difference in anorexia (RR 3.00, 95% CI 0.32 to 28.07; 126 participants; 4 events; low-certainty evidence).
 - Diarrhoea: Administering an mTOR inhibitor may result in little to no difference in diarrhoea (grade ≥ 3) (RR 7.00, 95% CI 0.89 to 55.25; 126 participants, 8 events; low-certainty evidence).
- Genitourinary: Data not reported.
- Skin:
 - Stomatitis: Administering an mTOR inhibitor may result in little to no difference in stomatitis (grade ≥ 3) (RR 9.00, 95% CI 0.49 to 163.75; 126 participants, 4 events; low-certainty evidence).
 - Mucositis: Administering mTOR inhibitor-containing regimens may result in an increase in mucositis (RR 10.42, 95% CI 1.34 to 80.74; 357 participants; low-certainty evidence). Ten participants had grade 3 or 4 mucositis in 357 participants.
- Vascular disorders:
 - Venous thrombosis: Administering an mTOR inhibitor-containing regimen may result in little to no difference in grade 3 or greater events of venous thrombosis (RR 1.23, 95% CI 0.53 to 2.86; 231 participants, 20 events; low-certainty evidence).
 - Pulmonary embolism: Administering an mTOR inhibitor-containing regimen may result in little to no difference in grade 3 or greater events of pulmonary embolism (RR 0.34, 95% CI 0.01 to 8.17; 231 participants, 1 event; low-certainty evidence).
- Neurological:
 - Peripheral: Neuropathy was reported in one study (Aghajanian 2018) with four events occurring in the mTOR inhibitor treatment group and five events occurring in the comparator group.
 - Central: Data not reported.
- Metabolic abnormalities:
 - Hyperglycaemia: mTOR inhibitor-containing regimens may result in little to no difference in hyperglycaemia (RR 4.49, 95% CI 0.33 to 60.28; 357 participants; low-

- certainty evidence). Thirty-eight participants had grade 3 or 4 hyperglycaemia in 357 participants.
- Hyperlipidaemia: mTOR inhibitor-containing regimens may result in little to no difference in hyperlipidaemia (RR 7.58, 95% CI 0.94 to 60.97; 357 participants; low-certainty evidence). Seven participants had grade 3 or 4 hyperlipidaemia in 357 participants.
- Respiratory:
- Interstitial pneumonitis: mTOR inhibitor-containing regimens appear to result in little to no difference in pneumonitis (any grade) (RR 7.36, 95% CI 0.88 to 61.52; 357 participants; low-certainty evidence). Eight participants had any grade of pneumonitis in 357 participants.

Fazit der Autorinnen

Implications for practice: Based on only one clinical trial, there is preliminary evidence that administering mTOR-inhibitors as second/third-line treatment for women with advanced or recurrent endometrial cancer may improve progression-free survival, but there was little or no benefit in overall survival or tumour response rate. Also, based on only one clinical trial, the use of mTOR-containing regimens in treatment-naïve women probably does not result in improvements in progression-free survival, overall survival or tumour response. In women who were treatment-naïve or had prior treatment, there may be worsened toxicity in those who received mTOR-inhibitors compared to those who did not, although the toxicity event rate remained low. Based on these two studies, there is insufficient evidence to justify mainstream use of an mTOR inhibitor in either setting. We await the publication of at least five ongoing studies investigating the role of PI3K/AKT/mTOR inhibitors in advanced or recurrent endometrial cancer.

Kommentare zum Review

Ergebnisse zu „Treatment-related death“ nicht extrahiert da OS verfügbar.

3.3 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten Systematischen Reviews identifiziert werden.

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), 2018 [1,2,3].

