



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):

Pembrolizumab

Vom 7. Juli 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und BeschlussRechtsgrundlage.....	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	22
4.	Verfahrensablauf.....	22
5.	Beschluss	24
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	37
B.	Bewertungsverfahren	45
7.	Bewertungsgrundlagen	45
8.	Bewertungsentscheidung.....	45
8.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
8.2	Nutzenbewertung	45
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	46
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	47
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	51
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	52

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	52
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	54
5.1	Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH.....	54
5.2	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO e.V.)*	72
5.3	Stellungnahme Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	90
5.4	Stellungnahme Eisai GmbH	95
5.5	Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	102
5.6	Stellungnahme vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	108
D.	Anlagen.....	113
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	113
2.	Nachgereichte Unterlagen nach der mündlichen Anhörung von MSD Sharp & Dohme GmbH.....	128
3.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	204

A. Tragende Gründe und Beschlussrechtsgrundlage

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 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 Pembrolizumab (Keytruda) wurde am 15. August 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 15. November 2021 hat Pembrolizumab 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 10. 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 Pembrolizumab

mit dem neuen Anwendungsgebiet: „Pembrolizumab 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 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 Pembrolizumab 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 Pembrolizumab 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 Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation

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 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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib:

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 Pembrolizumab folgende Wirkstoffe zugelassen: Cisplatin, Dostarlimab, Doxorubicin, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat und Lenvatinib.
- 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 26. November 2021 Lenvatinib (in Kombination mit Pembrolizumab). 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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib wie folgt bewertet:

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

Begründung:

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

KEYNOTE 775 / 309 ist eine multizentrische, offene, randomisierte kontrollierte Studie, in der Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib 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 Pembrolizumab + Lenvatinib (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 Prüfarzt 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.

Für die Nutzenbewertung wurde der Datenschnitt vom 26.10.2020 vorgelegt. 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. 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 Prüfarzt eine Therapie mit Doxorubicin ausgewählt wurde. Darüber hinaus legte der pharmazeutische Unternehmer im Anhang des Dossiers unter Berücksichtigung der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie 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 obenstehenden 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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib 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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. Diese Verlängerung der Überlebenszeit durch die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib 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.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt stetige Auswertungen (Mittelwertdifferenzen gegenüber Studienbeginn) vor. Die Erhebung der Fragebögen erfolgte jeweils am 1. Tag eines Behandlungszyklus. Somit erfolgte die Erhebung für Patientinnen im Vergleichsarm, die Doxorubicin erhielten, alle 3 Wochen und für Patientinnen im Vergleichsarm, die Paclitaxel erhielten, alle 4 Wochen. Für die statistischen Analysen wurden diese Erhebungen mittels eines präspezifizierten Algorithmus zu einem 3-wöchigen Schema zusammengeführt.

Laut Dossierbewertung des IQWiG werden das beschriebene Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers als nachvollziehbar und die vorgelegten stetigen Analysen als geeignet bewertet. Dieser Einschätzung des IQWiG folgend werden für die vorliegende Nutzenbewertung die vorgelegten stetigen Analysen herangezogen.

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung sowie urologische Symptome zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. 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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. 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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. 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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib 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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib 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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib 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.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt stetige Auswertungen (Mittelwertdifferenzen gegenüber Studienbeginn) vor.

Auch für den Endpunkt Gesundheitszustand werden entsprechend den obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik die vorgelegten stetigen Analysen herangezogen.

Für die Endpunkte Gesundheitszustand zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. 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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib 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.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt stetige Auswertungen (Mittelwertdifferenzen gegenüber Studienbeginn) vor.

Auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität werden entsprechend den obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik die vorgelegten stetigen Analysen herangezogen.

Für die Endpunkte emotionale Funktion sowie soziale Funktion zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. 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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. 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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib.

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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib.

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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib 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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib 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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib 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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib 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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse lagen im Detail überwiegend Nachteile von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib 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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. 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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib 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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib 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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib 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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib.

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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib 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 Pembrolizumab:

„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 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 Pembrolizumab + Lenvatinib 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 Pembrolizumab + Lenvatinib, der als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Für die Symptomatik zeigen sich Vorteile für Pembrolizumab + Lenvatinib 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 Pembrolizumab + Lenvatinib 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 Pembrolizumab + Lenvatinib 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 sowohl die im Dossier als auch die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung 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 Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab 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 Keytruda

(Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. März 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Pembrolizumab 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.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

In der Studie KEYNOTE 775 / 309 wurde die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib 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				
Pembrolizumab	1 x pro 21 – Tage Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42 – Tage Zyklus	8,7	1	8,7
Lenvatinib	1 X täglich	365	1	365
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<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 + Doxorubicin²				
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.				

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.

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.

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 / Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
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
Lenvatinib	20 mg	20 mg	2 x 10 mg	365	730 x 10 mg
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

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 / Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
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
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				
^a Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel stellen geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Da					

⁵ Megestrolacetat ist mit Lauer Stand vom 15.06.2022 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.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin / Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
diese Arzneimittel jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind, werden für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt.					

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a 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 (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	3 037,30 €	1,77 €	170,17 €	2 865,36 €
Lenvatinib 10 mg	30 HKP	1 853,45 €	1,77 €	102,56 €	1 749,12 €
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 €

⁶ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
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.

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 5a SGB 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 (Apothekenaufgabepreis)	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>							

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 (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
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 €)
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 6. Oktober 2020 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 10. Dezember 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. 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 Pembrolizumab 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 16. Juni 2022 übermittelt.

Am 16. Juni 2022 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 15. Juni 2022 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 13. April 2022. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

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	6. Oktober 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	7. Dezember 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	21. Dezember 2021	Verlängerung des 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

5. Beschluss

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)

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

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 Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 5. Mai 2022 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Pembrolizumab

Beschluss vom: 7. Juli 2022

In Kraft getreten am: 7. Juli 2022

BAnz AT 01.08.2022 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. November 2021):

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 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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib 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	Pembrolizumab + Lenvatinib		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

⁷ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-164) und dem Addendum (A22-58), sofern nicht anders indiziert.

⁸ Datenschnitt 26.10.2020

Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab + Lenvatinib		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
Progressionsfreies Überleben (PFS)^b					
	41 1	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	Pembrolizumab + Lenvatinib			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

Endpunkt	Pembrolizumab + Lenvatinib			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
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

Endpunkt	Pembrolizumab + Lenvatinib			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
							[-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

Endpunkt	Pembrolizumab + Lenvatinib			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							
Funktionskalen 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
Funktionskalen 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	Pembrolizumab + Lenvatinib		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] < 0,001
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] 0,412
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^{j, 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] < 0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Immunvermittelte SUE ^l	406	n. e. 41 (10,1)	388	n. e. 1 (0,3)	29,55 [4,05; 215,69] < 0,001
Immunvermittelte schwere UE ^l	406	n. e. 53 (13,1)	388	n. e. 1 (0,3)	29,93 [4,11; 217,76] < 0,001
Hypertonie (PT, schwere UE)	406	n. e. 154 (37,9)	388	n. e. 9 (2,3)	17,49 [8,92; 34,30] < 0,001
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] 0,050
Kopfschmerzen (PT, UE)	406	n. e. 101 (24,9)	388	n. e. 34 (8,8)	2,59 [1,75; 3,84] < 0,001

Endpunkt	Pembrolizumab + Lenvatinib		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
Alopecie (PT, UE)	406	n. e. 22 (5,4)	388	n. e. 120 (30,9)	0,12 [0,07; 0,18] < 0,001
Harnwegsinfektion (PT, SUE)	406	n. e. 13 (3,2)	388	n. e. 2 (0,5)	5,04 [1,13; 22,58] 0,034
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE)	406	n. e. 45 (11,1)	388	n. e. [25,9; n. e.] 159 (41,0)	0,18 [0,13; 0,26] < 0,001
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] 0,010
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UE)	406	n. e. 27 (6,7)	388	n. e. 1 (0,3)	13,95 [1,87; 103,91] 0,010
Lipase erhöht (PT, schwere UE)	406	n. e. 26 (6,4)	388	n. e. 5 (1,3)	3,08 [1,15; 8,29] 0,026
Gewicht erniedrigt (PT, schwere UE)	406	n. e. 42 (10,3)	388	n. e. 1 (0,3)	16,29 [2,21; 119,86] 0,006
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UE)	406	n. e. 97 (23,9)	388	n. e. 27 (7,0)	2,44 [1,58; 3,77] < 0,001
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] 0,008
Proteinurie (PT, schwere UE)	406	n. e. 22 (5,4)	388	n. e. 1 (0,3)	16,16 [2,16; 120,89] 0,007

Endpunkt	Pembrolizumab + Lenvatinib		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] 0,009
Palmar-plantares Erythro-dysaesthesie-syndrom (PT, schwere UE)	406	n. e. 11 (2,7)	388	n. e. 0 (0,0)	k. A. 0,006

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^b Daten aus: Dossier zu Pembrolizumab Modul 4A Anhang 4G vom 10.12.2021

^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 Pembrolizumab + Lenvatinib.

^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 Pembrolizumab + Lenvatinib.

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 Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. März 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Pembrolizumab 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.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

In der Studie KEYNOTE 775 / 309 wurde die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib 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:	
Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib	
Pembrolizumab	99 714,53 €
Lenvatinib	42 561,92 €
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	81 €	1 oder	13,0 - 17,4 oder	1 053,00 € - 1 409,40 € oder

	parenteralen Zubereitung		5	65,0 - 87,0	5 265,00 € - 7 047,00 €
Cisplatin (Kombination mit Doxorubicin)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	6	486,00 €
Doxorubicin (Monotherapie)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Doxorubicin (Kombination mit Cisplatin)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	6	486,00 €

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. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 1. August 2022
BAnz AT 01.08.2022 B2
Seite 1 von 8

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



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 Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE) ^d	N ^c	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf 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; -0,20] ^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

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	

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							
	Lenvatinib + Pembrolizumab		Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel)		Intervention vs. Kontrolle		
Endpunkt	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 ^f							
	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-, Bindege- webs- 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 Erythrodys- aesthesiesyndrom (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 rezidiertem 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 10. Dezember 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Pembrolizumab 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 16. 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 Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Endometriumkarzinom, nach PI)



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

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

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pembrolizumab
- **Handelsname:** Keytruda
- **Therapeutisches Gebiet:** Endometriumkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** MSD Sharp & Dohme 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-759)

Modul 1

(pdf 712,03 kB)

Modul 2

(pdf 200,35 kB)

Modul 3 A

(pdf 1,79 MB)

Modul 4 A

(pdf 11,10 MB)

Modul 4A Anhang 4G

(pdf 10,70 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 947,55 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pembrolizumab (Keytruda)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/777/>

19.04.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Endometriumkarzinom, nach PI 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 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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib:

- 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 1,84 MB)

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 - Pembrolizumab - 2021-12-15-D-759*). 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 15.08.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.08.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.02.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.06.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.09.2017 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
[Verfahren vom 15.10.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.01.2019 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
[Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.11.2021 \(Beschlussfassung wird vorbereitet\)](#)
[Verfahren vom 15.11.2021 \(Beschlussfassung wird vorbereitet\)](#)
[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 Pembrolizumab**

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
MSD Sharp & Dohme GmbH	10.05.2022
Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO e.V.)*	11.05.2022
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	06.05.2022
Eisai GmbH	09.05.2022
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	10.05.2022
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
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Dr. Art	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Busley	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Schubert	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Wendel-Schrief	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO e.V.)						
Herr Dr. Emons	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Herr Dr. Grabowski	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Frau Prof. Dr. Lüftner	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Herr Güldner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Lampert	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Niemann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	nein
Eisai GmbH						
Herr Mehlig	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Herr Dr. Steinert	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Eheberg	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Schwenke	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Frau Wacker	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Diessel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr 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 MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	10. Mai 2022 (Update: 25. Mai 2022)
Stellungnahme zu	Pembrolizumab/KEYTRUDA
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassung der Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 775</p> <p>Die kurzfristige Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Aufnahme der Monotherapie Paclitaxel durch den G-BA mit der Veröffentlichung des Beschlusses von Dostarlimab am 02. Dezember 2021 führte zu einer Änderung der bewertungsrelevanten Population (1). Nunmehr stellt die Gesamtpopulation die maßgebliche Grundlage der Nutzenbewertung dar.</p> <p>Bei der Aufnahme der Monotherapie Paclitaxel als geeignete Option der zVT handelte es sich um eine signifikante Änderung, der MSD folgt und bereits in den Ausführungen zum hohen therapeutischen Stellenwert der Monotherapien Doxorubicin und Paclitaxel im eingereichten Dossier beschrieben hat.</p> <p>Bis zum Zeitpunkt der Anpassung der zVT mit dem Beschluss vom 02. Dezember 2021 hatte sich MSD an der für das hier zu bewertende Anwendungsgebiet zugrunde liegenden G-BA Beratung und der dort vom G-BA aufgeführten zVT orientiert, in welcher die Paclitaxel Monotherapie nicht eingeschlossen war (2).</p> <p>Aufgrund der offensichtlichen Kurzfristigkeit dieser Änderung und der gegebenen Fristen zur Einreichung eines Nutzendossiers war eine Umstrukturierung des gesamten Dossier nicht mehr möglich.</p>	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 775 [Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber der Therapie nach Maßgabe des Arztes (Doxorubicin oder Paclitaxel)], die von MSD in Anhang 4-G eingereicht wurden, wurden vom IQWiG vollumfänglich für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die im Dossier fehlende Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Gesamtpopulation in Schriftform in Anhang 4-G, wird daher nun im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme nachgeholt:Gesamtfazit zum Zusatznutzen</p> <p>Die berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 775 zeigen in der Gesamtschau einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber der Therapie nach Maßgabe des Arztes bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.</p> <p>Für Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, die während oder nach Platin-haltiger Therapie einen Fortschritt der Erkrankung gezeigt haben, stehen bis dato nur wenige Therapieoptionen zur Verfügung, die allesamt eine eingeschränkte Wirksamkeit aufweisen. Darüber hinaus ist die Evidenz für diese Therapieoptionen sehr limitiert. Die Studie KEYNOTE 775 ist die erste und einzige Studie, die bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und einer Platin-basierten Vortherapie einen deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben zeigen konnte.</p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Durch diese erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im Vergleich zur Therapie nach Maßgabe des Arztes konnte eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom erreicht werden (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,51; 0,75]; $p < 0,001$).</p> <p>Auch die finale Analyse der Studie KEYNOTE 775 (Datenschnitt: 01. März 2022) bestätigt den bedeutenden Vorteil im Gesamtüberleben und zeigt die Robustheit des vorliegenden Effekts (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,55; 0,77]; $p < 0,001$).</p> <p>Zusätzlich können statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib hinsichtlich der Morbidität festgestellt werden. Hier ist eine klinisch relevante Verbesserung der Krankheitssymptomatik zu erkennen. Darüber hinaus konnte eine deutliche Verzögerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod erreicht werden, was für die Patientinnen einen großen Vorteil hinsichtlich des Auftretens von körperlichen und psychosozialen Belastungen bedeutet. Für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde bezogen auf das Körperbild ein klinisch relevanter Vorteil für die Behandlung mit Pembrolizumab + Lenvatinib nachgewiesen. Das beobachtete Sicherheitsprofil zeigt Nachteile für die Kombinationstherapie; insgesamt stimmt das in der Studie KEYNOTE 775 beobachtete Sicherheitsprofil mit dem etablierten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab, Lenvatinib und der Kombinationstherapie der beiden überein; es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.</p> <p>Mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib steht Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nach vorheriger Platin-basierter Therapie eine sehr wirksame Therapieoption zur Verfügung. Es handelt sich um eine nachhaltige und gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens nach Kapitel 5 § 5 Absatz (Abs.) 7 Satz 1 VerfO des G-BA.</p>	
<p>Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen liegt für das gesamte Anwendungsgebiet von Pembrolizumab vor</p> <p>Das IQWiG sieht einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen nur 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 weiterhin einen Zusatznutzen für das gesamte Anwendungsgebiet von Pembrolizumab. Dies wird wie folgt begründet:</p> <p>Hinweise aus der Niederschrift bezüglich der Wahl und Begründung der zVT</p> <p>In der G-BA Beratung vom 30.10.2020 wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zVT bestimmt (2). Für die Umsetzung dieser Therapie nach ärztlicher Maßgabe sollte der Vergleich gemäß G-BA mehrere der genannten Behandlungsoptionen umfassen. Die Wahl der verwendeten Komparatoren sei im Dossier für die Nutzenbewertung zu begründen. In Anbetracht der Anzahl der zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe erscheine ein Single-Komparator-Vergleich laut G-BA nicht</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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zielführend. Sollte demnach nur ein Single-Komparator-Vergleich durchgeführt werden, wäre dieses Vorgehen gesondert zu begründen.</p> <p>Multi-Komparator-Vergleich</p> <p>Im Rahmen der 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>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 (3). Es handelt sich dabei um die Therapien mit der besten Evidenz, in einer Reihe von Behandlungsoptionen, deren Evidenzlage sehr eingeschränkt</p>	<p>Versorgungsrealität, wird vom G-BA der Vergleich mit Doxorubicin oder Paclitaxel im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe für die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib 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 Prüfarztin bzw. vom Prüfarzt eine</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 konnte.</p> <p>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 (4).</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>Therapie mit Doxorubicin ausgewählt wurde. Darüber hinaus legte der pharmazeutische Unternehmer im Anhang des Dossiers unter Berücksichtigung der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie 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.</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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(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)
S. 28	<p>Beobachtungs- und Behandlungsdauer der Patientinnen mit der Therapie nach Maßgabe des Arztes der Studie KEYNOTE 775</p> <p>Das IQWiG merkt an: „Für die medianen Beobachtungsdauern der Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen liegen keine Angaben für die Gesamtpopulation vor.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die kurzfristige Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA mit der Veröffentlichung des Beschlusses von Dostarlimab am 02. Dezember 2021 führte zu einer Änderung der bewertungsrelevanten Population. Die Daten zu Beobachtungs- und Behandlungsdauern werden hier mit der schriftlichen Stellungnahme für die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 775 nachgereicht:</p> <p>Die mediane Behandlungsdauer zum aktuellen Datenschnitt vom 26. Oktober 2020 betrug 7,6 Monate im Interventionsarm Pembrolizumab + Lenvatinib und 3,4 Monate im Kontrollarm Therapie nach Maßgabe des Arztes (Doxorubicin oder Paclitaxel).</p>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>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.</p>