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinoms.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Die Zielorientierung der interdisziplinären S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom beinhaltet die Information und Beratung von Frauen über die Diagnostik (klinisch, apparatetechnisch oder operativ), die verschiedenen Therapieoptionen (Operation, Bestrahlung, medikamentöse Behandlung) und insbesondere deren zeitliche und modulare Kombinationen in den verschiedenen Stadien der Erkrankung, d. h. Präkanzerosen, frühe Stadien, fortgeschrittene Stadien und Palliativsituation.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Clinical Trials Database, PubMed zwischen Oktober 2014 und Juni 2015
- Ergänzende, extern durchgeführte Recherchen zu jeder Schlüsselfrage ohne Angabe der Recherche/des Zeitraums

LoE

- Oxford Centre for Evidence-based Medicine Version 2011

GoR

| Empfehlungsgrad | Beschreibung | Ausdrucksweise |
|-----------------|-------------------|-----------------------------|
| A | Starke Empfehlung | Soll/Soll nicht |
| B | Empfehlung | Sollte/Sollte nicht |
| 0 | Empfehlung offen | Kann/Kann verzichtet werden |

Empfehlungen:

- Empfehlungen sind thematisch bezogene handlungsleitende Kernsätze der Leitlinie, die durch die Leitliniengruppe erarbeitet und im Rahmen von formalen Konsensusverfahren abgestimmt werden.

Statements:

- Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

Expertenkonsens (EK)

- Empfehlungen, zu denen keine systematische Literaturrecherche vorgenommen wurde, werden als Expertenkonsens (EK) bezeichnet. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können. Für die Graduierung des Expertenkonsenses wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Stärke des Konsenspunktes ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 5.

Empfehlungen

8 Adjuvante medikamentöse Therapie bei Endometriumkarzinomen

8.1.1. Adjuvante Gestagentherapie

| | |
|-------------------------------|---|
| 8.1 | Evidenzbasierte Empfehlung |
| Empfehlungsgrad A | Eine adjuvante Gestagentherapie nach Operation eines Endometriumkarzinoms soll nicht durchgeführt werden. |
| Level of Evidence 1 | Literatur: [371] |
| | Konsensstärke: starker Konsens (100 %) |

Hintergrund

Angesichts der vergleichsweise geringen Nebenwirkungen sind hoch dosierte Gestagene als adjuvante Therapie nach der operativen Behandlung und der adjuvanten Bestrahlung des Endometriumkarzinoms intensiv untersucht worden. Es liegen 7 RCTs mit 4.556 Endometriumkarzinom-Patientinnen vor, die wiederholt von der Cochrane Collaboration analysiert wurden [371].

Die letzte Metaanalyse (Suche bis 04/2009) [371] fand, wie die vorhergehenden, keinen Unterschied für das Gesamtüberleben nach 4, 5 und 7 Jahren. Auch die Risiken, am Endometriumkarzinom, kardiovaskulären und interkurrenten Erkrankungen zu versterben, wurden durch eine adjuvante Gestagentherapie nicht beeinflusst. In einer Studie wurde das Rezidivrisiko für Endometriumkarzinom reduziert. In einer anderen Studie konnte dies nicht bestätigt werden. Auswirkungen der adjuvanten Gestagentherapie auf die Lebensqualität der Patientinnen wurden in keiner Studie untersucht.

Die Autoren der Metaanalyse kommen zu dem Ergebnis, dass nun mehrere RCTs vorliegen, die zeigen, dass eine adjuvante Gestagentherapie nach Primärtherapie des Endometriumkarzinoms keinen Nutzen aufweist. Weitere Studien zu dieser Frage sind wahrscheinlich nicht gerechtfertigt.

371. Martin-Hirsch, P.P.L., et al. Adjuvant progestagens for endometrial cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD001040.pub2.

9. Nachsorge/Rezidiv/Metastasen des Endometriumkarzinoms

9.4. Endokrine Therapie beim Rezidiv

| | |
|-------------------------------|--|
| 9.13 | Konsensbasiertes Statement |
| EK | Es gibt keine Daten, die zeigen, dass eine endokrine Therapie bei Frauen mit Rezidiv nach EC gegenüber anderen Therapien oder Best Supportive Care zu einer Verbesserung der Überlebensdauer oder der Überlebensrate oder des progressionsfreien Überlebens führt. |
| | Konsensstärke: starker Konsens (100 %) |
| 9.14 | Evidenzbasierte Empfehlung |
| Empfehlungsgrad 0 | Eine endokrine Therapie mit MPA (200 mg/d) oder MGA (160 mg/d) kann bei Frauen mit Rezidiv nach EC durchgeführt werden. |
| Level of Evidence 3 | Literatur: [408], [294] |
| | Konsensstärke: starker Konsens (100 %) |

294. Thigpen, J.T., et al., Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol, 1999. 17(6): p. 1736-44.

408. Kokka, F., et al., Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2010(12): p. CD007926.

| | |
|-------------------------------|--|
| 9.15 | Evidenzbasiertes Statement |
| Level of Evidence 3 | Bei Frauen mit Rezidiv nach EC führt eine endokrine Therapie mit MPA zu höheren Ansprechraten, wenn eine Progesteronrezeptorexpression oder eine Östrogenrezeptorexpression oder eine gut bis mittelgradige Differenzierung (G1/G2) des Tumors nachweisbar sind. |
| | Literatur: [294], [409] |
| | Konsensstärke: starker Konsens (100 %) |

409. Covens, A.L., et al., Phase II study of fulvestrant in recurrent/metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol, 2011. 120(2): p. 185-8.

Hinweis: Der folgende Hintergrundtext aus 9.5 Chemotherapie bei Rezidiv scheint zum Kapitel 9.4. Endokrine Therapie beim Rezidiv zu gehören.

Hintergrund

Eine häufig angewandte Therapie bei Frauen mit EC-Rezidiv und reduziertem Allgemeinzustand oder fortgeschrittenem Alter ist eine Hormontherapie mit Gestagenen (z. B. Medroxyprogesteronacetat [MPA], Megestrolacetat [MGA]) oder Tamoxifen. Die Effektivität einer Hormontherapie bei Rezidiv nach EC gegenüber einer systemischen Chemotherapie oder „Best Supportive Care“ ist allerdings nicht durch kontrollierte Studien belegt.

In einer systematischen Literaturanalyse der Cochrane Collaboration aus dem Jahr 2010 konnten 6 randomisierte Studien zur Beurteilung der Sicherheit und Effektivität der Hormontherapie bei Frauen mit primär fortgeschrittenem EC oder Rezidiv nach EC identifiziert werden [408]. In keiner der untersuchten Studien wurde die Hormontherapie gegen eine systemische Chemotherapie oder „Best Supportive Care“ verglichen. Hoch dosiertes MPA (1000 mg/d) war überraschenderweise gegenüber niedriger dosiertem MPA (200 mg/d) mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko und einem verkürzten progressionsfreien Intervall assoziiert. Eine Hormontherapie zusätzlich zu einer Chemotherapie oder Radiotherapie brachte keinen Vorteil. Auch eine Kombination aus Tamoxifen und Megestrolacetat führte zu keinem Vorteil gegenüber Megestrolacetat alleine.

Die Ansprechraten auf eine Hormontherapie liegen bei 10 % bis 30 %. So fanden etwa Lentz et al. [295] in einer prospektiven Phase-II-Studie der Gynecologic Oncology Group (GOG) eine Ansprechrate von 24 % (13/54) auf MGA 800 mg/d. Thigpen et al. 1999 [294] fanden unter MPA 200 mg/d eine Ansprechrate von 25 % (36/145). In einer weiteren GOG-Studie erreichte Tamoxifen 20 mg/d eine Ansprechrate von 10 % (7/68) [411].

Das Ansprechen des fortgeschrittenen bzw. rezidierten EC in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus wurde am besten in der Arbeit von Thigpen et al. 1999 [294] untersucht. In dieser Studie, deren primäres Studienziel der Wirksamkeitsvergleich von 200 und 1000 mg MPA war, lag in 132 von 299 Fällen der Hormonrezeptorstatus vor. Die Ansprechraten lagen bei 37 % und 26 % bei positivem Progesteron- und Östrogenrezeptor gegenüber 8 % und 7 % bei negativem Progesteron- und Östrogenrezeptor. Dieser Unterschied im Ansprechen war ebenso statistisch signifikant wie die bessere Wirkung von MPA bei G1-/G2-Tumoren gegenüber schlecht differenzierten Endometriumkarzinomen. Allerdings wurden in dieser retrospektiven Subgruppenanalyse die Hormonrezeptoren und das Grading nicht zentral bestimmt. Der Zusammenhang zwischen der Expression des Hormonrezeptors und der Wirkung einer Hormontherapie ist also wahrscheinlich. Da sich die biologischen Eigenschaften des Tumors bei der Progression verändern, erscheint eine erneute Untersuchung der Rezeptoren und des Gradings am Rezidivtumor sinnvoll.