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben betrug 11,9 Monate im Interventionsarm und 9,7 Monate im Kontrollarm.</p> <p>Die mediane Beobachtungsdauer der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität betrug für den EORTC QLQ-C30 sowie die EQ-5D VAS 8,3 Monate im Interventionsarm und 3,9 Monate im Kontrollarm. Für den EORTC QLQ-EN24 lag die mediane Beobachtungsdauer bei 8,1 Monaten im Interventionsarm und bei 3,9 Monaten im Kontrollarm.</p> <p>Die mediane Beobachtungsdauer war mit 8,5 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen gesamt und mit 10,2 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Interventionsarm Pembrolizumab + Lenvatinib länger im Vergleich zum Kontrollarm Therapie nach Maßgabe des Arztes (Doxorubicin oder Paclitaxel) mit 4,4 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 6,9 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.</p>	
S. 30	<p>Endpunkt „Zeit bis zu ersten Folgetherapie oder Tod“</p> <p>Das IQWiG merkt an: <i>„Insgesamt stehen die in der Studie KEYNOTE 775 / 309 eingesetzten Folgetherapien im Einklang mit den in den Leitlinien dargestellten Therapieoptionen.“</i></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>In der Nutzenbewertung des IQWiG wird der Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod“ nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, obwohl laut IQWiG die Folgetherapien im Einklang mit den in der LL dargestellten Therapieoptionen sind und keine methodische Kritik hinsichtlich des Endpunktes „Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod“ durch das IQWiG geäußert wird.</p> <p>Die Patientenrelevanz des Endpunktes „Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod“ sollte vom IQWiG mindestens diskutiert werden.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Aus Sicht von MSD ist der Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod“ in der Nutzenbewertung von Pembrolizumab aus folgenden Gründen zu berücksichtigen:</p> <p>Eine Folgetherapie wird nur dann eingeleitet, wenn sich der Gesundheitszustand der Patientinnen verschlechtert. Bei einem Großteil der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, die einen Fortschritt des Tumorwachstums aufweisen, besteht eine klinische Symptomatik (5). Daher ist die „Zeit bis zur Folgetherapie oder Tod“ ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit einer Therapie. Das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie bedeutet für</p>	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen und ist damit in hohem Maße patientenrelevant.</p> <p>Im Olaparib Verfahren vom September 2015 stellt der G-BA fest: „Der TFST kann als patientenrelevanter Endpunkt gewertet werden, weil der Beginn einer Folgetherapie für die betroffenen Patientinnen von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz ist. Auch in der Versorgungspraxis werden Entscheidungen über den Beginn einer Folgetherapie von Patientin und Arzt gemeinsam getroffen“ (6).</p> <p>Auch in der kürzlich stattgefundenen mündlichen Anhörung zu Pembrolizumab in der Indikation Mammakarzinom sprachen sich die medizinischen Fachgesellschaften für die Patientenrelevanz des Endpunkts aus: „(...) dass (...) die Zeit bis zur Chemotherapie durchaus patientenrelevant ist, weil die Patientin mit jedem Progress und mit jeder neuen Therapielinie in der Regel eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder des Gesundheitszustands erfährt.“ (7)</p>	

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)
S. 50	<p>Einordnung patientenberichteter Symptome als nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome</p> <p>Das IQWiG merkt an: „Für die nachfolgenden Endpunkte geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.</p> <p><i>Es liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie für die Endpunkte Dyspnoe, Diarrhö, Lymphödem, Kribbel-/Taubheitsgefühl, Haarausfall und Geschmacksveränderung, erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 bzw. dem EORTC QLQ-EN24, vor. Daher werden diese Endpunkte der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Der pU legt keine Einschätzung hinsichtlich des Schweregrads dieser Endpunkte vor.“</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Bei den Symptomen, erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 bzw. EORTC QLQ-EN24, handelt es sich um schwerwiegende Symptome.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Instrumente zur Erfassung patientenberichteter Endpunkte der Kategorien Morbidität (patientenberichtete Symptome) und Lebensqualität fokussieren allein auf das, was der Patient erlebt</p>	<p>Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung sowie urologische Symptome zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. 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.</p> <p>Für die Endpunkte Appetitverlust sowie muskulärer Schmerz zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. 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.</p> <p>Für die Endpunkte Dyspnoe, Lymphödem, Kribbel-/Taubheitsgefühl, Geschmacksveränderung sowie Haarausfall zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD lag vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert.</p>

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und fühlt. Beim EORTC QLQ-C30 bzw. EORTC QLQ-EN24 handelt es sich um einen gemeinsam mit Patienten nach einem standardisierten Verfahren international und multizentrisch entwickelten spezifischen Fragebogen für Patienten mit Krebserkrankung bzw. spezifisch Endometriumkarzinom. Bei der Entwicklung wurden Betroffene von Beginn an miteinbezogen. Ein Symptom, das bei diesem iterativen Prozess der Fragebogenentwicklung in der finalen Version aufgrund seiner nachgewiesenen Patientenrelevanz Berücksichtigung findet, ist daher per se als schwerwiegend anzusehen. Ist ein Symptom nicht schwerwiegend, so schafft es das Symptom auch nicht auf die Liste der für diese Erkrankung relevanten Symptome und wird nicht abgefragt. Eine weitergehende Kategorisierung des Schweregrades gemäß einer Einteilung, in der das, was der Patient erlebt und fühlt, von Dritten bewertet wird, erscheint nicht sinnvoll.</p> <p>Zusammenfassend sollten die oben genannten Symptome als schwerwiegende Symptome eingestuft werden.</p>	<p>Für den Endpunkt Diarrhö lag sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib 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.</p> <p>Für den Endpunkt Sexuelle/vaginale Probleme lagen keine verwertbaren Daten vor, da nur 18,4 % der Patientinnen in die Auswertung eingingen.</p> <p>Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.</p> <p>Zusammenfassend bestehen unter der Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib 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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib vor.</p>

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)
S. 65	<p>Ableitung der Patientenzahlen</p> <p>Das IQWiG merkt an: „<i>Es ist unklar, weshalb der pU davon ausgeht, dass 100 % der Patientinnen aus den Schritten 2a und 2b2 eine platinbasierte Therapie erhalten haben.</i>“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>MSD hat hierzu Zahlen aus vorangegangenen Verfahren in der Nutzenbewertung aufgegriffen und zusätzlich nochmals eigene Recherchen zum Anteil der Platin-basierten Vortherapie durchgeführt.</p> <p>Hier wurden in der Vergangenheit Zahlen von Parker et al 2020 zitiert, wonach auf den Anteil der Patientinnen, die im fortgeschrittenen Stadium eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten, bei ca. 91% liegt (8). Diese Zahlen waren gemäß IQWiG aufgrund niedriger Rücklaufquoten und der Unklarheit, ob hier auch andere als Platin-basierte Therapien enthalten waren, als mit einer Unsicherheit behaftet angesehen, wurden letztlich im Verfahren von Dostarlimab aber dennoch berücksichtigt.</p> <p>Da das IQWiG bislang für die Untergrenze der Schätzung der Anzahl der Patientinnen die Zahlen von EISA in Höhe von 1.130 herangezogen hat, bleibt die Untergrenze unverändert im Vergleich</p>	<p>Vor dem Hintergrund, dass sowohl die im Dossier als auch die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung 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 Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab ableiten lässt. Es ist zu berücksichtigen, dass auch für diese Spanne von Unsicherheit auszugehen ist.</p>

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zur IQWiG-Nutzenbewertung, während die Obergrenze nun 4.614 Patientinnen beträgt.</p> <p><u>Weitere Ausführungen:</u></p> <p>Der Anteil von Patientinnen, die für eine kurative Therapie nicht mehr in Frage kommen ist für MSD nach wie vor nicht abschätzbar.</p> <p>Werden die oben aufgeführten Anteilswerte für die Platin-basierte Vortherapie auf die Obergrenze der Patientenzahlen des IQWiG angesetzt, so ergibt sich eine neue Obergrenze in Höhe von 4.614 Patientinnen (9). Mit Blick auf die Kritik des IQWiG scheint es für MSD sachgerecht, diese Zahl als neue Obergrenze anzusetzen.</p>	
	<p>Nachreichung der Subgruppenanalysen für die Gesamtpopulation (aus der Diskussion der mündlichen Anhörung)</p> <p>Im Rahmen der IQWiG Nutzenbewertung werden die Subgruppen Alter und Histologie als relevant für das vorliegende Anwendungsgebiet genannt. Entsprechend dieser Empfehlung</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden für alle patientenrelevanten Endpunkte und alle relevanten SOC / PT die Ergebnisse zu Subgruppen nachgereicht.</p> <p>Die Übersichten der Interaktionstests sowie die Ergebnisse der Subgruppenanalysen befinden sich im Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. des vorliegenden Dokuments.</p> <p>In der Gesamtschau der Subgruppenanalysen liegen in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen zwar positive Interaktionstests vor, eine erkennbare Tendenz ist jedoch nicht zu beobachten. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird daher nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten, entgegengesetzten Effekte innerhalb der Subgruppen über die verschiedenen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte hinweg.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dostarlimab (Endometriumkarzinom, nach vorheriger Platinbasierter Therapie). 2021 09.05.2022. Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/708/#beschluesse>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-236. Stand: 30. Oktober 2020.
3. 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.
4. 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. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e V, Deutschen Krebsgesellschaft e V, und Deutschen K. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom. Version 1. . 2018.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Olaparib. 2015 09.05.2022. Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/173/#nutzenbewertung>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss hier: Pembrolizumab (D-752). 2022 09.05.2022. Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/757/#stellungennahmen>.
8. Parker JE, Miller DS, Lee J, Carlson M, Lococo S, Lea JS. Current practice patterns in nodal evaluation and adjuvant treatment of advanced stage endometrioid endometrial cancer: An SGO survey. Gynecol Oncol Rep. 2020;34:100620.
9. MSD.Sharp, Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Zielpopulation, Update Stellungnahme. . 2022.

5.2 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO e.V.)*

Datum	10. Mai 2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda®)
Stellungnahme von	DGGG, DGHO, NOGGO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Keytruda®) in Kombination mit Lenvatinib (Kisplyx®) ist das zweite Verfahren zu neuen Arzneimitteln beim Endometriumkarzinom. Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib 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> <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. 				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	-																								

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

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 Pembrolizumab + Lenvatinib versus Chemotherapie (Doxorubicin oder Paclitaxel). • Pembrolizumab / Lenvatinib 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 Pembrolizumab / Lenvatinib den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Pembrolizumab + Lenvatinib 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, NOGGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlungsstandards in der Erstlinie des rezidierten 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 Pembrolizumab + Lenvatinib 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>Pembrolizumab + Lenvatinib</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>Pembrolizumab + Lenvatinib</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>								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	Pembrolizumab + Lenvatinib	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	Pembrolizumab + Lenvatinib	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 26. 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	Pembrolizumab + Lenvatinib	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	Pembrolizumab + Lenvatinib	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>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>																																

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

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 Pembrolizumab / Lenvatinib</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, NOGGO

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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib 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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. Diese Verlängerung der Überlebenszeit durch die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

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 Pembrolizumab / Lenvatinib 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, NOGGO

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 Pembrolizumab / Lenvatinib 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 Pembrolizumab / Lenvatinib versus 72,7% im Doxorubicin-Arm. Häufigste Nebenwirkungen aller Schweregrade unter Pembrolizumab / Lenvatinib 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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib vermehrt auftretenden spezifischen schweren UE ist das palmar-plantare Erythrodyssästhesiesyndrom (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.</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

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>Auch laut Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im Stellungnahmeverfahren zur vorliegenden Nutzenbewertung wurde auf die unter Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib 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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse lagen im Detail überwiegend Nachteile von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib vor.</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

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. 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 Pembrolizumab / Lenvatinib 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> <p>ESMO-MCBS v1.1 Pembrolizumab / Lenvatinib: 4</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

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>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 Pembrolizumab + Lenvatinib 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 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</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib 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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. 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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib 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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

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>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 Pembrolizumab / Lenvatinib 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 Pembrolizumab / Lenvatinib 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>Die Kombination Pembrolizumab + Lenvatinib 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>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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib 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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib.</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>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

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>Im Ergebnis wird für Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib 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. 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</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

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>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</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

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 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 SGSG012/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)

5.3 Stellungnahme Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	06. Mai 2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab / Keytruda
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 19. April 2022 wurde auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) die vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab (Keytruda®), der in Kombination mit Lenvatinib zur „<i>Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt</i>“ zugelassen ist, veröffentlicht.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) leitet in seinem Nutzendossier auf Basis der randomisierten kontrollierten Studie KEYNOTE 775, in der die Kombination aus Pembrolizumab und Lenvatinib mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie verglichen wurde, einen „Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen“ ab. Für Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die während oder nach platinhaltiger Therapie einen Fortschritt der Erkrankung gezeigt haben, stehen bislang nur eingeschränkt Therapieoptionen zur Verfügung und die einzige zugelassene Chemotherapie im Anwendungsgebiet, die kein Platinsalz darstellt, ist Doxorubicin.</p> <p>Durch die erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer zugunsten einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im Vergleich zur Therapie mit Doxorubicin nach ärztlicher Maßgabe konnte eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erreicht werden. Das beobachtete Sicherheitsprofil ist in der Gesamtschau mit den bekannten Sicherheitsprofilen der jeweiligen Monotherapien sowie der Kombinationstherapie vergleichbar und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.</p> <p>Das IQWiG erkennt in seiner Nutzenbewertung den erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Gesamtüberleben an, sieht jedoch negative Effekte insbesondere der Kategorie schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen, darunter Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von beträchtlichem Ausmaß für den Endpunkt SUEs und mehrere spezifische UEs sowie Hinweise auf einen höheren Schaden von erheblichem Ausmaß für die Endpunkte immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs und Hypertonie. Zusammenfassend sieht das IQWiG einen „Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen“ von Pembrolizumab in Kombination von Lenvatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>	
<p><u>Stellungnahme Sanofi:</u></p> <p>Aus Sicht von Sanofi ist die Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Kombination von Pembrolizumab und Lenvatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht angemessen. Obwohl das IQWiG einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Gesamtüberleben, also den härtesten und in der Onkologie mit am wichtigsten patientenrelevanten Endpunkt, anerkennt, stuft es aufgrund negativer Effekte in der Nutzenkategorie Nebenwirkungen das Ausmaß des Zusatznutzens herab.</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. 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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib 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</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Gesamtschau zeigt sich in der Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib und Doxorubicin. Unter einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib treten schwere unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu einer Therapie mit Doxorubicin signifikant seltener auf. Dagegen zeigt sich eine erhöhte Abbruchrate unter der Kombinationstherapie im Vergleich zum Kontrollarm, die allerdings aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume in den Studienarmen vorsichtig zu interpretieren ist. Zudem treten spezifische immunvermittelte Nebenwirkungen unter Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib naturgemäß häufiger auf als mit Doxorubicin. Demgegenüber gibt es jedoch in der Endpunktkategorie schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems einen Hinweis auf einen geringeren Schaden von Pembrolizumab und Lenvatinib von erheblichem Ausmaß. Insgesamt stimmt das in der Studie KEYNOTE 775 beobachtete Sicherheitsprofil mit dem etablierten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab, Lenvatinib und der Kombinationstherapie der beiden überein.</p> <p>Aufgrund der erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens und positiven Effekten auf die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei gleichzeitig uneinheitlicher Effektrichtung in der Nutzenkategorie Nebenwirkungen mit durchaus positiven Effekten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im Vergleich zu Doxorubicin, ist eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens aus Sicht von Sanofi nicht angemessen.</p>	<p>Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib 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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib 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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib.</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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland 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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme Eisai GmbH

Datum	09.05.2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab/Keytruda® Verfahrensnummer: 2021-12-15-D-759
Stellungnahme von	Eisai GmbH Edmund-Rumpler-Straße 3 60549 Frankfurt am Main

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Onkologika in verschiedenen Indikationen; dazu zählt auch der Tyrosinkinase-Inhibitor Lenvima® (Wirkstoff Lenvatinib).</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Lenvima® umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none">• „Lenvima® ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.“ (Eisai GmbH 2021)• „Lenvima® ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben.“ (Eisai GmbH 2021)• „Lenvima® ist indiziert 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.“ (Eisai GmbH 2021)	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Anwendungsgebiet von Keytruda® lautet:</p> <p>„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 kommt, angezeigt.“ (MSD Sharp & Dohme GmbH 2022)</p> <p>Als Hersteller des Kombinationspräparats sind wir unmittelbar von der Nutzenbewertung von Pembrolizumab/Keytruda® im Anwendungsgebiet fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinoms betroffen und somit stellungnahmeberechtigt.</p>	
<p>Anmerkung:</p> <p>Im Kapitel 3.1.3 ab Seite 61 ff. seines Berichtes Nr. 1332 stellt das IQWiG die von MSD in seinem Nutzendossier dargestellte Herleitung der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation dar und trifft im Anschluss hieran seine Beurteilung zu Ableitung und Anzahl der ermittelten Patientenzahlen. Das IQWiG kommt schlussfolgernd zu der Bewertung, dass die Berechnungen von MSD rechnerisch weitgehend nachvollziehbar, jedoch aufgrund methodischer Mängel mit Unsicherheiten behaftet ist. In Zusammenschau mit der im Nutzendossier von Eisai für Lenvatinib im parallelen Verfahren ermittelten Patientenzahlen sowie in Analogie zum Nutzenbewertungsverfahren zu Dostarlimab im Anwendungsgebiet des Endometriumkarzinoms gibt das IQWiG eine mit Unsicherheit behaftete</p>	<p>Vor dem Hintergrund, dass sowohl die im Dossier als auch die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung 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 Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab ableiten lässt. Es ist zu berücksichtigen, dass auch für diese Spanne von Unsicherheit auszugehen ist.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Spanne der GKV-Zielpopulation von 1.130 bis 5.071 Patientinnen an, wodurch sowohl die von Eisai im parallelen Verfahren zu Lenvatinib als auch die Patientenzahlen von MSD umfasst werden.</p> <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 von Eisai im Modul 3C, Abschnitt 3.2 des Nutzendossiers zu Lenvatinib im parallelen Nutzenbewertungsverfahren 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 die im Rahmen der 5-Jahresprävalenz umfassten Patientinnen bereits eine Therapie, weshalb sie für weitere Behandlungen zum Teil nicht mehr in Frage kommen.</p> <p>Darüber hinaus weist das IQWiG im Rahmen seiner Bewertung des Vorgehens des pU zu Schritt 2a darauf hin, dass die Anwendung der Anteilswerte zu den Stadien auf prävalente Patientinnen zu einer Unsicherheit führt, da sich diese hauptsächlich auf inzidente</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientinnen beziehen (IQWiG 2022b). Eine Herleitung auf Basis prävalenter EC-Fälle erscheint deshalb ebenfalls nicht zielführend.</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>	

(

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. Eisai GmbH 2021. *Fachinformation Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln: Stand November 2021*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 03.05.2022.
2. MSD Sharp & Dohme GmbH 2022. *Fachinformation Keytruda® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand April 2022*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 09.05.2022.