Die Hormontherapie hat eine gewisse Wirksamkeit und gleichzeitig wenig Nebenwirkungen. Sie stellt deshalb bei den oft älteren und multimorbiden EC-Patientinnen eine erwägenswerte Alternative zu einer Chemotherapie dar. Die Entscheidung zur Durchführung einer Hormontherapie kann daher unter Berücksichtigung individueller Entscheidungskriterien und mit dem Hinweis auf die gute Verträglichkeit getroffen werden.

408. Kokka, F., et al., Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2010(12): p. CD007926.

294. Thigpen, J.T., et al., Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol, 1999. 17(6): p. 1736-44.

295. Lentz, S.S., et al., High-dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol, 1996. 14(2): p. 357-61.

411. Thigpen, T., et al., Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol, 2001. 19(2): p. 364-7.

9.5 Chemotherapie beim Rezidiv

| 9.16 | Evidenzbasierte Empfehlung |
|-------------------------------|---|
| Empfehlungsgrad 0 | Eine systemische Chemotherapie kann bei Frauen mit nicht lokal therapierbarem EC-Rezidiv oder bei Fernmetastasierung durchgeführt werden. |
| Level of Evidence 1 | Literatur: LA [127]. [410] |
| | Konsensstärke: starker Konsens (97 %) |

127. (IKNL), I.K.N. Endometriumcarcinom. Versie: 3.0, 24.10.2011. Landelijke richtlijn. 2011; Available from: <http://www.oncoline.nl/endometriumcarcinom>.

410. Vale, C.L., et al., Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 8: p. CD003915.

| 9.17 | Evidenzbasiertes Statement |
|-------------------------------|--|
| Level of Evidence 3 | Die Überlegenheit eines bestimmten Chemotherapieregimes bei Frauen mit Rezidiv nach EC ist nicht erwiesen. Als effektivste Substanzen zur chemotherapeutischen Therapie eines fortgeschrittenen oder rezidierten EC gelten Platinsalze, Anthrazykline und Taxane. Die Kombination von Carboplatin mit Paclitaxel hat sich als relativ gut verträgliche und sicher anwendbare Therapie etabliert. |
| | Literatur: [410] |
| | Konsensstärke: starker Konsens (100 %) |

Hintergrund

Die Sicherheit und Effektivität einer systemischen Chemotherapie bei Rezidiv nach EC wurde im Gegensatz zur operativen Therapie und zur Hormontherapie in einer Vielzahl von randomisierten Studien untersucht. Allerdings gibt es keine Studien

zum Vergleich der Chemotherapie mit Best Supportive Care, endokriner Behandlung oder anderen nicht-chemotherapeutischen Therapiemaßnahmen.

In einer systematischen Literaturanalyse der Cochrane Collaboration aus dem Jahr 2012 wurden 14 randomisierte Studien zur Beurteilung der Sicherheit und Effektivität einer systemischen Chemotherapie bei Frauen mit primär fortgeschrittenem EC oder Rezidiv nach EC identifiziert [410]. In acht randomisierten Studien an 1.519 Patientinnen wurden Kombinationschemotherapien (DubleTTen und Dreifachkombinationen) mit weniger intensiven Chemotherapieschemata verglichen. In einer Metaanalyse dieser acht Studien führte eine intensivere Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebensdauer und der Dauer des progressionsfreien Überlebens. Konkret wurde das relative Mortalitätsrisiko durch eine intensivere Chemotherapie um 14 % gesenkt. Allerdings betrug der Unterschied in der mittleren Überlebensdauer lediglich 1,5 Monate zugunsten der Kombinationschemotherapien. Intensivere Chemotherapieschemata führten außerdem auch zu einer signifikant höheren Toxizität, v. a. zu Myelosuppression und gastrointestinalen Nebenwirkungen.

In den anderen randomisierten Studien dieser Metaanalyse wurden verschiedene ChemotherapiedubleTTen bzw. verschiedene Einzelsubstanzschemata verglichen. Hierbei zeigten sich keine Unterschiede, so dass eine optimale Chemotherapie substanz oder eine Chemotherapie kombination nicht empfohlen werden kann. Aktive Substanzen sind Doxorubicin, Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Paclitaxel, Docetaxel, Methotrexat, Vinblastin und Ifosfamid.

In den letzten Jahren hat sich in der Praxis die Kombination von **Carboplatin und Paclitaxel** als relativ gut verträgliche und sicher anwendbare Therapie etabliert und wird in der niederländischen Leitlinie neben einer Kombination aus Doxorubicin/Cisplatin +/-Paclitaxel für fitte Patientinnen empfohlen [127]. Sie wurde wissenschaftlich bisher nur in kleineren Studien untersucht. Eine Phase-III-Studie [373] (GOG 209) verglich Paclitaxel/Adriamycin/Cisplatin mit Paclitaxel/Carboplatin beim fortgeschrittenen oder rezidierten EC und stellte bei vergleichbarer Effektivität der beiden Therapien eine bessere Verträglichkeit für Paclitaxel/Carboplatin fest. Die Studie ist bisher nicht voll publiziert und liegt nur als Abstract vor [373].

Die Ausführungen zum „Off-Label-Use“ sind zu beachten (s. Kapitel 8 „Adjuvante medikamentöse Therapie des Endometriumkarzinoms“). Allerdings ist hier das Kriterium der lebensbedrohlichen Erkrankung zweifelsfrei erfüllt. Für die Gabe von Adriamycin/Cisplatin, Adriamycin/Cisplatin/Paclitaxel sowie Carboplatin/Paclitaxel in diesen Indikationen liegen belastbare Phase-III-Studien vor.

In der niederländischen Leitlinie wird die Kombination aus Cisplatin/Doxorubicin als das am besten untersuchte und wirksamste Chemotherapieprotokoll beim fortgeschrittenen und rezidivierenden EC empfohlen [127]. Die Ergänzung der Doublette durch Paclitaxel steigert die Wirkung der Chemotherapie nur geringfügig, führt aber zu einer höheren Neuropathie- und Neutropenierate und muss zur Vermeidung infektiöser Komplikationen mit G-CSF-Support durchgeführt werden.

In einer retrospektiven Analyse von 216 Patientinnen der SGSG012/GOTIC004/INTERGROUP-Studie berichteten Nagao et al. [412], dass die Sequenz 1) Platin/Taxan palliativ nach Platin/Taxan adjuvant effektiver war als die Sequenz 2) Platin/Taxan palliativ nach Anthrazyklin/Platin adjuvant oder die Sequenz 3) Anthrazyklin/Platin palliativ nach Platin/Taxan adjuvant. Das progressionsfreie Intervall und die Gesamtüberlebensdauer war nach der Sequenzbehandlung 1) mit 10 und 48 Monaten signifikant länger als nach Sequenz 2) mit 9 und 23 Monaten bzw. 3 und 12 Monate nach der Sequenz 3) [412].

373. Miller D, F.V., Fleming G, Mannel R et al., Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology*, 2012(125): p. 771-773.

410. Vale, C.L., et al., Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 8: p. CD003915.

412. Nagao, S., et al., What is an appropriate second-line regimen for recurrent endometrial cancer? Ancillary analysis of the SGSG012/GOTIC004/Intergroup study. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015. 76(2): p. 335-42.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, March 2020)
am 01.12.2020**

| # | Suchfrage |
|---|---|
| 1 | [mh "Endometrial Neoplasms"] |
| 2 | (endometr* NEAR/3 (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*)):ti,ab,kw |
| 3 | {OR #1-#2} |
| 4 | #3 with Cochrane Library publication date from Dec 2015 to present, |