5.5 Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	10. Mai 2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab / Keytruda 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	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

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 Pembrolizumab (Handelsname: Keytruda) in Kombination mit Lenvatinib 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 Pembrolizumab 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>	

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

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. 1332 Pembrolizumab (Endometriumkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V2021 06.05.2022. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5425/2021-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab-D-759.pdf.

5.6 Stellungnahme vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	10. Mai 2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch

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 Pembrolizumab (Keytruda) von MSD Sharp & Dohme GmbH veröffentlicht.</p> <p>Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib ist 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 laut IQWiG ein Zusatznutzen 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 Pembrolizumab 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 Pembrolizumab 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: Pembrolizumab

Sitzung 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 GlaxoSmithKline Frau Wacker und Herr Diessel, für AstraZeneca Frau Tobaben und Frau Bassy, für Sanofi-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 KEYNOTE 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 Eheberg 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 konfirmatorischen 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 Paclitaxel 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, obgleich 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 OLU-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 Interventionsarm 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 dosisdicht 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-Patientinnen 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 Platinvortherapie 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 Monocheckpointinhibitoren 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 lebhafte 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. Nachgereichte Unterlagen nach der mündlichen Anhörung von MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	10. Mai 2022 (Update: 25. Mai 2022)
Stellungnahme zu	Pembrolizumab/KEYTRUDA
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Anhang Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS)

Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 775 für den Endpunkt Gesamtüberleben

KEYNOTE 775 ^a	P-Values of Treatment by Subgroup Interaction Test ^b	
	Age Group (< 65 vs. ≥ 65)	Histology (Endometrioid vs. Non-endometrioid)
Mortality		
Overall Survival	0.749	0.542

a: Database Cutoff Date: 26OCT2020

b: Based on unstratified Cox regression model with treatment, subgroup as covariates and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term) for all subgroups with the exception of MMR status which utilized the Cox regression model stratified by MMR status, ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation, with treatment, subgroup as covariates and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p-Wert für Interaktionstests ≥ 0.05 für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT (KEYNOTE 775) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib		TPC ^b		Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b		p-Value for Interaction Test ^e
	Participants with Event n (%) N ^c	Median Time ^d in months [95 %-CI]	Participants with Event n (%) N ^c	Median Time ^d in months [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Age Group							
< 65	206 89 (43.2)	19.98 [14.85; -]	204 116 (56.9)	11.34 [10.32; 14.00]	0.61 < 0.001 [0.46; 0.80]		0.749
≥ 65	205 99 (48.3)	17.22 [13.37; 19.88]	212 129 (60.8)	11.99 [9.76; 13.01]	0.62 < 0.001 [0.48; 0.81]		
Histology							
Endometrioid	243 95 (39.1)	Not reached [18.23; -]	254 127 (50.0)	13.40 [11.86; 16.13]	0.65 0.001 [0.49; 0.84]		0.542
Non-endometrioid	168 93 (55.4)	13.70 [11.17; 17.97]	162 118 (72.8)	9.33 [7.79; 10.68]	0.55 < 0.001 [0.42; 0.72]		

a: Database Cutoff Date: 26OCT2020
b: Treatment of physician's choice of doxorubicin or paclitaxel
c: Number of participants: intention-to-treat population
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate
f: Two-sided p-value (Wald test)
g: Based on unstratified Cox regression model with treatment, subgroup as covariates and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)
CI: Confidence Interval; TPC: Treatment of Physician's Choice

Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 775 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

KEYNOTE 775 ^a	P-Values of Treatment by Subgroup Interaction Test ^b	
	Age Group (< 65 vs. ≥ 65)	Histology (Endometrioid vs. Non-endometrioid)
Morbidity		
Time to Subsequent Therapy or Death	0.098	0.392
a: Database Cutoff Date: 26OCT2020		
b: Based on unstratified Cox regression model with treatment, subgroup as covariates and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term) for all subgroups with the exception of MMR status which utilized the Cox regression model stratified by MMR status, ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation, with treatment, subgroup as covariates and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)		

Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p-Wert für Interaktionstests ≥ 0.05 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT (KEYNOTE 775) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib			TPC ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b		p-Value for Interaction Test ^g
	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in months [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in months [95 %-CI]	N ^c	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	p-Value ^{e,f}	
Age Group									
< 65	206 122 (59.2)	11.14 [9.43; 14.42]	204	173 (84.8)	5.82 [4.67; 6.37]	204	0.38 [0.30; 0.49]	< 0.001	0.098
≥ 65	205 133 (64.9)	10.45 [8.58; 12.06]	212	178 (84.0)	6.08 [5.19; 6.74]	212	0.49 [0.39; 0.61]	< 0.001	
Histology									
Endometrioid	243 131 (53.9)	12.88 [10.61; 16.89]	254	207 (81.5)	6.51 [6.08; 7.06]	254	0.40 [0.32; 0.50]	< 0.001	0.392
Non-endometrioid	168 124 (73.8)	9.04 [7.85; 10.25]	162	144 (88.9)	4.83 [4.24; 5.45]	162	0.45 [0.35; 0.58]	< 0.001	
a: Database Cutoff Date: 26OCT2020									
b: Treatment of physician's choice of doxorubicin or paclitaxel									
c: Number of participants: intention-to-treat population									
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data									
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate									
f: Two-sided p-value (Wald test)									
g: Based on unstratified Cox regression model with treatment, subgroup as covariates and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)									
CI: Confidence Interval; TPC: Treatment of Physician's Choice									

Subgruppenanalysen für die PRO Endpunkte

Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 775 für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

KEYNOTE 775 ^a	P-Values of Treatment by Subgroup Interaction Test ^b	
	Age Group (< 65 vs. ≥ 65)	Histology (Endometrioid vs. Non-endometrioid)
EORTC QLQ-C30 Symptom Scales		
Fatigue	0.368	0.416
Nausea and Vomiting	0.338	0.355
Pain	0.328	0.832
Dyspnea	0.481	0.843
Insomnia	0.299	0.818
Appetite Loss	0.630	0.293
Constipation	0.698	0.356
Diarrhea	0.054	0.139
EORTC QLQ-EN24 Symptom Scales		
Lymphoedema	0.039^c	0.311
Urological Symptoms	0.263	0.945
Gastrointestinal symptoms	0.902	0.574
Poor Body Image	0.527	0.078
Sexual/Vaginal Problems	0.168	0.241
Pain in Back and Pelvis	0.341	0.982
Tingling/Numbness	0.134	0.374
Muscular Pain	0.174	0.527
Hair Loss	0.002^c	0.020^c
Taste Change	0.114	0.693
EQ-5D		
EQ-5D VAS Score	0.758	0.876
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: MMRM of change from baseline with treatment, subgroup, time and baseline endpoint score as covariates and treatment-by-subgroup interaction. For MMR status stratification factors MMR status, ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>c: p-value of interaction smaller than 0.05</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analog Scale</p>		

Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p-Wert für Interaktionstests < 0.05 für den Endpunkt Krankheitssymptomatik aus RCT (KEYNOTE 775) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

KEYNOTE 775 ^a					Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b		p-Value for Interaction Test ^h
EORTC QLQ-EN24 Lymphoedema	N ^c	N ^d	Mean at Baseline (SD) ^e	Mean Change from Baseline (SE) ^f	Mean Difference ^g [95 %-CI]	Standardized Mean Difference ^g [95 %-CI]	
Age Group							
< 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	163	151	19.8 (28.89)	2.78 (1.40)	-3.92	-	0.039
TPC ^b	158	144	16.9 (22.47)	6.70 (1.58)	[-8.05; 0.22]		
≥ 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	169	157	15.2 (23.60)	-0.43 (1.31)	-9.37	-0.43	
TPC ^b	161	153	16.4 (25.43)	8.94 (1.45)	[-13.19; -5.54]	[-0.61; -0.26]	
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: full-analysis-set population</p> <p>d: Number of participants with data available for analysis</p> <p>e: Mean and SD at baseline are calculated based on number of participants with data available for analysis</p> <p>f: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>g: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if confidence interval for mean difference does not include zero</p> <p>h: MMRM of change from baseline with treatment, subgroup, time and baseline endpoint score as covariates and treatment-by-subgroup interaction. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>CI: Confidence Interval; EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; MMRM: Mixed-effect Model Repeated Measures; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>							

KEYNOTE 775 ^a					Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b		p-Value for Interaction Test ^h
EORTC QLQ-EN24 Hair Loss	N ^c	N ^d	Mean at Baseline (SD) ^e	Mean Change from Baseline (SE) ^f	Mean Difference [95 %-CI]	Standardized Mean Difference ^g [95 %-CI]	
Age Group							
< 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	163	151	15.0 (30.96)	-3.46 (1.78)	-52.40	-1.84	0.002
TPC ^b	158	144	18.8 (34.98)	48.94 (2.00)	[-57.66; -47.15]	[-2.02; -1.65]	
≥ 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	169	157	15.7 (33.24)	-5.47 (1.59)	-63.49	-2.37	0.020
TPC ^b	161	153	15.9 (34.43)	58.02 (1.79)	[-68.18; -58.80]	[-2.55; -2.20]	
Histology							
Endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	192	179	15.6 (31.66)	-3.89 (1.63)	-54.93	-1.90	0.020
TPC ^b	205	194	17.4 (34.31)	51.04 (1.72)	[-59.58; -50.28]	[-2.06; -1.74]	
Non-endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	140	129	15.0 (32.80)	-5.06 (1.72)	-63.43	-2.48	0.020
TPC ^b	114	103	17.2 (35.51)	58.37 (2.14)	[-68.80; -58.06]	[-2.69; -2.27]	
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: full-analysis-set population</p> <p>d: Number of participants with data available for analysis</p> <p>e: Mean and SD at baseline are calculated based on number of participants with data available for analysis</p> <p>f: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>g: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if confidence interval for mean difference does not include zero</p> <p>h: MMRM of change from baseline with treatment, subgroup, time and baseline endpoint score as covariates and treatment-by-subgroup interaction. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>CI: Confidence Interval; EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>							

Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p-Wert für Interaktionstests ≥ 0.05 für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand aus RCT (KEYNOTE 775) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

KEYNOTE 775 ^a					Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b		p-Value for Interaction Test ^h
EORTC QLQ-C30 Fatigue	N ^c	N ^d	Mean at Baseline (SD) ^e	Mean Change from Baseline (SE) ^f	Mean Difference ^g [95 %-CI]	Standardized Mean Difference ^g [95 %-CI]	
Age Group							
< 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	199	190	34.2 (24.05)	5.65 (1.16)	-3.76	-0.18	0.368
TPC ^b	183	175	33.1 (25.30)	9.41 (1.33)	[-7.21; -0.32]	[-0.34; -0.02]	
≥ 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	189	180	27.8 (20.36)	12.12 (1.15)	-1.57	-	
TPC ^b	181	175	35.1 (25.85)	13.70 (1.30)	[-4.98; 1.83]		
Histology							
Endometrioid							0.416
Pembrolizumab + Lenvatinib	228	217	32.2 (23.01)	7.64 (1.10)	-3.80	-0.18	
TPC ^b	228	221	36.0 (26.81)	11.43 (1.20)	[-6.98; -0.61]	[-0.33; -0.03]	
Non-endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	160	153	29.6 (21.82)	10.27 (1.20)	-1.50	-	
TPC ^b	136	129	30.7 (22.97)	11.76 (1.48)	[-5.21; 2.22]		
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: full-analysis-set population</p> <p>d: Number of participants with data available for analysis</p> <p>e: Mean and SD at baseline are calculated based on number of participants with data available for analysis</p> <p>f: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>g: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if confidence interval for mean difference does not include zero</p> <p>h: MMRM of change from baseline with treatment, subgroup, time and baseline endpoint score as covariates and treatment-by-subgroup interaction. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>CI: Confidence Interval; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>							

KEYNOTE 775 ^a					Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b		p-Value for Interaction Test ^h
EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting	N ^c	N ^d	Mean at Baseline (SD) ^e	Mean Change from Baseline (SE) ^f	Mean Difference ^g [95 %-CI]	Standardized Mean Difference ^g [95 %-CI]	
Age Group							
< 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	199	190	10.8 (21.39)	4.26 (1.05)	-3.34	-0.17	0.338
TPC ^b	183	175	10.4 (19.62)	7.60 (1.21)	[-6.47; -0.21]	[-0.33; -0.01]	
≥ 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	189	180	6.5 (11.60)	6.54 (0.90)	-1.48	-	
TPC ^b	181	175	8.2 (17.03)	8.01 (1.04)	[-4.17; 1.22]		
Histology							
Endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	228	217	8.4 (17.80)	5.07 (0.93)	-3.11	-0.16	0.355
TPC ^b	228	221	9.7 (19.13)	8.18 (1.01)	[-5.79; -0.43]	[-0.31; -0.02]	
Non-endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	160	153	9.0 (16.99)	5.76 (1.06)	-1.48	-	
TPC ^b	136	129	8.5 (17.07)	7.24 (1.34)	[-4.82; 1.86]		
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: full-analysis-set population</p> <p>d: Number of participants with data available for analysis</p> <p>e: Mean and SD at baseline are calculated based on number of participants with data available for analysis</p> <p>f: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score as covariates. For pMMR subgroup category stratification factors ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>g: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if confidence interval for mean difference does not include zero</p> <p>h: MMRM of change from baseline with treatment, subgroup, time and baseline endpoint score as covariates and treatment-by-subgroup interaction. For MMR status stratification factors MMR status, ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>CI: Confidence Interval; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>							

KEYNOTE 775 ^a					Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b		p-Value for Interaction Test ^h
EORTC QLQ-C30 Pain	N ^c	N ^d	Mean at Baseline (SD) ^e	Mean Change from Baseline (SE) ^f	Mean Difference ^g [95 %-CI]	Standardized Mean Difference ^g [95 %-CI]	
Age Group							
< 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	199	190	33.1 (28.35)	5.60 (1.33)	2.99	-	0.328
TPC ^b	183	175	31.7 (29.83)	2.61 (1.51)	[-0.94; 6.92]		
≥ 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	189	180	24.8 (26.04)	6.49 (1.25)	0.63	-	
TPC ^b	181	175	27.0 (27.14)	5.86 (1.41)	[-3.05; 4.30]		
Histology							
Endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	228	217	30.1 (28.14)	5.46 (1.19)	1.39	-	0.832
TPC ^b	228	221	32.7 (30.44)	4.07 (1.29)	[-2.04; 4.82]		
Non-endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	160	153	27.6 (26.65)	6.75 (1.42)	2.79	-	
TPC ^b	136	129	23.5 (24.08)	3.96 (1.74)	[-1.60; 7.19]		
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: full-analysis-set population</p> <p>d: Number of participants with data available for analysis</p> <p>e: Mean and SD at baseline are calculated based on number of participants with data available for analysis</p> <p>f: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>g: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if confidence interval for mean difference does not include zero</p> <p>h: MMRM of change from baseline with treatment, subgroup, time and baseline endpoint score as covariates and treatment-by-subgroup interaction. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>CI: Confidence Interval; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>							

KEYNOTE 775 ^a					Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b		p-Value for Interaction Test ^h
EORTC QLQ-C30 Dyspnea	N ^c	N ^d	Mean at Baseline (SD) ^e	Mean Change from Baseline (SE) ^f	Mean Difference [95 %-CI]	Standardized Mean Difference ^g [95 %-CI]	
Age Group							
< 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	199	190	17.2 (24.18)	2.03 (1.17)	-6.42	-0.31	0.481
TPC ^b	183	175	16.0 (23.93)	8.45 (1.32)	[-9.85; -2.99]	[-0.47; -0.14]	
≥ 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	189	180	13.9 (21.40)	1.70 (1.07)	-4.77	-0.24	0.843
TPC ^b	181	175	16.8 (23.94)	6.47 (1.21)	[-7.93; -1.60]	[-0.39; -0.08]	
Histology							
Endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	228	217	16.6 (23.16)	1.02 (1.05)	-5.13	-0.25	0.843
TPC ^b	228	221	16.6 (22.84)	6.15 (1.14)	[-8.17; -2.10]	[-0.39; -0.10]	
Non-endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	160	153	14.2 (22.52)	3.37 (1.20)	-6.28	-0.31	0.843
TPC ^b	136	129	16.0 (25.72)	9.66 (1.46)	[-9.97; -2.60]	[-0.49; -0.13]	
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: full-analysis-set population</p> <p>d: Number of participants with data available for analysis</p> <p>e: Mean and SD at baseline are calculated based on number of participants with data available for analysis</p> <p>f: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score as covariates. For pMMR subgroup category stratification factors ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>g: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if confidence interval for mean difference does not include zero</p> <p>h: MMRM of change from baseline with treatment, subgroup, time and baseline endpoint score as covariates and treatment-by-subgroup interaction. For MMR status stratification factors MMR status, ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>CI: Confidence Interval; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>							

KEYNOTE 775 ^a						Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b		p-Value for Interaction Test ^h
EORTC Insomnia	QLQ-C30	N ^c	N ^d	Mean at Baseline (SD) ^e	Mean Change from Baseline (SE) ^f	Mean Difference [95 %-CI]	Standardized Mean Difference ^g [95 %-CI]	
Age Group								
< 65								
Pembrolizumab + Lenvatinib		199	190	25.3 (28.37)	1.77 (1.36)	-1.36	-	0.299
TPC ^b		183	175	27.8 (28.16)	3.13 (1.56)	[-5.42; 2.69]		
≥ 65								
Pembrolizumab + Lenvatinib		189	180	23.7 (26.48)	0.87 (1.36)	-3.74	-	
TPC ^b		181	175	29.0 (28.14)	4.61 (1.52)	[-7.74; 0.26]		
Histology								
Endometrioid								
Pembrolizumab + Lenvatinib		228	217	25.7 (27.45)	0.69 (1.31)	-3.12	-	0.818
TPC ^b		228	221	29.4 (29.21)	3.81 (1.41)	[-6.88; 0.64]		
Non-endometrioid								
Pembrolizumab + Lenvatinib		160	153	22.9 (27.43)	2.28 (1.41)	-1.76	-	
TPC ^b		136	129	26.6 (26.15)	4.04 (1.73)	[-6.12; 2.59]		
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: full-analysis-set population</p> <p>d: Number of participants with data available for analysis</p> <p>e: Mean and SD at baseline are calculated based on number of participants with data available for analysis</p> <p>f: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score as covariates. For pMMR subgroup category stratification factors ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>g: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if confidence interval for mean difference does not include zero</p> <p>h: MMRM of change from baseline with treatment, subgroup, time and baseline endpoint score as covariates and treatment-by-subgroup interaction. For MMR status stratification factors MMR status, ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>CI: Confidence Interval; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>								