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 01.12.2020

| # | Suchfrage |
|---|--|
| 1 | Endometrial Neoplasms/therapy[mh] |
| 2 | endometr*[tiab] |
| 3 | (((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesions*[tiab]) OR malignan*[tiab] |
| 4 | (#2 AND #3) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])) |
| 5 | #1 OR #4 |
| 6 | (#5) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence)))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] |

| # | Suchfrage |
|---|--|
| | OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))))))))) |
| 7 | ((#6) AND ("2015/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])) |
| 8 | (#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication[pt]) |

Leitlinien in Medline (PubMed) am 01.12.2020

| # | Suchfrage |
|---|---|
| 1 | Endometrial Neoplasms[mh] |
| 2 | endometr*[tiab] |
| 3 | ((((((((((tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesions*[tiab] OR malignan*[tiab] |
| 4 | #1 OR (#2 AND #3) |
| 5 | (#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>) |
| 6 | (((#5) AND ("2015/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp])) |
| 7 | (#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt]) |

Referenzen

1. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinoms; Evidenztabelle, Langversion 1.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-034OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 01.12.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/LL_Endometriumkarzinom_Evidenztabelle_1.0.pdf.
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinoms; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 032-034OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 01.12.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/LL_Endometriumkarzinom_Leitlinienreport_1.0.pdf.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinoms; S3-Leitlinie, Langversion [online]. AWMF-Registernummer 032-034OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 01.12.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_1.0.pdf.
4. **Roncolato F, Lindemann K, Willson ML, Martyn J, Mileskin L.** PI3K/AKT/mTOR inhibitors for advanced or recurrent endometrial cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2019(10):Cd012160. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012160.pub2>.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5.
Kapitel § 7 Abs. 6
2021-B-403-z (2020-B-357)**

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 06.01.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger systemischer Therapie eine Krankheitsprogression aufweisen und für eine kurative Operation oder Bestrahlung nicht geeignet sind.

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei „erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger systemischer Therapie eine Krankheitsprogression aufweisen und für eine kurative Operation oder Bestrahlung nicht geeignet sind“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und Progress nach systemischer Chemotherapie, bei denen keine kurative Operation oder Radiotherapie möglich ist, bestehen nur wenige Therapieoptionen. Viele davon sind (noch) off-label. Die Datenlage ist schwach.

Je nach klinischer Situation und Abstand des Rezidivs werden klassische zytostatische Therapien wie Carboplatin + Taxol (auf Antrag bei der Krankenkasse ggf. in Kombination mit Bevacizumab), Doxorubicin als Monotherapie, aber auch endokrine Therapien (v. a. bei endometrioiden Karzinomen, wenn Östrogen-/Progesteronrezeptor positiv), wie Gestagene, Tamoxifen, Fulvestrant oder Aromatasehemmer eingesetzt (vgl. AWMF-Leitlinie) (1).

Viele neuere Therapien sind zurzeit noch nicht für die Behandlung des Endometriumkarzinoms zugelassen. Auf Antrag kann eine Immuntherapie mit Pembrolizumab (FDA-Zulassung) initiiert werden. Für weitere neuere Substanzen gibt es ebenfalls erste Daten (2;3).

Die meisten Patientinnen, die nach einer systemischen Therapie des Endometriumkarzinoms progredient sind, haben bereits eine platinhaltige Behandlung erhalten. Bei der Auswahl der nächsten Therapie wird die Vortherapie berücksichtigt, ebenso wie das therapiefreie Intervall, der Allgemeinzustand der Patientin und der Remissionsdruck. Nach einer Therapie mit einem platinhaltigen Arzneimittel und Paclitaxel wird diese Kombination durchaus erneut eingesetzt.

Die Überlegenheit einer bestimmten Chemotherapiesubstanz oder eines Chemotherapieregimes ist nicht erwiesen. Aktive Substanzen sind Doxorubicin, Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Paclitaxel, Docetaxel, Methotrexat, Vinblastin und Ifosfamid (1;4).