KEYNOTE 775 ^a					Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b		p-Value for Interaction Test ^h
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss	N ^c	N ^d	Mean at Baseline (SD) ^e	Mean Change from Baseline (SE) ^f	Mean Difference [95 %-CI]	Standardized Mean Difference ^g [95 %-CI]	
Age Group							
< 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	199	190	21.8 (29.40)	10.55 (1.42)	4.98	0.18	0.630
TPC ^b	183	175	19.8 (28.16)	5.57 (1.67)	[0.70; 9.27]	[0.03; 0.34]	
≥ 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	189	180	19.1 (25.66)	14.18 (1.51)	4.36	-	
TPC ^b	181	175	22.7 (31.16)	9.82 (1.73)	[-0.12; 8.84]		
Histology							
Endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	228	217	20.1 (27.21)	11.93 (1.34)	5.61	0.20	0.293
TPC ^b	228	221	22.5 (30.03)	6.32 (1.49)	[1.71; 9.52]	[0.06; 0.34]	
Non-endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	160	153	20.9 (28.33)	12.77 (1.67)	2.19	-	
TPC ^b	136	129	19.1 (29.10)	10.58 (2.06)	[-2.98; 7.35]		
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: full-analysis-set population</p> <p>d: Number of participants with data available for analysis</p> <p>e: Mean and SD at baseline are calculated based on number of participants with data available for analysis</p> <p>f: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>g: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if confidence interval for mean difference does not include zero</p> <p>h: MMRM of change from baseline with treatment, subgroup, time and baseline endpoint score as covariates and treatment-by-subgroup interaction. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>CI: Confidence Interval; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>							

KEYNOTE 775 ^a					Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b		p-Value for Interaction Test ^h
EORTC QLQ-C30 Constipation	N ^c	N ^d	Mean at Baseline (SD) ^e	Mean Change from Baseline (SE) ^f	Mean Difference [95 %-CI]	Standardized Mean Difference ^g [95 %-CI]	
Age Group							
< 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	199	190	20.7 (26.86)	-0.69 (1.31)	-3.23	-	0.698
TPC ^b	183	175	23.0 (32.30)	2.53 (1.50)	[-7.12; 0.67]		
≥ 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	189	180	22.0 (30.14)	-1.53 (1.29)	-4.47	-0.18	
TPC ^b	181	175	23.0 (29.61)	2.94 (1.46)	[-8.27; -0.66]	[-0.33; -0.03]	
Histology							
Endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	228	217	22.7 (28.42)	-1.73 (1.16)	-2.71	-	0.356
TPC ^b	228	221	23.4 (30.84)	0.98 (1.28)	[-6.08; 0.66]		
Non-endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	160	153	19.4 (28.51)	0.08 (1.51)	-5.94	-0.24	
TPC ^b	136	129	22.5 (31.23)	6.02 (1.81)	[-10.54; -1.34]	[-0.42; -0.05]	
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: full-analysis-set population</p> <p>d: Number of participants with data available for analysis</p> <p>e: Mean and SD at baseline are calculated based on number of participants with data available for analysis</p> <p>f: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score as covariates. For pMMR subgroup category stratification factors ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>g: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if confidence interval for mean difference does not include zero</p> <p>h: MMRM of change from baseline with treatment, subgroup, time and baseline endpoint score as covariates and treatment-by-subgroup interaction. For MMR status stratification factors MMR status, ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>CI: Confidence Interval; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>							

KEYNOTE 775 ^a					Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b		p-Value for Interaction Test ^h
EORTC QLQ-C30 Diarrhea	N ^c	N ^d	Mean at Baseline (SD) ^e	Mean Change from Baseline (SE) ^f	Mean Difference [95 %-CI]	Standardized Mean Difference ^g [95 %-CI]	
Age Group							
< 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	199	190	8.2 (19.30)	11.38 (1.12)	8.53	0.36	0.054
TPC ^b	183	175	6.7 (15.98)	2.85 (1.35)	[5.10; 11.96]	[0.22; 0.51]	
≥ 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	189	180	5.6 (14.31)	10.37 (1.06)	3.13	-	
TPC ^b	181	175	8.2 (18.98)	7.24 (1.27)	[-0.11; 6.37]		
Histology							
Endometrioid							0.139
Pembrolizumab + Lenvatinib	228	217	7.1 (18.18)	10.84 (1.03)	4.59	0.19	
TPC ^b	228	221	7.1 (16.67)	6.25 (1.18)	[1.53; 7.65]	[0.06; 0.32]	
Non-endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	160	153	6.8 (15.47)	10.97 (1.17)	8.06	0.35	
TPC ^b	136	129	8.0 (18.99)	2.91 (1.50)	[4.35; 11.78]	[0.19; 0.52]	
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: full-analysis-set population</p> <p>d: Number of participants with data available for analysis</p> <p>e: Mean and SD at baseline are calculated based on number of participants with data available for analysis</p> <p>f: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>g: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if confidence interval for mean difference does not include zero</p> <p>h: MMRM of change from baseline with treatment, subgroup, time and baseline endpoint score as covariates and treatment-by-subgroup interaction. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>CI: Confidence Interval; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>							

KEYNOTE 775 ^a						Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b		p-Value for Interaction Test ^h
EORTC Lymphoedema	QLQ-EN24	N ^c	N ^d	Mean at Baseline (SD) ^e	Mean Change from Baseline (SE) ^f	Mean Difference ^g [95 %-CI]	Standardized Mean Difference ^g [95 %-CI]	
Histology								
Endometrioid								
Pembrolizumab + Lenvatinib		192	179	18.5 (27.25)	1.35 (1.32)	-7.39	-0.33	0.311
TPC ^b		205	194	18.1 (23.74)	8.74 (1.38)	[-11.13; -3.66]	[-0.49; -0.16]	
Non-endometrioid								
Pembrolizumab + Lenvatinib		140	129	15.9 (25.16)	1.02 (1.36)	-4.75	-0.22	
TPC ^b		114	103	13.9 (24.38)	5.77 (1.70)	[-9.01; -0.48]	[-0.43; -0.02]	
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: full-analysis-set population</p> <p>d: Number of participants with data available for analysis</p> <p>e: Mean and SD at baseline are calculated based on number of participants with data available for analysis</p> <p>f: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score as covariates. For pMMR subgroup category stratification factors ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>g: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if confidence interval for mean difference does not include zero</p> <p>h: MMRM of change from baseline with treatment, subgroup, time and baseline endpoint score as covariates and treatment-by-subgroup interaction. For MMR status stratification factors MMR status, ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>CI: Confidence Interval; EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>								

KEYNOTE 775 ^a					Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b		p-Value for Interaction Test ^h
EORTC QLQ-EN24 Urological Symptoms	N ^c	N ^d	Mean at Baseline (SD) ^e	Mean Change from Baseline (SE) ^f	Mean Difference [95 %-CI]	Standardized Mean Difference ^g [95 %-CI]	
Age Group							
< 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	163	151	13.5 (15.60)	-0.92 (0.90)	-2.25	-	0.263
TPC ^b	158	144	13.7 (16.15)	1.33 (1.00)	[-4.88; 0.38]		
≥ 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	169	157	16.3 (19.91)	-1.42 (0.95)	-4.03	-0.26	
TPC ^b	161	153	18.4 (21.83)	2.61 (1.04)	[-6.79; -1.26]	[-0.44; -0.08]	
Histology							
Endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	192	179	14.8 (16.38)	-1.59 (0.82)	-3.19	-0.22	0.945
TPC ^b	205	194	16.6 (19.18)	1.60 (0.86)	[-5.52; -0.87]	[-0.39; -0.06]	
Non-endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	140	129	15.2 (19.99)	-0.57 (1.09)	-3.38	-0.21	
TPC ^b	114	103	15.3 (19.87)	2.81 (1.32)	[-6.74; -0.03]	[-0.42; -0.00]	
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: full-analysis-set population</p> <p>d: Number of participants with data available for analysis</p> <p>e: Mean and SD at baseline are calculated based on number of participants with data available for analysis</p> <p>f: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score as covariates. For pMMR subgroup category stratification factors ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>g: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if confidence interval for mean difference does not include zero</p> <p>h: MMRM of change from baseline with treatment, subgroup, time and baseline endpoint score as covariates and treatment-by-subgroup interaction. For MMR status stratification factors MMR status, ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>CI: Confidence Interval; EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>							

KEYNOTE 775 ^a						Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b		p-Value for Interaction Test ^h
EORTC QLQ-EN24 Gastrointestinal Symptoms	N ^c	N ^d	Mean at Baseline (SD) ^e	Mean Change from Baseline (SE) ^f	Mean Difference [95 %-CI]	Standardized Mean Difference ^g [95 %-CI]		
Age Group								
< 65								
Pembrolizumab + Lenvatinib	163	151	14.4 (15.40)	2.75 (0.78)	0.51	-	0.902	
TPC ^b	158	144	14.4 (13.60)	2.24 (0.88)	[-1.79; 2.82]			
≥ 65								
Pembrolizumab + Lenvatinib	169	157	11.0 (12.56)	3.21 (0.78)	0.27	-		
TPC ^b	161	153	14.7 (15.62)	2.94 (0.90)	[-2.07; 2.61]			
Histology								
Endometrioid								
Pembrolizumab + Lenvatinib	192	179	13.2 (14.62)	2.75 (0.75)	0.02	-	0.574	
TPC ^b	205	194	15.8 (14.29)	2.73 (0.79)	[-2.12; 2.16]			
Non-endometrioid								
Pembrolizumab + Lenvatinib	140	129	11.9 (13.38)	3.48 (0.82)	1.25	-		
TPC ^b	114	103	12.2 (15.09)	2.23 (1.02)	[-1.30; 3.81]			
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: full-analysis-set population</p> <p>d: Number of participants with data available for analysis</p> <p>e: Mean and SD at baseline are calculated based on number of participants with data available for analysis</p> <p>f: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score as covariates. For pMMR subgroup category stratification factors ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>g: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if confidence interval for mean difference does not include zero</p> <p>h: MMRM of change from baseline with treatment, subgroup, time and baseline endpoint score as covariates and treatment-by-subgroup interaction. For MMR status stratification factors MMR status, ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>CI: Confidence Interval; EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>								

KEYNOTE 775 ^a					Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b		p-Value for Interaction Test ^h
EORTC QLQ-EN24 Poor Body Image	N ^c	N ^d	Mean at Baseline (SD) ^e	Mean Change from Baseline (SE) ^f	Mean Difference ^g [95 %-CI]	Standardized Mean Difference ^g [95 %-CI]	
Age Group							
< 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	163	151	27.8 (31.90)	-0.46 (1.79)	-10.48	-0.40	0.527
TPC ^b	158	144	26.6 (30.04)	10.03 (1.94)	[-15.66; -5.30]	[-0.59; -0.20]	
≥ 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	169	157	17.2 (23.14)	2.50 (1.65)	-12.97	-0.52	0.078
TPC ^b	161	153	23.1 (28.75)	15.48 (1.78)	[-17.73; -8.21]	[-0.71; -0.33]	
Histology							
Endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	192	179	24.6 (28.34)	0.93 (1.56)	-9.42	-0.37	0.078
TPC ^b	205	194	25.9 (31.05)	10.35 (1.59)	[-13.79; -5.05]	[-0.54; -0.20]	
Non-endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	140	129	19.4 (27.93)	1.48 (1.93)	-15.55	-0.60	0.078
TPC ^b	114	103	22.8 (25.99)	17.03 (2.26)	[-21.38; -9.73]	[-0.83; -0.38]	
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: full-analysis-set population</p> <p>d: Number of participants with data available for analysis</p> <p>e: Mean and SD at baseline are calculated based on number of participants with data available for analysis</p> <p>f: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score as covariates. For pMMR subgroup category stratification factors ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>g: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if confidence interval for mean difference does not include zero</p> <p>h: MMRM of change from baseline with treatment, subgroup, time and baseline endpoint score as covariates and treatment-by-subgroup interaction. For MMR status stratification factors MMR status, ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>CI: Confidence Interval; EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>							

KEYNOTE 775 ^a					Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b		p-Value for Interaction Test ^h
EORTC QLQ-EN24 Sexual/Vaginal Problems	N ^c	N ^d	Mean at Baseline (SD) ^e	Mean Change from Baseline (SE) ^f	Mean Difference ^g [95 %-CI]	Standardized Mean Difference ^g [95 %-CI]	
Age Group							
< 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	57	19	33.9 (28.80)	-3.72 (4.21)	-11.81	-	0.168
TPC ^b	31	18	39.5 (30.54)	8.09 (4.69)	[-24.54; 0.93]		
≥ 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	23	9	12.3 (12.96)	4.65 (2.63)	0.49	-	
TPC ^b	27	12	18.5 (21.88)	4.16 (2.46)	[-7.09; 8.07]		
Histology							
Endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	49	14	40.5 (27.43)	-4.24 (4.56)	-11.17	-	0.241
TPC ^b	38	21	34.9 (32.83)	6.93 (4.00)	[-23.56; 1.21]		
Non-endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	31	14	13.5 (18.06)	4.65 (3.18)	-2.45	-	
TPC ^b	20	9	22.2 (14.70)	7.10 (4.69)	[-14.11; 9.20]		
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: full-analysis-set population</p> <p>d: Number of participants with data available for analysis</p> <p>e: Mean and SD at baseline are calculated based on number of participants with data available for analysis</p> <p>f: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score as covariates. For pMMR subgroup category stratification factors ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>g: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if confidence interval for mean difference does not include zero</p> <p>h: MMRM of change from baseline with treatment, subgroup, time and baseline endpoint score as covariates and treatment-by-subgroup interaction. For MMR status stratification factors MMR status, ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>CI: Confidence Interval; EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>							

KEYNOTE 775 ^a					Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b		p-Value for Interaction Test ^h
EORTC QLQ-EN24 Pain in Back and Pelvis	N ^c	N ^d	Mean at Baseline (SD) ^e	Mean Change from Baseline (SE) ^f	Mean Difference [95 %-CI]	Standardized Mean Difference ^g [95 %-CI]	
Age Group							
< 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	163	151	32.7 (29.93)	-1.54 (1.40)	-0.75	-	0.341
TPC ^b	158	144	32.2 (31.88)	-0.79 (1.60)	[-4.92; 3.43]		
≥ 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	169	157	25.9 (29.14)	-1.68 (1.36)	-3.99	-	
TPC ^b	161	153	31.4 (30.64)	2.30 (1.55)	[-8.04; 0.07]		
Histology							
Endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	192	179	29.4 (29.41)	-1.83 (1.30)	-2.52	-	0.982
TPC ^b	205	194	33.3 (31.83)	0.69 (1.39)	[-6.25; 1.21]		
Non-endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	140	129	28.9 (30.16)	-1.23 (1.50)	-1.91	-	
TPC ^b	114	103	28.8 (29.90)	0.68 (1.88)	[-6.61; 2.80]		
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: full-analysis-set population</p> <p>d: Number of participants with data available for analysis</p> <p>e: Mean and SD at baseline are calculated based on number of participants with data available for analysis</p> <p>f: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>g: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if confidence interval for mean difference does not include zero</p> <p>h: MMRM of change from baseline with treatment, subgroup, time and baseline endpoint score as covariates and treatment-by-subgroup interaction. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>CI: Confidence Interval; EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>							

KEYNOTE 775 ^a					Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b		p-Value for Interaction Test ^h
EORTC QLQ-EN24 Tingling/Numbness	N ^c	N ^d	Mean at Baseline (SD) ^e	Mean Change from Baseline (SE) ^f	Mean Difference ^g [95 %-CI]	Standardized Mean Difference ^g [95 %-CI]	
Age Group							
< 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	163	151	31.1 (32.13)	-4.08 (1.55)	-4.63	-0.18	0.134
TPC ^b	158	144	25.0 (27.17)	0.55 (1.75)	[-9.23; -0.04]	[-0.36; -0.00]	
≥ 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	169	157	30.6 (29.23)	-2.91 (1.46)	-9.31	-0.38	
TPC ^b	161	153	29.0 (31.46)	6.40 (1.61)	[-13.58; -5.05]	[-0.55; -0.20]	
Histology							
Endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	192	179	32.4 (31.69)	-5.09 (1.42)	-8.67	-0.34	0.374
TPC ^b	205	194	27.8 (28.86)	3.58 (1.49)	[-12.71; -4.64]	[-0.50; -0.18]	
Non-endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	140	129	28.7 (29.09)	-1.18 (1.62)	-4.69	-	
TPC ^b	114	103	25.6 (30.68)	3.51 (1.98)	[-9.70; 0.31]		
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: full-analysis-set population</p> <p>d: Number of participants with data available for analysis</p> <p>e: Mean and SD at baseline are calculated based on number of participants with data available for analysis</p> <p>f: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score as covariates. For pMMR subgroup category stratification factors ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>g: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if confidence interval for mean difference does not include zero</p> <p>h: MMRM of change from baseline with treatment, subgroup, time and baseline endpoint score as covariates and treatment-by-subgroup interaction. For MMR status stratification factors MMR status, ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>CI: Confidence Interval; EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>							

KEYNOTE 775 ^a						Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b		p-Value for Interaction Test ^h
EORTC QLQ-EN24 Muscular Pain	N ^c	N ^d	Mean at Baseline (SD) ^e	Mean Change from Baseline (SE) ^f	Mean Difference [95 %-CI]	Standardized Mean Difference ^g [95 %-CI]		
Age Group								
< 65								
Pembrolizumab + Lenvatinib	163	151	23.4 (26.89)	12.76 (1.60)	8.87	0.33	0.174	
TPC ^b	158	144	19.0 (27.21)	3.88 (1.81)	[4.12; 13.63]	[0.15; 0.50]		
≥ 65								
Pembrolizumab + Lenvatinib	169	157	22.9 (26.38)	5.58 (1.41)	4.23	0.17	[0.00; 0.33]	
TPC ^b	161	153	24.6 (28.30)	1.36 (1.60)	[0.05; 8.40]	[0.00; 0.33]		
Histology								
Endometrioid								
Pembrolizumab + Lenvatinib	192	179	20.9 (25.22)	10.08 (1.44)	7.24	0.27	0.527	
TPC ^b	205	194	23.5 (29.41)	2.84 (1.52)	[3.13; 11.35]	[0.12; 0.43]		
Non-endometrioid								
Pembrolizumab + Lenvatinib	140	129	26.4 (28.16)	7.52 (1.61)	5.33	0.21	[0.01; 0.40]	
TPC ^b	114	103	18.8 (24.55)	2.18 (2.03)	[0.25; 10.42]	[0.01; 0.40]		
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: full-analysis-set population</p> <p>d: Number of participants with data available for analysis</p> <p>e: Mean and SD at baseline are calculated based on number of participants with data available for analysis</p> <p>f: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score as covariates. For pMMR subgroup category stratification factors ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>g: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if confidence interval for mean difference does not include zero</p> <p>h: MMRM of change from baseline with treatment, subgroup, time and baseline endpoint score as covariates and treatment-by-subgroup interaction. For MMR status stratification factors MMR status, ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>CI: Confidence Interval; EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>								

KEYNOTE 775 ^a					Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b		p-Value for Interaction Test ^h
EORTC QLQ-EN24 Taste Change	N ^c	N ^d	Mean at Baseline (SD) ^e	Mean Change from Baseline (SE) ^f	Mean Difference [95 %-CI]	Standardized Mean Difference ^g [95 %-CI]	
Age Group							
< 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	163	151	12.1 (23.88)	13.77 (1.63)	-6.28	-0.23	0.114
TPC ^b	158	144	15.0 (25.50)	20.05 (1.83)	[-11.08; -1.47]	[-0.41; -0.05]	
≥ 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	169	157	10.8 (22.08)	14.63 (1.79)	-12.76	-0.44	
TPC ^b	161	153	16.1 (27.60)	27.39 (2.01)	[-18.04; -7.48]	[-0.62; -0.26]	
Histology							
Endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	192	179	12.3 (22.85)	13.56 (1.62)	-9.29	-0.33	0.693
TPC ^b	205	194	16.3 (27.41)	22.85 (1.71)	[-13.90; -4.68]	[-0.49; -0.17]	
Non-endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	140	129	10.3 (23.12)	15.13 (1.84)	-10.50	-0.37	
TPC ^b	114	103	14.2 (24.96)	25.63 (2.28)	[-16.23; -4.77]	[-0.58; -0.17]	
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: full-analysis-set population</p> <p>d: Number of participants with data available for analysis</p> <p>e: Mean and SD at baseline are calculated based on number of participants with data available for analysis</p> <p>f: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score as covariates. For pMMR subgroup category stratification factors ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>g: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if confidence interval for mean difference does not include zero</p> <p>h: MMRM of change from baseline with treatment, subgroup, time and baseline endpoint score as covariates and treatment-by-subgroup interaction. For MMR status stratification factors MMR status, ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>CI: Confidence Interval; EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>							

KEYNOTE 775 ^a					Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b		p-Value for Interaction Test ^h
EQ-5D VAS	N ^c	N ^d	Mean at Baseline (SD) ^e	Mean Change from Baseline (SE) ^f	Mean Difference [95 %-CI]	Standardized Mean Difference ^g [95 %-CI]	
Age Group							
< 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	199	192	72.2 (18.05)	-3.14 (0.93)	2.20	-	0.758
TPC ^b	183	176	74.4 (17.81)	-5.34 (1.05)	[-0.54; 4.94]		
≥ 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	189	183	75.3 (18.34)	-6.48 (0.99)	2.70	-	
TPC ^b	181	180	72.7 (19.95)	-9.18 (1.06)	[-0.14; 5.54]		
Histology							
Endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	228	218	72.7 (17.76)	-3.53 (0.91)	2.84	0.17	0.876
TPC ^b	228	224	72.0 (19.05)	-6.37 (0.94)	[0.28; 5.40]	[0.02; 0.32]	
Non-endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	160	157	75.2 (18.84)	-6.49 (1.03)	2.45	-	
TPC ^b	136	132	76.1 (18.47)	-8.94 (1.21)	[-0.65; 5.55]		
a: Database Cutoff Date: 26OCT2020							
b: Treatment of physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel							
c: Number of participants: full-analysis-set population							
d: Number of participants with data available for analysis							
e: Mean and SD at baseline are calculated based on number of participants with data available for analysis							
f: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed							
g: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if confidence interval for mean difference does not include zero							
h: MMRM of change from baseline with treatment, subgroup, time and baseline endpoint score as covariates and treatment-by-subgroup interaction. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed							
CI: Confidence Interval; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analog Scale; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; TPC: Treatment of Physician's Choice							

Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 775 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität

KEYNOTE 775 ^a	P-Values of Treatment by Subgroup Interaction Test ^b	
	Age Group (< 65 vs. ≥ 65)	Histology (Endometrioid vs. Non-endometrioid)
EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL		
Global Health Status/QoL	0.304	0.332
EORTC QLQ-C30 Functional Scales		
Physical Functioning	0.807	0.888
Role Functioning	0.508	0.417
Emotional Functioning	0.871	0.295
Cognitive Functioning	0.532	0.410
Social Functioning	0.603	0.667
EORTC QLQ-EN24 Functional Scales		
Sexual Interest	0.051	0.556
Sexual Activity	0.246	0.587
Sexual Enjoyment	0.783	0.943
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: MMRM of change from baseline with treatment, subgroup, time and baseline endpoint score as covariates and treatment-by-subgroup interaction. For MMR status stratification factors MMR status, ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items;</p>		

Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p-Wert für Interaktionstests ≥ 0.05 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT (KEYNOTE 775) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

KEYNOTE 775 ^a					Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b		p-Value for Interaction Test ^h
EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL	N ^c	N ^d	Mean at Baseline (SD) ^e	Mean Change from Baseline (SE) ^f	Mean Difference ^g [95 %-CI]	Standardized Mean Difference ^g [95 %-CI]	
Age Group							
< 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	199	190	63.6 (21.69)	-5.71 (1.01)	0.30	-	0.304
TPC ^b	183	175	66.2 (24.01)	-6.00 (1.16)	[-2.71; 3.31]		
≥ 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	189	180	68.0 (21.89)	-6.94 (1.05)	2.53	-	
TPC ^b	181	175	65.0 (21.40)	-9.47 (1.18)	[-0.55; 5.61]		
Histology							
Endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	228	217	64.6 (21.61)	-4.94 (0.94)	0.72	-	0.332
TPC ^b	228	221	62.5 (23.42)	-5.66 (1.02)	[-2.00; 3.44]		
Non-endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	160	153	67.4 (22.19)	-8.46 (1.15)	2.71	-	
TPC ^b	136	129	71.1 (20.44)	-11.17 (1.38)	[-0.82; 6.23]		
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: full-analysis-set population</p> <p>d: Number of participants with data available for analysis</p> <p>e: Mean and SD at baseline are calculated based on number of participants with data available for analysis</p> <p>f: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score as covariates. For pMMR subgroup category stratification factors ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>g: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if confidence interval for mean difference does not include zero</p> <p>h: MMRM of change from baseline with treatment, subgroup, time and baseline endpoint score as covariates and treatment-by-subgroup interaction. For MMR status stratification factors MMR status, ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>CI: Confidence Interval; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; QoL: Quality of Life; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>							

KEYNOTE 775 ^a					Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b		p-Value for Interaction Test ^h
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning	N ^c	N ^d	Mean at Baseline (SD) ^e	Mean Change from Baseline (SE) ^f	Mean Difference [95 %-CI]	Standardized Mean Difference ^g [95 %-CI]	
Age Group							
< 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	199	190	77.6 (21.96)	-8.32 (1.07)	-0.25	-	0.807
TPC ^b	183	175	77.8 (20.38)	-8.08 (1.20)	[-3.38; 2.89]		
≥ 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	189	180	79.9 (17.87)	-9.83 (1.00)	-0.44	-	
TPC ^b	181	175	74.1 (21.29)	-9.40 (1.12)	[-3.38; 2.51]		
Histology							
Endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	228	217	78.0 (20.55)	-7.75 (0.98)	-0.21	-	0.888
TPC ^b	228	221	73.8 (22.26)	-7.54 (1.05)	[-3.02; 2.59]		
Non-endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	160	153	79.7 (19.42)	-11.08 (1.08)	-0.29	-	
TPC ^b	136	129	79.6 (17.83)	-10.79 (1.31)	[-3.61; 3.02]		
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: full-analysis-set population</p> <p>d: Number of participants with data available for analysis</p> <p>e: Mean and SD at baseline are calculated based on number of participants with data available for analysis</p> <p>f: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>g: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if confidence interval for mean difference does not include zero</p> <p>h: MMRM of change from baseline with treatment, subgroup, time and baseline endpoint score as covariates and treatment-by-subgroup interaction. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>CI: Confidence Interval; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>							

KEYNOTE 775 ^a					Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b		p-Value for Interaction Test ^h
EORTC QLQ-C30 Role Functioning	N ^c	N ^d	Mean at Baseline (SD) ^e	Mean Change from Baseline (SE) ^f	Mean Difference [95 %-CI]	Standardized Mean Difference ^g [95 %-CI]	
Age Group							
< 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	199	190	74.6 (27.47)	-9.09 (1.41)	0.89	-	0.508
TPC ^b	183	175	75.5 (28.07)	-9.98 (1.58)	[-3.25; 5.03]		
≥ 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	189	180	82.4 (22.54)	-13.90 (1.28)	-0.67	-	
TPC ^b	181	175	75.7 (27.67)	-13.23 (1.44)	[-4.44; 3.11]		
Histology							
Endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	228	217	79.0 (23.84)	-10.94 (1.27)	-0.83	-	0.417
TPC ^b	228	221	72.5 (28.96)	-10.11 (1.36)	[-4.48; 2.82]		
Non-endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	160	153	77.6 (27.66)	-12.18 (1.43)	1.58	-	
TPC ^b	136	129	81.0 (24.98)	-13.76 (1.75)	[-2.84; 5.99]		
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: full-analysis-set population</p> <p>d: Number of participants with data available for analysis</p> <p>e: Mean and SD at baseline are calculated based on number of participants with data available for analysis</p> <p>f: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>g: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if confidence interval for mean difference does not include zero</p> <p>h: MMRM of change from baseline with treatment, subgroup, time and baseline endpoint score as covariates and treatment-by-subgroup interaction. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>CI: Confidence Interval; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>							

KEYNOTE 775 ^a					Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b		p-Value for Interaction Test ^h
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning	N ^c	N ^d	Mean at Baseline (SD) ^e	Mean Change from Baseline (SE) ^f	Mean Difference [95 %-CI]	Standardized Mean Difference ^g [95 %-CI]	
Age Group							
< 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	199	190	74.6 (20.52)	2.34 (1.03)	3.49	0.19	0.871
TPC ^b	183	175	74.0 (21.32)	-1.15 (1.15)	[0.47; 6.51]	[0.03; 0.36]	
≥ 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	189	180	77.1 (19.09)	0.85 (1.04)	3.20	0.17	
TPC ^b	181	175	73.0 (22.09)	-2.36 (1.16)	[0.15; 6.26]	[0.01; 0.34]	
Histology							
Endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	228	217	75.1 (20.00)	1.37 (0.98)	2.55	-	0.295
TPC ^b	228	221	72.4 (22.05)	-1.18 (1.04)	[-0.24; 5.34]		
Non-endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	160	153	76.9 (19.65)	1.94 (1.11)	4.83	0.27	
TPC ^b	136	129	75.4 (20.99)	-2.89 (1.32)	[1.47; 8.19]	[0.08; 0.46]	
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: full-analysis-set population</p> <p>d: Number of participants with data available for analysis</p> <p>e: Mean and SD at baseline are calculated based on number of participants with data available for analysis</p> <p>f: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score as covariates. For pMMR subgroup category stratification factors ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>g: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if confidence interval for mean difference does not include zero</p> <p>h: MMRM of change from baseline with treatment, subgroup, time and baseline endpoint score as covariates and treatment-by-subgroup interaction. For MMR status stratification factors MMR status, ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>CI: Confidence Interval; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>							

KEYNOTE 775 ^a					Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b		p-Value for Interaction Test ^h
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning	N ^c	N ^d	Mean at Baseline (SD) ^e	Mean Change from Baseline (SE) ^f	Mean Difference [95 %-CI]	Standardized Mean Difference ^g [95 %-CI]	
Age Group							
< 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	199	190	82.6 (20.20)	-1.22 (1.01)	2.34	-	0.532
TPC ^b	183	175	81.5 (20.02)	-3.56 (1.13)	[-0.62; 5.30]		
≥ 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	189	180	86.0 (18.82)	-5.64 (1.05)	0.91	-	
TPC ^b	181	175	86.0 (16.45)	-6.54 (1.13)	[-2.11; 3.92]		
Histology							
Endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	228	217	83.3 (20.41)	-2.81 (0.98)	0.88	-	0.410
TPC ^b	228	221	82.4 (18.74)	-3.69 (1.02)	[-1.89; 3.65]		
Non-endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	160	153	85.6 (18.34)	-4.30 (1.08)	3.01	-	
TPC ^b	136	129	86.2 (17.69)	-7.31 (1.30)	[-0.29; 6.32]		
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: full-analysis-set population</p> <p>d: Number of participants with data available for analysis</p> <p>e: Mean and SD at baseline are calculated based on number of participants with data available for analysis</p> <p>f: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score as covariates. For pMMR subgroup category stratification factors ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>g: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if confidence interval for mean difference does not include zero</p> <p>h: MMRM of change from baseline with treatment, subgroup, time and baseline endpoint score as covariates and treatment-by-subgroup interaction. For MMR status stratification factors MMR status, ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>CI: Confidence Interval; QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>							

KEYNOTE 775 ^a					Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b		p-Value for Interaction Test ^h
EORTC QLQ-C30 Social Functioning	N ^c	N ^d	Mean at Baseline (SD) ^e	Mean Change from Baseline (SE) ^f	Mean Difference ^g [95 %-CI]	Standardized Mean Difference ^g [95 %-CI]	
Age Group							
< 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	199	190	76.6 (25.02)	-5.79 (1.39)	2.36	-	0.603
TPC ^b	183	175	77.0 (25.99)	-8.14 (1.55)	[-1.72; 6.43]		
≥ 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	189	180	82.8 (22.07)	-7.79 (1.34)	4.20	0.18	
TPC ^b	181	175	80.1 (24.15)	-11.99 (1.46)	[0.32; 8.08]	[0.01; 0.35]	
Histology							
Endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	228	217	79.1 (22.77)	-6.21 (1.27)	3.90	0.17	0.667
TPC ^b	228	221	76.7 (26.47)	-10.11 (1.34)	[0.29; 7.51]	[0.01; 0.32]	
Non-endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	160	153	80.3 (25.25)	-7.57 (1.49)	1.96	-	
TPC ^b	136	129	81.8 (22.29)	-9.53 (1.76)	[-2.56; 6.48]		
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: full-analysis-set population</p> <p>d: Number of participants with data available for analysis</p> <p>e: Mean and SD at baseline are calculated based on number of participants with data available for analysis</p> <p>f: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score as covariates. For pMMR subgroup category stratification factors ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>g: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if confidence interval for mean difference does not include zero</p> <p>h: MMRM of change from baseline with treatment, subgroup, time and baseline endpoint score as covariates and treatment-by-subgroup interaction. For MMR status stratification factors MMR status, ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>CI: Confidence Interval; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 items; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>							

KEYNOTE 775 ^a					Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b		p-Value for Interaction Test ^h
EORTC QLQ-EN24 Sexual Interest	N ^c	N ^d	Mean at Baseline (SD) ^e	Mean Change from Baseline (SE) ^f	Mean Difference ^g [95 %-CI]	Standardized Mean Difference ^g [95 %-CI]	
Age Group							
< 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	163	150	10.4 (18.97)	-2.90 (0.79)	2.47	0.19	0.051
TPC ^b	155	142	9.6 (18.44)	-5.38 (0.91)	[0.10; 4.84]	[0.01; 0.37]	
≥ 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	168	156	6.2 (15.98)	-3.36 (0.64)	-0.86	-	
TPC ^b	160	148	7.0 (15.67)	-2.50 (0.70)	[-2.73; 1.00]		
Histology							
Endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	192	178	6.9 (14.89)	-2.20 (0.67)	1.49	-	0.556
TPC ^b	204	190	8.4 (16.78)	-3.68 (0.72)	[-0.44; 3.42]		
Non-endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	139	128	10.2 (20.73)	-4.29 (0.77)	0.35	-	
TPC ^b	111	100	8.0 (17.80)	-4.65 (0.95)	[-2.05; 2.75]		
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: full-analysis-set population</p> <p>d: Number of participants with data available for analysis</p> <p>e: Mean and SD at baseline are calculated based on number of participants with data available for analysis</p> <p>f: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score as covariates. For pMMR subgroup category stratification factors ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>g: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if confidence interval for mean difference does not include zero</p> <p>h: MMRM of change from baseline with treatment, subgroup, time and baseline endpoint score as covariates and treatment-by-subgroup interaction. For MMR status stratification factors MMR status, ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>CI: Confidence Interval; EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>							

KEYNOTE 775 ^a						Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b		p-Value for Interaction Test ^h
EORTC QLQ-EN24 Sexual Activity	N ^c	N ^d	Mean at Baseline (SD) ^e	Mean Change from Baseline (SE) ^f	Mean Difference [95 %-CI]	Standardized Mean Difference ^g [95 %-CI]		
Age Group								
< 65								
Pembrolizumab + Lenvatinib	163	147	9.3 (16.91)	-4.07 (0.69)	0.78	-	0.246	
TPC ^b	155	142	7.0 (15.80)	-4.85 (0.78)	[-1.26; 2.82]			
≥ 65								
Pembrolizumab + Lenvatinib	168	155	5.6 (14.62)	-2.72 (0.52)	-0.61	-		
TPC ^b	160	147	4.8 (12.34)	-2.11 (0.59)	[-2.15; 0.93]			
Histology								
Endometrioid								
Pembrolizumab + Lenvatinib	192	175	7.2 (15.11)	-3.76 (0.59)	-0.13	-	0.587	
TPC ^b	204	189	6.2 (15.09)	-3.63 (0.63)	[-1.82; 1.56]			
Non-endometrioid								
Pembrolizumab + Lenvatinib	139	127	7.6 (16.90)	-2.82 (0.61)	0.48	-		
TPC ^b	111	100	5.3 (12.28)	-3.30 (0.75)	[-1.42; 2.38]			
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: full-analysis-set population</p> <p>d: Number of participants with data available for analysis</p> <p>e: Mean and SD at baseline are calculated based on number of participants with data available for analysis</p> <p>f: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score as covariates. For pMMR subgroup category stratification factors ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>g: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if confidence interval for mean difference does not include zero</p> <p>h: MMRM of change from baseline with treatment, subgroup, time and baseline endpoint score as covariates and treatment-by-subgroup interaction. For MMR status stratification factors MMR status, ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>CI: Confidence Interval; EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>								