Bei gut bis mittelgradiger Differenzierung (G1/G2) des Tumors und Expression des Östrogen- und insbesondere des Progesteronrezeptors ist eine antihormonelle Therapie mit Medroxyprogesteronacetat (MPA), Tamoxifen und zunehmend auch mit anderen endokrin wirksamen Arzneimitteln wegen der guten Verträglichkeit bei älteren oder in der Lebensqualität eingeschränkten Patientinnen eine gute Alternative zur Chemotherapie (1).

Viele neuere Therapien, darunter zielgerichtete und immuntherapeutische Therapieansätze, sind in Deutschland zurzeit noch nicht für die Behandlung des Endometriumkarzinoms zugelassen. Um den

| |
|---|
| Kontakt Daten |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 06.01.2021 |
| Indikation gemäß Beratungsantrag |
| Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger systemischer Therapie eine Krankheitsprogression aufweisen und für eine kurative Operation oder Bestrahlung nicht geeignet sind. |
| Patientinnen eine solche Therapie zu ermöglichen, wird versucht, sie in entsprechende klinische Studien einzuschließen oder eine Kostenübernahme auf dem Boden von FDA-Zulassungen zu beantragen. Dazu gehören beispielsweise: |
| <ul style="list-style-type: none">• Pembrolizumab als Monotherapie (Keynote 158-Studie) (5;6)• Pembrolizumab plus Lenvatinib bei fehlender hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI) oder defizientem DNA Mismatch-Repair (dMMR) (Keynote 146-Studie) (7;8)• Pembrolizumab plus Doxorubicin (TOPIC-Studie) (9) |
| Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger systemischer Therapie eine Krankheitsprogression aufweisen und für eine kurative Operation oder Bestrahlung nicht geeignet sind“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? |
| Kriterien, die in der klinischen Praxis berücksichtigt werden: |
| <ul style="list-style-type: none">• Hormonrezeptorstatus (HR) – nur bei HR+ kommt eine antihormonelle Therapie in Betracht.• Grading – eine gut bis mittelgradige Differenzierung des Tumors scheint die Wirkung einer antihormonellen Therapie zu begünstigen. |
| Außerdem gewinnen die Bestimmung einer MSI und der Nachweis eines dMMR zunehmend an Bedeutung, da hiervon wohl die Wirkung der Immuntherapien und zielgerichteten Therapien abhängt (7). |
| Literatur (1) |
| 1. Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/ (letzter Zugriff: 4. Januar 2021). AWMF-Register Nr. 032/034OL. Langversion 1.0, April 2018. |
| 2. European Network of Gynecology Oncology Trial (ENGOT): AtTEnd – Atezolizumab bei Endometriumkarzinom. Eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Anwendung von Atezolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin bei Frauen mit fortgeschrittenem/rezidivierendem Endometriumkarzinom. Prüfplansynopse - Prüfplannummer IRFMN-EN-7556: http://85.158.4.112/ago-ovar.de/files/attend_synopsis_v3.0_25092019.pdf (letzter Zugriff: 4. Januar 2021). Version 3.0, 25. September 2019. |
| 3. Lheureux S, Matei D, Konstantinopoulos PA et al.: A randomized phase II study of cabozantinib and nivolumab versus nivolumab in recurrent endometrial cancer. J Clin Oncol 2020; 38 (Suppl.): 6010. |
| 4. Nagao S, Nishio S, Okada S et al.: What is an appropriate second-line regimen for recurrent endometrial cancer? Ancillary analysis of the SGSG012/GOTIC004/Intergroup study. Cancer Chemother Pharmacol 2015; 76: 335-342. |