KEYNOTE 775 ^a					Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b		p-Value for Interaction Test ^h
EORTC QLQ-EN24 Sexual Enjoyment	N ^c	N ^d	Mean at Baseline (SD) ^e	Mean Change from Baseline (SE) ^f	Mean Difference [95 %-CI]	Standardized Mean Difference ^g [95 %-CI]	
Age Group							
< 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	57	20	45.0 (31.11)	-7.95 (3.38)	-2.80	-	0.783
TPC ^b	31	18	37.0 (30.01)	-5.16 (4.15)	[-13.53; 7.94]		
≥ 65							
Pembrolizumab + Lenvatinib	23	9	51.9 (29.40)	-13.85 (2.45)	-4.06	-	
TPC ^b	26	12	52.8 (26.43)	-9.79 (2.54)	[-11.49; 3.37]		
Histology							
Endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	49	15	46.7 (35.19)	-9.04 (3.11)	-3.29	-	0.943
TPC ^b	37	21	42.9 (28.17)	-5.75 (3.11)	[-12.18; 5.61]		
Non-endometrioid							
Pembrolizumab + Lenvatinib	31	14	47.6 (25.20)	-10.90 (3.94)	-3.48	-	
TPC ^b	20	9	44.4 (33.33)	-7.42 (5.48)	[-17.36; 10.40]		
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: full-analysis-set population</p> <p>d: Number of participants with data available for analysis</p> <p>e: Mean and SD at baseline are calculated based on number of participants with data available for analysis</p> <p>f: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score as covariates. For pMMR subgroup category stratification factors ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>g: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if confidence interval for mean difference does not include zero</p> <p>h: MMRM of change from baseline with treatment, subgroup, time and baseline endpoint score as covariates and treatment-by-subgroup interaction. For MMR status stratification factors MMR status, ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation were also included as covariate. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>CI: Confidence Interval; EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Endometrial Cancer 24 items; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>							

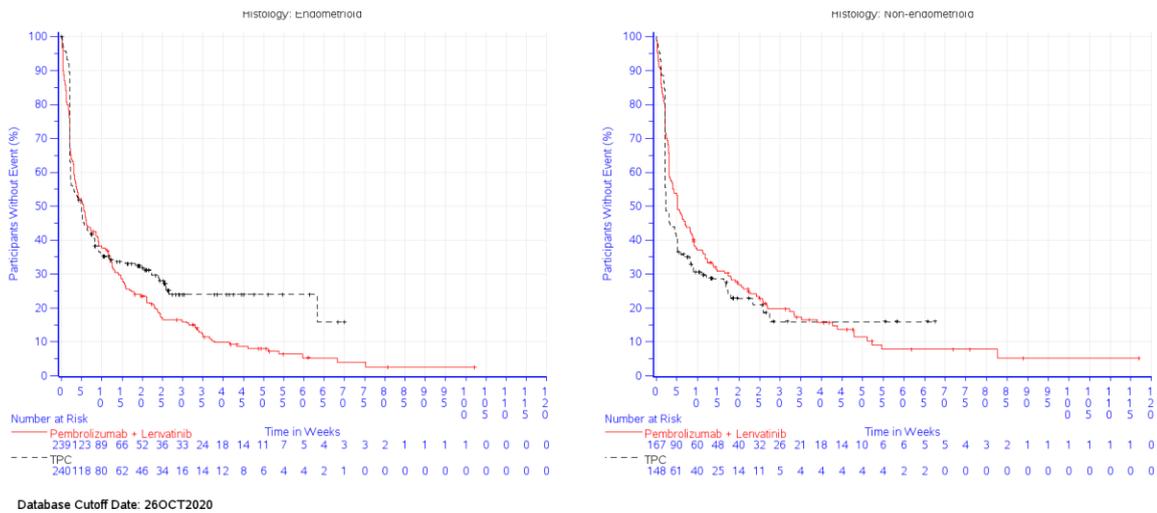
Subgruppenanalysen für Nebenwirkungen

Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 775 für den Endpunkt Nebenwirkungen Gesamtraten

KEYNOTE 775 ^a	P-Values of Treatment by Subgroup Interaction Tests ^b	
	Age Group (< 65 vs. ≥ 65)	Histology (Endometrioid vs. Non-endometrioid)
Adverse Events - Time to Event		
Adverse Events	0.914	0.993
Serious Adverse Events	0.564	0.768
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5)	0.334	0.030^c
Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation	0.611	0.928
a: Database Cutoff Date: 26OCT2020 b: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term) c: p-value of interaction smaller than 0.05 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events		

Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p-Wert für Interaktionstests < 0.05 für den Endpunkt Nebenwirkungen Gesamtraten aus RCT (KEYNOTE 775) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib		TPC ^b		Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b	p-Value for Interaction Test ^g
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5)	Participants with Event n (%) N ^c	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	Participants with Event n (%) N ^c	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	HazardRatio [95 %-CI] ^e	
Histology						
Endometrioid	239 (90.8)	217 5.4 [3.6; 6.6]	240 (70.8)	170 4.9 [2.4; 6.3]	1.22 [1.00; 1.49]	0.030
Non-endometrioid	167 (86.2)	144 5.1 [3.4; 8.1]	148 (75.7)	112 2.3 [2.1; 4.6]	0.87 [0.67; 1.11]	
a: Database Cutoff Date: 26OCT2020 b: Treatment of physician's choice of doxorubicin or paclitaxel c: Number of participants: all-participants-as-treated population d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term) CI: Confidence Interval; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; TPC: Treatment of Physician's Choice						



Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p-Wert für Interaktionstests ≥ 0.05 für den Endpunkt Nebenwirkungen Gesamtraten aus RCT (KEYNOTE 775) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib		TPC ^b		Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b	p-Value for Interaction Test ^g		
Adverse Events	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	N ^c	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]		HazardRatio [95 %-CI] ^e	
Age Group								
< 65	205	204 (99.5)	0.6 [0.4; 0.9]	192	191 (99.5)	0.7 [0.4; 1.0]	1.07 [0.88; 1.31]	0.914
≥ 65	201	201 (100.0)	0.6 [0.4; 0.7]	196	195 (99.5)	0.6 [0.4; 0.7]	1.09 [0.89; 1.33]	
Histology								
Endometrioid	239	238 (99.6)	0.7 [0.4; 0.9]	240	238 (99.2)	0.6 [0.4; 1.0]	1.09 [0.91; 1.31]	0.993
Non-endometrioid	167	167 (100.0)	0.6 [0.4; 0.7]	148	148 (100.0)	0.5 [0.4; 0.7]	1.09 [0.87; 1.36]	
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020 b: Treatment of physician's choice of doxorubicin or paclitaxel c: Number of participants: all-participants-as-treated population d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term) CI: Confidence Interval; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>								

KEYNOTE 775 ^a		Pembrolizumab + Lenvatinib		TPC ^b		Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b		p-Value for Interaction Test ^g
Serious Adverse Events		Participants with Event N ^c n (%)	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	Participants with Event N ^c n (%)	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	HazardRatio [95 %-CI] ^e		
Age Group								
< 65		205 109 (53.2)	39.9 [26.9; 79.0]	192 55 (28.6)	Not reached [-; -]	1.79 [1.29; 2.49]		0.564
≥ 65		201 105 (52.2)	42.1 [26.4; 61.0]	196 63 (32.1)	Not reached [55.7; -]	1.56 [1.14; 2.14]		
Histology								
Endometrioid		239 126 (52.7)	39.9 [29.9; 61.0]	240 72 (30.0)	Not reached [55.7; -]	1.71 [1.28; 2.29]		0.768
Non-endometrioid		167 88 (52.7)	42.1 [24.9; 79.0]	148 46 (31.1)	Not reached [41.9; -]	1.60 [1.11; 2.29]		
a: Database Cutoff Date: 26OCT2020 b: Treatment of physician's choice of doxorubicin or paclitaxel c: Number of participants: all-participants-as-treated population d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term) CI: Confidence Interval; TPC: Treatment of Physician's Choice								

KEYNOTE 775 ^a		Pembrolizumab + Lenvatinib		TPC ^b		Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b		p-Value for Interaction Test ^g
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5)		Participants with Event N ^c n (%)	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	Participants with Event N ^c n (%)	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	HazardRatio [95 %-CI] ^e		
Age Group								
< 65		205 178 (86.8)	6.6 [5.0; 9.3]	192 137 (71.4)	4.9 [2.3; 7.6]	0.99 [0.79; 1.24]		0.334
≥ 65		201 183 (91.0)	4.0 [3.1; 5.7]	196 145 (74.0)	3.2 [2.3; 5.0]	1.16 [0.93; 1.44]		
a: Database Cutoff Date: 26OCT2020 b: Treatment of physician's choice of doxorubicin or paclitaxel c: Number of participants: all-participants-as-treated population d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term) CI: Confidence Interval; TPC: Treatment of Physician's Choice								

KEYNOTE 775 ^a		Pembrolizumab + Lenvatinib		TPC ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b	p-Value for Interaction Test ^g
Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation	Events to N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e		
Age Group								
< 65	205	61 (29.8)	Not reached [77.4; -]	192	11 (5.7)	Not reached [-; -]	2.96 [1.53; 5.74]	0.611
≥ 65	201	73 (36.3)	93.0 [51.9; -]	196	20 (10.2)	Not reached [59.1; -]	2.78 [1.68; 4.60]	
Histology								
Endometrioid	239	78 (32.6)	Not reached [64.4; -]	240	19 (7.9)	Not reached [59.1; -]	2.77 [1.65; 4.63]	0.928
Non-endometrioid	167	56 (33.5)	Not reached [58.3; -]	148	12 (8.1)	Not reached [-; -]	2.90 [1.53; 5.48]	
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: all-participants-as-treated population</p> <p>d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data</p> <p>e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval</p> <p>g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)</p> <p>CI: Confidence Interval; n.a.: not applicable (when estimation not possible); TPC: Treatment of Physician's Choice</p>								

Unerwünschte Ereignisse SOC/PT

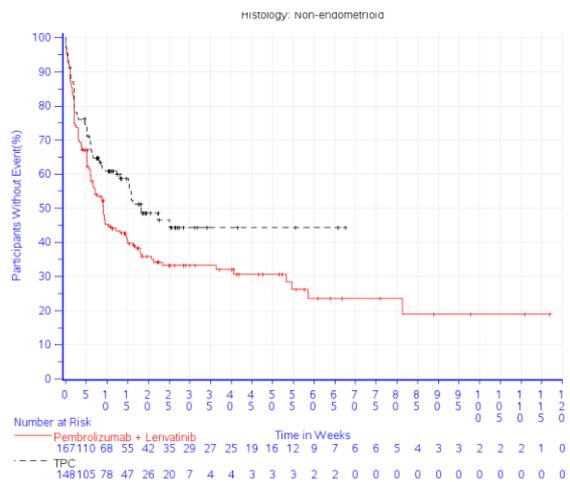
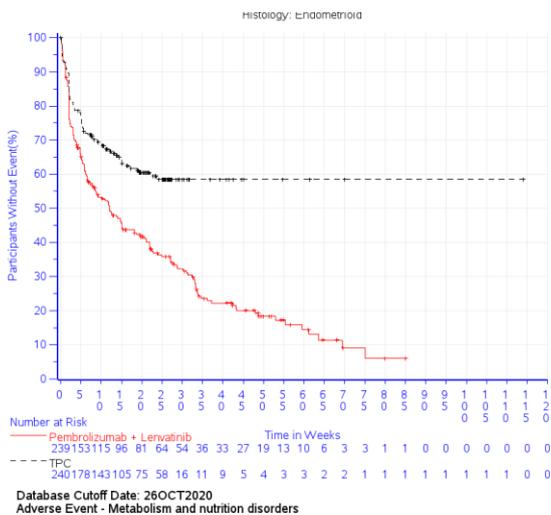
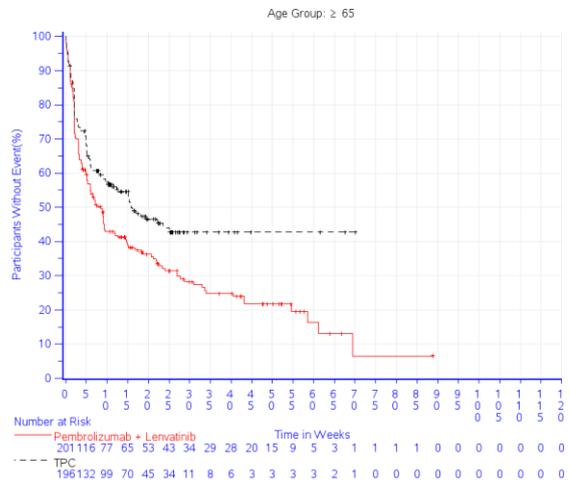
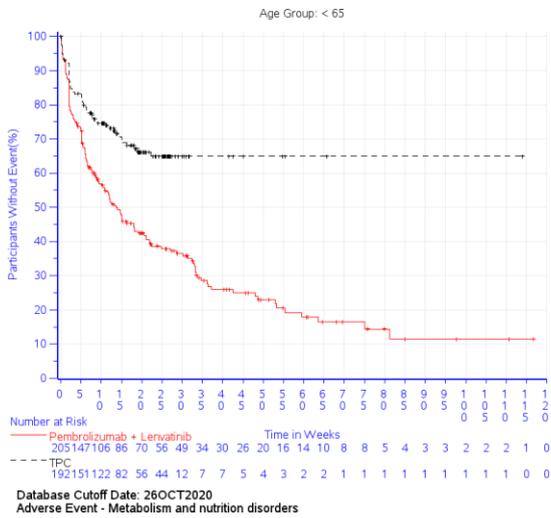
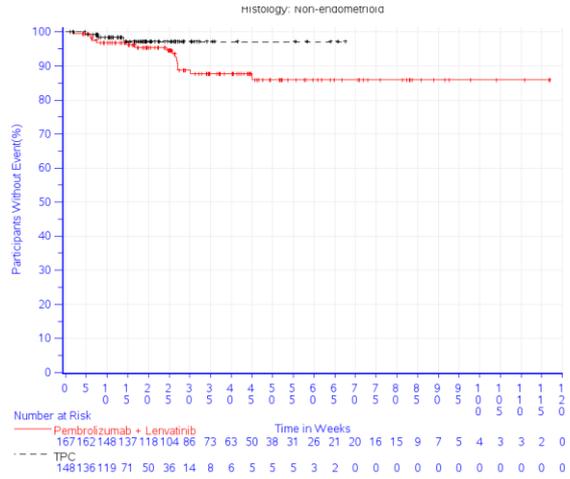
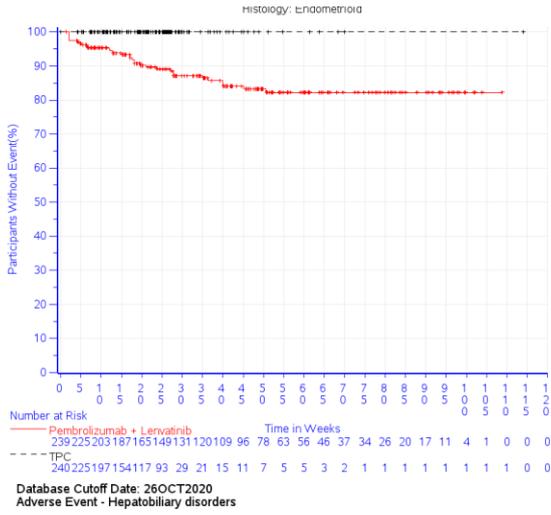
Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 775 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse SOC/PT

KEYNOTE 775 ^a	P-Values of Treatment by Subgroup Interaction Tests ^b	
	Age Group (< 65 vs. ≥ 65)	Histology (Endometrioid vs. Non-endometrioid)
Adverse Events by SOC and PT^c - Time to Event		
Blood and lymphatic system disorders	0.784	0.063
Anaemia	0.687	0.040^d
Febrile neutropenia	0.706	0.743
Leukopenia	0.320	0.065
Neutropenia	0.728	0.687
Cardiac disorders	0.509	0.538
Endocrine disorders	0.742	0.402
Hyperthyroidism	0.020^d	0.705
Hypothyroidism	0.043^d	0.117
Gastrointestinal disorders	n.p.	n.p.
Diarrhoea	0.170	0.931
Dry mouth	0.808	0.376
Gastritis	0.494	0.161
Nausea	0.116	0.770
Oral pain	0.325	0.495
Vomiting	0.040^d	0.331
Hepatobiliary disorders	0.751	0.007^d
Cholecystitis	n.c.	n.c.
Infections and infestations	0.950	0.981
Nasopharyngitis	0.530	0.874
Urinary tract infection	0.897	0.011^d
Investigations	0.061	0.072
Alanine aminotransferase increased	0.054	0.543
Amylase increased	0.127	0.009^d
Aspartate aminotransferase increased	0.619	0.019^d
Blood alkaline phosphatase increased	0.994	0.046^d
Blood cholesterol increased	0.983	0.548
Blood creatine phosphokinase increased	0.142	0.181
Blood creatinine increased	0.124	0.852
Blood thyroid stimulating hormone increased	0.269	0.381
Haemoglobin decreased	n.c.	n.c.
Lipase increased	0.296	0.138
Neutrophil count decreased	0.789	0.266
Platelet count decreased	0.468	0.462
Weight decreased	0.072	0.181
White blood cell count decreased	0.607	0.092
Metabolism and nutrition disorders	0.025^d	0.047^d
Decreased appetite	0.109	0.221
Hypertriglyceridaemia	0.723	0.363

KEYNOTE 775 ^a	P-Values of Treatment by Subgroup Interaction Tests ^b	
	Age Group (< 65 vs. ≥ 65)	Histology (Endometrioid vs. Non-endometrioid)
Adverse Events by SOC and PT^c - Time to Event		
Hypomagnesaemia	0.751	0.787
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0.219	0.603
Arthralgia	0.117	0.217
Myalgia	0.143	0.566
Pain in extremity	0.657	0.188
Nervous system disorders	n.p.	n.p.
Headache	0.264	0.131
Neuropathy peripheral	0.236	0.553
Peripheral sensory neuropathy	0.163	0.765
Tremor	0.420	n.c.
Renal and urinary disorders	0.916	0.076
Proteinuria	0.414	0.736
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0.702	0.903
Dysphonia	0.713	0.959
Epistaxis	0.846	0.349
Pulmonary embolism	0.407	0.098
Skin and subcutaneous tissue disorders	n.p.	n.p.
Alopecia	0.437	0.726
Nail discolouration	n.c.	0.227
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	0.024^d	0.414
Pruritus	0.171	0.806
Rash	0.107	0.594
Rash maculo-papular	0.833	n.c.
Vascular disorders	0.595	0.244
Hypertension	0.674	0.742
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p- value of likelihood ratio test for interaction term)</p> <p>c: A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence ≥ 10% or (incidence ≥ 1% and in at least 10 participants) in one or more groups and 95%-CI of main treatment effect doesn't include "1"</p> <p>d: p-value of interaction smaller than 0.05</p> <p>n.c.: not calculated. At least 10 subjects per subgroup and at least 10 events in one of the subgroups necessary; n.p.: not performed (subgroup analysis not performed as 95%-CI of main treatment includes "1"); PT: PreferredTerm; SOC: System Organ Class</p>		

Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p-Wert für Interaktionstests < 0.05 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse SOC/PT aus RCT (KEYNOTE 775) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib			TPC ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b	p-Value for Interaction Test ^g
Adverse Events	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	HazardRatio [95 %-CI] ^e	
SOC^h: Hepatobiliary disorders								
Histology								
Endometrioid	239	32 (13.4)	Not reached [-; -]	240	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.007
Non-endometrioid	167	16 (9.6)	Not reached [-; -]	148	3 (2.0)	Not reached [-; -]	2.54 [0.72; 8.97]	
SOC^h: Metabolism and nutrition disorders								
Age Group								
< 65	205	145 (70.7)	13.7 [9.4; 18.1]	192	58 (30.2)	Not reached [-; -]	2.17 [1.59; 2.96]	0.025
≥ 65	201	145 (72.1)	8.4 [5.3; 9.4]	196	99 (50.5)	15.9 [9.6; -]	1.45 [1.12; 1.87]	
Histology								
Endometrioid	239	179 (74.9)	12.0 [7.9; 18.1]	240	89 (37.1)	Not reached [-; -]	1.91 [1.47; 2.47]	0.047
Non-endometrioid	167	111 (66.5)	9.1 [6.1; 14.4]	148	68 (45.9)	18.1 [13.1; -]	1.44 [1.06; 1.95]	
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: all-participants-as-treated population</p> <p>d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data</p> <p>e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval</p> <p>g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)</p> <p>h: A system organ class appears on this report only if its incidence ≥ 10% or (incidence ≥ 1% and in at least 10 participants) in one or more groups and 95%-CI of main treatment effect doesn't include "1", and p-value for interaction test is smaller than 0.05 and rule of 10 is met</p> <p>CI: Confidence Interval; n.a.: not applicable (when estimation not possible); SOC: System Organ Class; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>								



KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib			TPC ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b	p-Value for Interaction Test ^e
Adverse Events	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	HazardRatio [95 %-CI] ^e	
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT^h: Anaemia								
Histology								
Endometrioid	239	73 (30.5)	Not reached [77.1; -]	240	117 (48.8)	18.3 [12.1; -]	0.38 [0.28; 0.52]	0.040
Non-endometrioid	167	33 (19.8)	Not reached [-; -]	148	72 (48.6)	15.6 [6.6; -]	0.24 [0.16; 0.37]	
SOC: Endocrine disorders, PT^h: Hyperthyroidism								
Age Group								
< 65	205	25 (12.2)	Not reached [-; -]	192	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.020
≥ 65	201	22 (10.9)	Not reached [-; -]	196	4 (2.0)	Not reached [-; -]	5.00 [1.72; 14.55]	
SOC: Endocrine disorders, PT^h: Hypothyroidism								
Age Group								
< 65	205	123 (60.0)	17.1 [14.6; 21.1]	192	3 (1.6)	Not reached [-; -]	43.54 [13.84; 136.98]	0.043
≥ 65	201	110 (54.7)	16.3 [13.6; 21.1]	196	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	
SOC: Gastrointestinal disorders, PT^h: Vomiting								
Age Group								
< 65	205	70 (34.1)	Not reached [45.9; -]	192	45 (23.4)	Not reached [-; -]	1.05 [0.72; 1.55]	0.040
≥ 65	201	79 (39.3)	Not reached [37.6; -]	196	36 (18.4)	Not reached [52.3; -]	1.91 [1.28; 2.85]	
SOC: Infections and infestations, PT^h: Urinary tract infection								
Histology								
Endometrioid	239	55 (23.0)	Not reached [-; -]	240	30 (12.5)	Not reached [-; -]	1.32 [0.83; 2.08]	0.011
Non-endometrioid	167	49 (29.3)	Not reached [-; -]	148	9 (6.1)	Not reached [-; -]	4.21 [2.05; 8.63]	
SOC: Investigations, PT^h: Amylase increased								
Histology								
Endometrioid	239	22 (9.2)	Not reached [-; -]	240	1 (0.4)	Not reached [-; -]	15.71 [2.09; 117.78]	0.009
Non-endometrioid	167	7 (4.2)	Not reached [-; -]	148	4 (2.7)	Not reached [-; -]	1.28 [0.36; 4.53]	
SOC: Investigations, PT^h: Aspartate aminotransferase increased								
Histology								
Endometrioid	239	53 (22.2)	Not reached [-; -]	240	7 (2.9)	Not reached [-; -]	6.40 [2.89; 14.16]	0.019
Non-endometrioid	167	27 (16.2)	Not reached [97.9; -]	148	10 (6.8)	Not reached [-; -]	1.68 [0.79; 3.55]	
SOC: Investigations, PT^h: Blood alkaline phosphatase increased								
Histology								

KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib			TPC ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b	p-Value for Interaction Test ^g
Adverse Events	Participants with Event n (%)		Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	Participants with Event n (%)		Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	HazardRatio [95 %-CI] ^e	
Endometrioid	239	32 (13.4)	Not reached [-; -]	240	6 (2.5)	Not reached [-; -]	4.32 [1.79; 10.45]	0.046
Non-endometrioid	167	18 (10.8)	Not reached [-; -]	148	9 (6.1)	Not reached [-; -]	1.23 [0.54; 2.81]	

SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT^h: Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome

Age Group

< 65	205	51 (24.9)	Not reached [-; -]	192	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.024
≥ 65	201	35 (17.4)	Not reached [-; -]	196	3 (1.5)	Not reached [-; -]	9.82 [3.01; 32.07]	

a: Database Cutoff Date: 26OCT2020

b: Treatment of physician's choice of doxorubicin or paclitaxel

c: Number of participants: all-participants-as-treated population

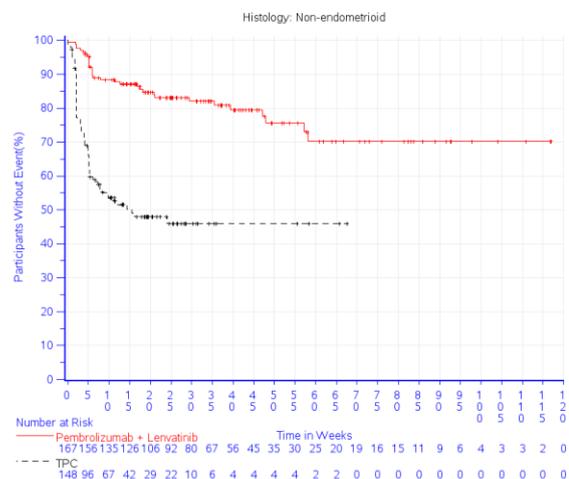
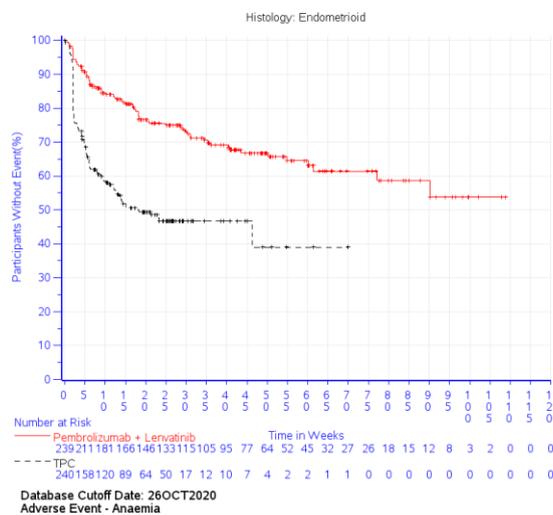
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data

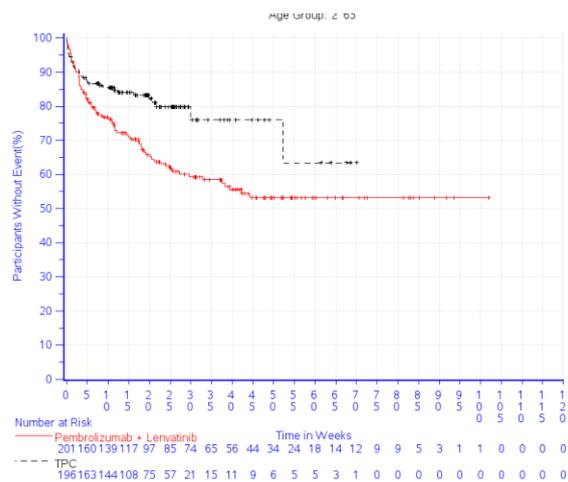
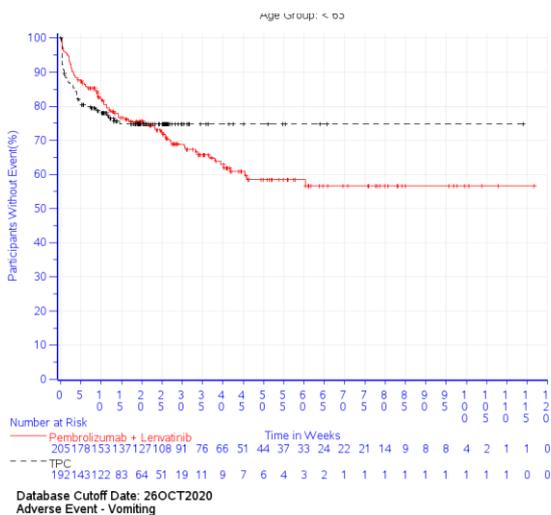
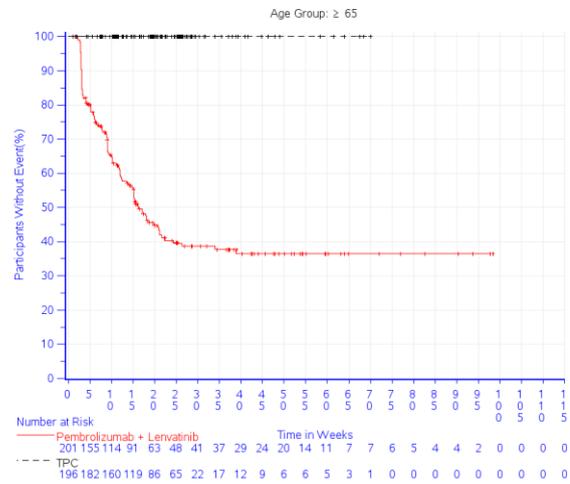
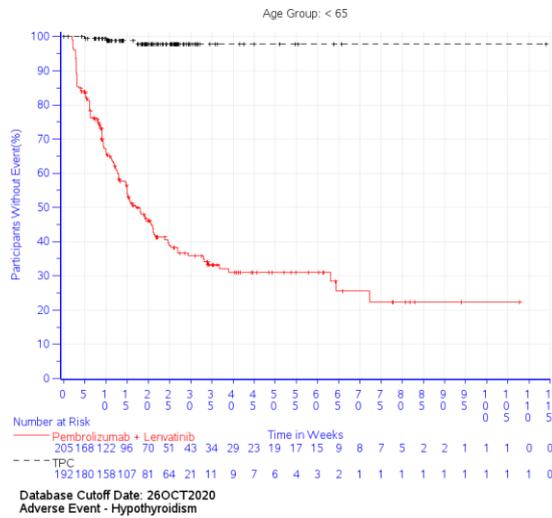
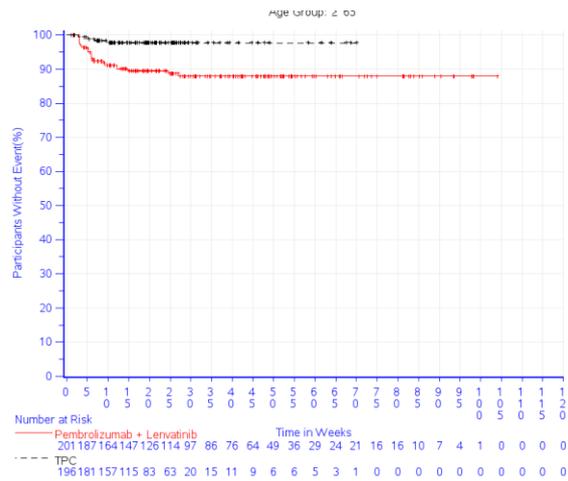
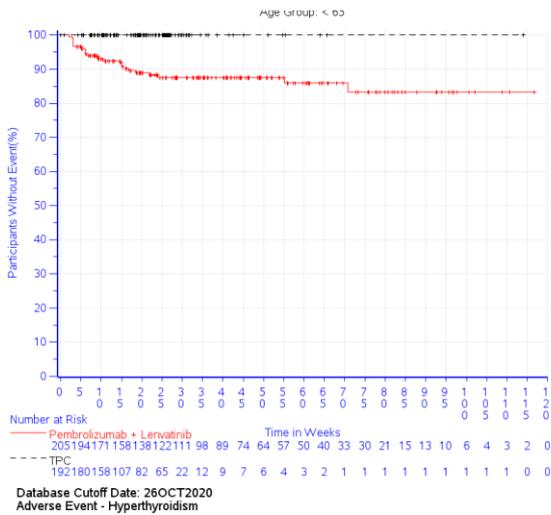
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval

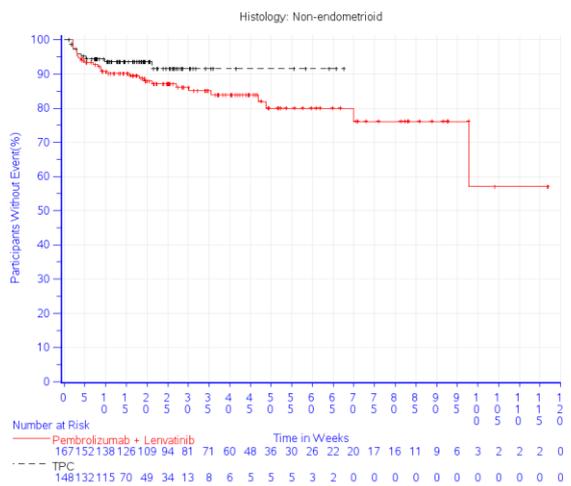
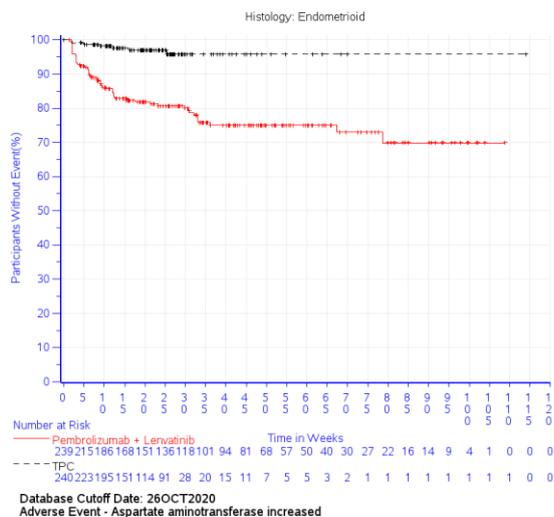
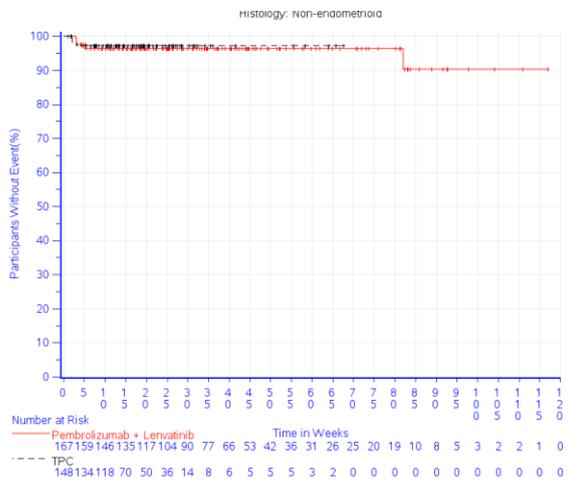
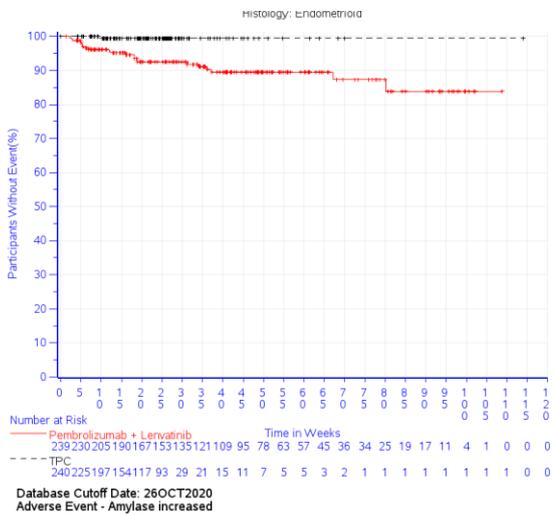
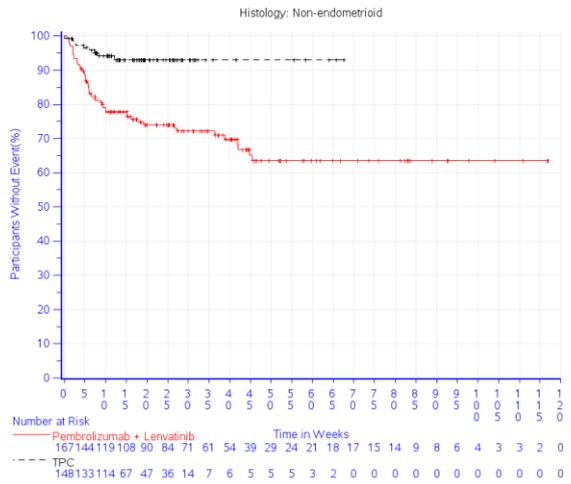
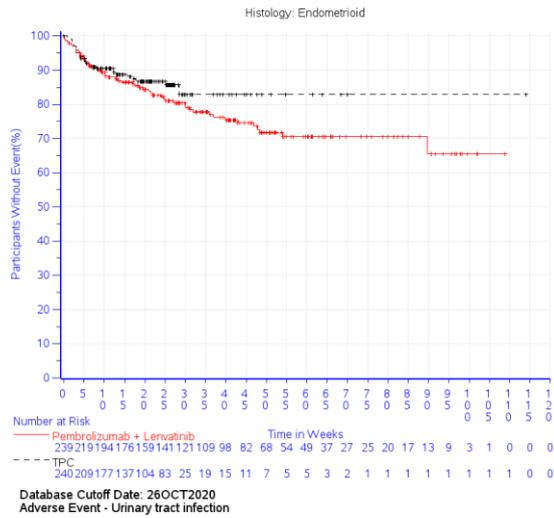
g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