| |
|--|
| Kontakt Daten |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 06.01.2021 |
| Indikation gemäß Beratungsantrag |
| Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger systemischer Therapie eine Krankheitsprogression aufweisen und für eine kurative Operation oder Bestrahlung nicht geeignet sind. |
| 5. Chung HC, Ros W, Deloerd, J-P et al.: Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. J Clin Oncol 2019; 37: 1470-1478. |
| 6. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA et al.: Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. J Clin Oncol 2020; 38: 1-10. |
| 7. Makker V, Rasco D, Vogelzang NJ et al.: Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer: an interim analysis of a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2019; 20: 711-718. |
| 8. Eisai Inc.: Prescribing information Lenvima® (lenvatinib) capsules, for oral use. Initial U.S. Approval: 2015: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/206947s011lbl.pdf (letzter Zugriff: 5. Januar 2021). Stand: September 2019. |
| 9. Pembrolizumab in Combination With Doxorubicin in Advanced, Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer (TOPIC): https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03276013 (letzter Zugriff: 4. Januar 2021). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03276013. Letzte Aktualisierung: 6. Oktober 2020. |
| Der pU plant folgende spezielle Patientenpopulation zu untersuchen: <u>nach einer vorheriger platin-basierter Chemotherapie.</u> |
| Ergibt sich bei Berücksichtigung dieser Patientencharakteristika bzw. der beschriebenen Behandlungssituation eine andere Vergleichstherapie? |
| In diesem Kollektiv wird eine erneute platinhaltige Therapie nicht immer die erste Wahl sein, insbesondere bei kurzem rezidivfreien Intervall oder bei Progress unter Therapie. Hier kommen dann in erster Linie Doxorubicin-haltige, aber auch alle anderen der oben genannten Therapien in Betracht (10). |
| Da bisher in Deutschland keine der neueren Therapieoptionen zugelassen sind, wird ein heute beschlossener Vergleichsarm vermutlich sehr ‚old school‘ sein und bis zum Studienende veraltet erscheinen. |
| Literatur (2) |
| 10. Connor EV, Rose PG: Management strategies for recurrent endometrial cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2018; 18: 873-885. |

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5.
Kapitel § 7 Abs. 6**

2021-B-403-z (2020-B-357)

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger systemischer Therapie eine Krankheitsprogression aufweisen und für eine kurative Operation oder Bestrahlung nicht geeignet sind.

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei „erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger systemischer Therapie eine Krankheitsprogression aufweisen und für eine kurative Operation oder Bestrahlung nicht geeignet sind“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Behandlungsstandard bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie ein Fortschreiten der Krankheit aufweisen und keine Kandidaten für eine kurative Operation oder Bestrahlung sind, ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes.

Stand des Wissens

In dieser Indikation (Progress nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie, keine Kandidaten für eine kurative Operation oder Bestrahlung) existiert kein durch Daten belegter Behandlungsstandard (1). Eine retrospektive Analyse von 216 Patientinnen hatte gezeigt, dass die Sequenz Platin/Taxan nach Platin/Taxan wirksamer war als Platin/Taxan nach Anthrazyklin/Platin oder Anthrazyklin/Platin nach Platin/Taxan (1). Somit ist die beste Wirkung noch von einer Platin/Taxankombination zu erwarten. Bei Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor-positiven Tumoren kann eine palliative endokrine Therapie (hoch dosiertes Medroxyprogesteronacetat oder Megestrolacetat oder Tamoxifen) in bis zu 30% zu einem objektiven Ansprechen führen (1).

Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Hier gibt es kein einheitliches Vorgehen.

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger systemischer Therapie eine Krankheitsprogression aufweisen und für eine kurative Operation oder Bestrahlung nicht geeignet sind.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger systemischer Therapie eine Krankheitsprogression aufweisen und für eine kurative Operation oder Bestrahlung nicht geeignet sind“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Bei Patientinnen, die älter und/oder in einem geschwächten Allgemeinzustand sind, oder denen aus anderen Gründen eine Chemotherapie nicht mehr zumutbar ist, wird man bei geeignetem Tumor (positive Hormonrezeptoren) eher zur deutlich weniger toxischen endokrinen Therapie tendieren (1).

Referenzen

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer 032/034-OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/> (Abruf Januar 2021).

Der pU plant folgende spezielle Patientenpopulation zu untersuchen: nach einer vorheriger platin-basierter Chemotherapie.

Ergibt sich bei Berücksichtigung dieser Patientencharakteristika bzw. der beschriebenen Behandlungssituation eine andere Vergleichstherapie?

Nein, unsere vorherigen Ausführungen beziehen sich auf eine platinhaltige Chemotherapie.