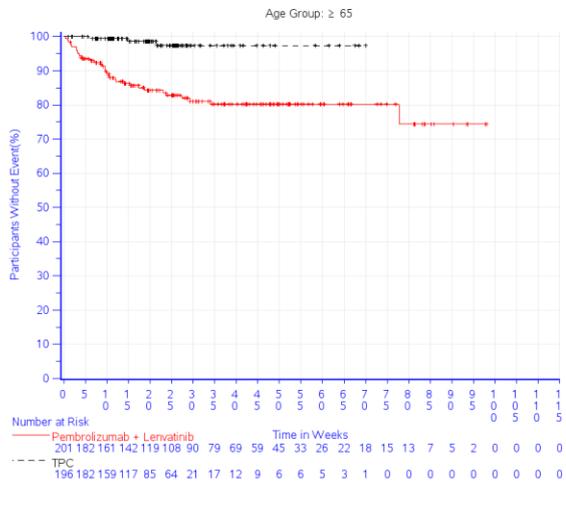
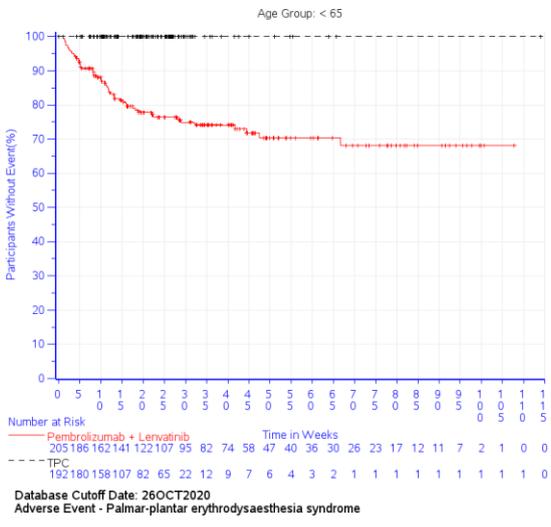
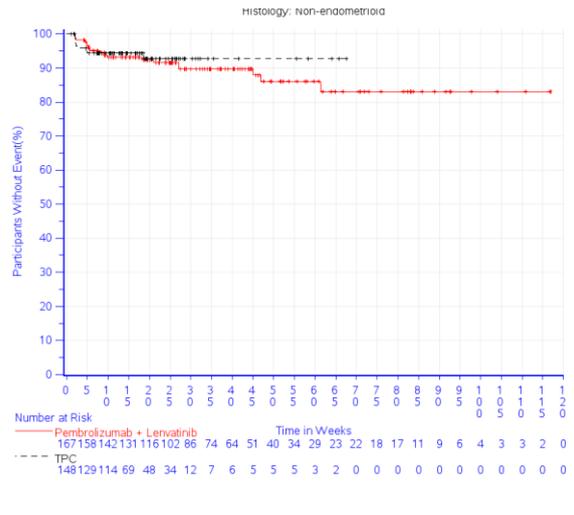
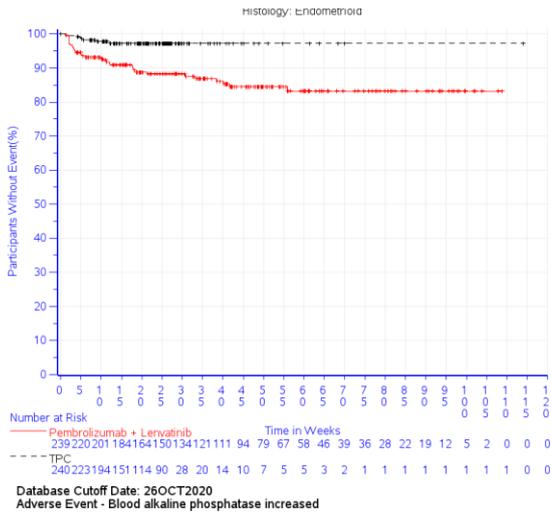
h: A specific adverse event appears on this report only if its incidence ≥ 10% or (incidence ≥ 1% and in at least 10 participants) in one or more groups and 95%-CI of main treatment effect doesn't include "1", and p-value for interaction test is smaller than 0.05 and rule of 10 is met

CI: Confidence Interval; n.a.: not applicable (when estimation not possible); PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; TPC: Treatment of Physician's Choice









Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p-Wert für Interaktionstests ≥ 0.05 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse SOC/PT aus RCT (KEYNOTE 775) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib			TPC ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b	p-Value for Interaction Test ^e
Adverse Events	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	HazardRatio [95 %-CI] ^e	
SOC^h: Blood and lymphatic system disorders								
Age Group								
< 65	205	80 (39.0)	Not reached [51.0; -]	192	128 (66.7)	4.4 [2.3; 5.4]	0.31 [0.23; 0.42]	0.784
≥ 65	201	69 (34.3)	Not reached [47.0; -]	196	131 (66.8)	4.1 [2.3; 5.7]	0.29 [0.21; 0.39]	
Histology								
Endometrioid	239	103 (43.1)	60.1 [34.6; -]	240	167 (69.6)	4.3 [2.3; 5.1]	0.34 [0.26; 0.44]	0.063
Non-endometrioid	167	46 (27.5)	Not reached [-; -]	148	92 (62.2)	4.6 [2.3; 8.1]	0.24 [0.17; 0.35]	
SOC^h: Cardiac disorders								
Age Group								
< 65	205	23 (11.2)	Not reached [-; -]	192	22 (11.5)	Not reached [47.1; -]	0.55 [0.29; 1.03]	0.509
≥ 65	201	27 (13.4)	Not reached [-; -]	196	23 (11.7)	Not reached [39.4; -]	0.73 [0.41; 1.31]	
Histology								
Endometrioid	239	31 (13.0)	Not reached [-; -]	240	27 (11.3)	Not reached [-; -]	0.76 [0.44; 1.31]	0.538
Non-endometrioid	167	19 (11.4)	Not reached [-; -]	148	18 (12.2)	Not reached [47.1; -]	0.49 [0.24; 0.97]	
SOC^h: Endocrine disorders								
Age Group								
< 65	205	131 (63.9)	14.9 [11.3; 18.3]	192	4 (2.1)	Not reached [-; -]	37.78 [13.96; 102.27]	0.742
≥ 65	201	122 (60.7)	14.7 [10.0; 18.0]	196	5 (2.6)	Not reached [-; -]	31.58 [12.91; 77.26]	
Histology								
Endometrioid	239	150 (62.8)	14.7 [11.1; 17.1]	240	7 (2.9)	Not reached [-; -]	29.08 [13.61; 62.10]	0.402
Non-endometrioid	167	103 (61.7)	14.9 [9.1; 19.4]	148	2 (1.4)	Not reached [-; -]	54.05 [13.33; 219.12]	
SOC^h: Hepatobiliary disorders								
Age Group								
< 65	205	22 (10.7)	Not reached [-; -]	192	1 (0.5)	Not reached [-; -]	9.92 [1.31; 75.07]	0.751
≥ 65	201	26 (12.9)	Not reached [-; -]	196	2 (1.0)	Not reached [-; -]	9.62 [2.27; 40.81]	
SOC^h: Infections and infestations								
Age Group								
< 65	205	124 (60.5)	26.0 [18.0; 34.7]	192	70 (36.5)	30.1 [22.3; -]	1.22 [0.90; 1.66]	0.950
≥ 65	201	121	21.4	196	77	29.3	1.25	

KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib			TPC ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b	p-Value for Interaction Test ^e
Adverse Events	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	HazardRatio [95 %-CI] ^e	
		(60.2)	[15.1; 31.0]		(39.3)	[19.3; -]	[0.94; 1.68]	
Histology								
Endometrioid	239	141 (59.0)	24.7 [18.7; 33.7]	240	91 (37.9)	43.3 [25.0; -]	1.24 [0.95; 1.62]	0.981
Non-endometrioid	167	104 (62.3)	19.7 [12.7; 34.3]	148	56 (37.8)	30.1 [16.9; -]	1.23 [0.88; 1.72]	
SOC^h: Investigations								
Age Group								
< 65	205	159 (77.6)	9.0 [6.1; 12.0]	192	103 (53.6)	9.9 [5.0; 22.0]	1.13 [0.87; 1.45]	0.061
≥ 65	201	147 (73.1)	9.0 [5.6; 12.1]	196	89 (45.4)	25.1 [12.3; -]	1.60 [1.23; 2.08]	
Histology								
Endometrioid	239	185 (77.4)	9.0 [6.1; 11.1]	240	113 (47.1)	23.3 [11.7; -]	1.52 [1.20; 1.93]	0.072
Non-endometrioid	167	121 (72.5)	9.0 [6.0; 12.3]	148	79 (53.4)	11.3 [5.1; 20.1]	1.12 [0.84; 1.49]	
SOC^h: Musculoskeletal and connective tissue disorders								
Age Group								
< 65	205	124 (60.5)	11.0 [5.6; 13.7]	192	55 (28.6)	Not reached [35.7; -]	2.48 [1.80; 3.41]	0.219
≥ 65	201	110 (54.7)	18.7 [11.1; 35.9]	196	61 (31.1)	Not reached [42.4; -]	1.81 [1.32; 2.48]	
Histology								
Endometrioid	239	140 (58.6)	13.7 [10.1; 24.1]	240	71 (29.6)	Not reached [42.4; -]	2.19 [1.65; 2.93]	0.603
Non-endometrioid	167	94 (56.3)	11.1 [6.0; 35.9]	148	45 (30.4)	Not reached [28.0; -]	2.03 [1.42; 2.90]	
SOC^h: Renal and urinary disorders								
Age Group								
< 65	205	84 (41.0)	73.0 [42.0; -]	192	19 (9.9)	Not reached [-; -]	3.54 [2.14; 5.88]	0.916
≥ 65	201	97 (48.3)	43.6 [22.9; 53.0]	196	27 (13.8)	Not reached [51.6; -]	3.48 [2.26; 5.36]	
Histology								
Endometrioid	239	104 (43.5)	53.0 [40.1; 77.4]	240	21 (8.8)	Not reached [-; -]	4.35 [2.70; 7.00]	0.076
Non-endometrioid	167	77 (46.1)	52.0 [17.7; -]	148	25 (16.9)	Not reached [51.6; -]	2.73 [1.73; 4.31]	
SOC^h: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Age Group								
< 65	205	103 (50.2)	34.7 [16.1; 64.7]	192	58 (30.2)	59.7 [26.3; -]	1.59 [1.14; 2.21]	0.702
≥ 65	201	107 (53.2)	26.0 [10.6; 45.4]	196	75 (38.3)	42.4 [19.1; 55.7]	1.42 [1.05; 1.92]	
Histology								
Endometrioid	239	112 (46.9)	45.4 [28.6; -]	240	74 (30.8)	49.9 [42.4; -]	1.46 [1.08; 1.97]	0.903

KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib			TPC ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b	p-Value for Interaction Test ^g
Adverse Events	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	HazardRatio [95 %-CI] ^e	
Non-endometrioid	167	98 (58.7)	16.1 [6.1; 27.7]	148	59 (39.9)	26.3 [16.1; -]	1.46 [1.05; 2.03]	
SOC^h: Vascular disorders								
Age Group								
< 65	205	137 (66.8)	5.4 [3.1; 9.1]	192	35 (18.2)	Not reached [-; -]	4.78 [3.29; 6.94]	0.595
≥ 65	201	138 (68.7)	3.1 [2.1; 4.1]	196	36 (18.4)	Not reached [-; -]	5.43 [3.75; 7.85]	
Histology								
Endometrioid	239	166 (69.5)	5.0 [3.1; 6.3]	240	40 (16.7)	Not reached [-; -]	5.95 [4.20; 8.42]	0.244
Non-endometrioid	167	109 (65.3)	3.1 [2.3; 8.7]	148	31 (20.9)	Not reached [-; -]	4.03 [2.70; 6.03]	
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: all-participants-as-treated population</p> <p>d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data</p> <p>e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval</p> <p>g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)</p> <p>h: A system organ class appears on this report only if its incidence ≥ 10% or (incidence ≥ 1% and in at least 10 participants) in one or more groups and 95%-CI of main treatment effect doesn't include "1", and p-value for interaction test is greater than or equal to 0.05 or rule of 10 is not met</p> <p>CI: Confidence Interval; n.a.: not applicable (when estimation not possible); SOC: System Organ Class; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>								

KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib			TPC ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b	p-Value for Interaction Test ^g
Adverse Events	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	HazardRatio [95 %-CI] ^e	
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT^b: Anaemia								
Age Group								
< 65	205	56 (27.3)	Not reached [90.1; -]	192	89 (46.4)	15.0 [11.1; -]	0.34 [0.24; 0.48]	0.687
≥ 65	201	50 (24.9)	Not reached [-; -]	196	100 (51.0)	16.1 [7.9; -]	0.30 [0.21; 0.43]	
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT^b: Febrile neutropenia								
Age Group								
< 65	205	1 (0.5)	Not reached [-; -]	192	14 (7.3)	Not reached [-; -]	0.04 [0.00; 0.35]	0.706
≥ 65	201	1 (0.5)	Not reached [-; -]	196	9 (4.6)	Not reached [-; -]	0.09 [0.01; 0.72]	
Histology								
Endometrioid	239	1 (0.4)	Not reached [-; -]	240	15 (6.3)	Not reached [-; -]	0.06 [0.01; 0.45]	0.743
Non-endometrioid	167	1 (0.6)	Not reached [-; -]	148	8 (5.4)	Not reached [-; -]	0.06 [0.01; 0.55]	
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT^b: Leukopenia								
Age Group								
< 65	205	18 (8.8)	Not reached [-; -]	192	26 (13.5)	Not reached [-; -]	0.51 [0.28; 0.95]	0.320
≥ 65	201	10 (5.0)	Not reached [-; -]	196	25 (12.8)	Not reached [-; -]	0.31 [0.14; 0.65]	
Histology								
Endometrioid	239	22 (9.2)	Not reached [-; -]	240	32 (13.3)	Not reached [-; -]	0.55 [0.32; 0.96]	0.065
Non-endometrioid	167	6 (3.6)	Not reached [-; -]	148	19 (12.8)	Not reached [-; -]	0.23 [0.09; 0.57]	
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT^b: Neutropenia								
Age Group								
< 65	205	16 (7.8)	Not reached [-; -]	192	62 (32.3)	Not reached [-; -]	0.16 [0.09; 0.29]	0.728
≥ 65	201	14 (7.0)	Not reached [-; -]	196	69 (35.2)	Not reached [34.9; -]	0.14 [0.08; 0.26]	
Histology								
Endometrioid	239	19 (7.9)	Not reached [-; -]	240	91 (37.9)	Not reached [34.9; -]	0.15 [0.09; 0.24]	0.687
Non-endometrioid	167	11 (6.6)	Not reached [-; -]	148	40 (27.0)	Not reached [-; -]	0.18 [0.09; 0.35]	
SOC: Endocrine disorders, PT^b: Hyperthyroidism								
Histology								
Endometrioid	239	29 (12.1)	Not reached [-; -]	240	3 (1.3)	Not reached [-; -]	8.97 [2.73; 29.50]	0.705
Non-endometrioid	167	18 (10.8)	Not reached [-; -]	148	1 (0.7)	Not reached [-; -]	13.02 [1.73; 98.15]	
SOC: Endocrine disorders, PT^b: Hypothyroidism								
Histology								
Endometrioid	239	140	15.4	240	3	Not reached	59.39	0.117

Non-endometrioid	167	(58.6) 93 (55.7)	[13.1; 19.9] 19.0 [14.6; 24.9]	148	(1.3) 0 (0.0)	[-; -] Not reached [-; -]	[18.92; 186.50] n.a. [n.a.; n.a.]	
SOC: Gastrointestinal disorders, PT^h: Diarrhoea								
Age Group								
< 65	205	107 (52.2)	29.4 [18.9; 41.0]	192	29 (15.1)	Not reached [-; -]	3.06 [2.02; 4.64]	0.170
≥ 65	201	113 (56.2)	21.1 [14.9; 31.1]	196	49 (25.0)	Not reached [32.4; -]	2.19 [1.56; 3.07]	
Histology								
Endometrioid	239	130 (54.4)	27.0 [18.9; 37.9]	240	49 (20.4)	Not reached [34.7; -]	2.47 [1.77; 3.45]	0.931
Non-endometrioid	167	90 (53.9)	23.0 [14.9; 35.1]	148	29 (19.6)	Not reached [-; -]	2.52 [1.65; 3.84]	

SOC: Gastrointestinal disorders, PT^h: Dry mouth								
Age Group								
< 65	205	17 (8.3)	Not reached [-; -]	192	4 (2.1)	Not reached [-; -]	3.32 [1.11; 9.97]	0.808
≥ 65	201	23 (11.4)	Not reached [-; -]	196	7 (3.6)	Not reached [-; -]	3.06 [1.31; 7.16]	
Histology								
Endometrioid	239	26 (10.9)	Not reached [-; -]	240	6 (2.5)	Not reached [-; -]	4.11 [1.69; 10.01]	0.376
Non-endometrioid	167	14 (8.4)	Not reached [-; -]	148	5 (3.4)	Not reached [-; -]	2.08 [0.74; 5.87]	

SOC: Gastrointestinal disorders, PT^h: Gastritis								
Age Group								
< 65	205	16 (7.8)	Not reached [-; -]	192	1 (0.5)	Not reached [-; -]	10.00 [1.30; 77.04]	0.494
≥ 65	201	5 (2.5)	Not reached [-; -]	196	1 (0.5)	Not reached [-; -]	2.84 [0.30; 26.48]	
Histology								
Endometrioid	239	12 (5.0)	Not reached [-; -]	240	2 (0.8)	Not reached [-; -]	3.92 [0.85; 18.15]	0.161
Non-endometrioid	167	9 (5.4)	Not reached [-; -]	148	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	

SOC: Gastrointestinal disorders, PT^h: Nausea								
Age Group								
< 65	205	86 (42.0)	61.4 [39.0; -]	192	82 (42.7)	Not reached [13.0; -]	0.69 [0.51; 0.94]	0.116
≥ 65	201	115 (57.2)	18.4 [12.1; 25.4]	196	97 (49.5)	21.3 [7.0; -]	0.92 [0.70; 1.21]	
Histology								
Endometrioid	239	109 (45.6)	42.6 [21.0; -]	240	107 (44.6)	44.7 [16.3; -]	0.80 [0.61; 1.05]	0.770
Non-endometrioid	167	92 (55.1)	21.1 [14.7; 45.3]	148	72 (48.6)	16.7 [4.1; -]	0.78 [0.57; 1.06]	

SOC: Gastrointestinal disorders, PT^h: Oral pain								
Age Group								
< 65	205	13 (6.3)	Not reached [-; -]	192	1 (0.5)	Not reached [-; -]	10.02 [1.30; 77.11]	0.325
≥ 65	201	7 (3.5)	Not reached [-; -]	196	2 (1.0)	Not reached [-; -]	2.89 [0.59; 14.17]	

Histology								
Endometrioid	239	10 (4.2)	Not reached [-; -]	240	1 (0.4)	Not reached [-; -]	9.36 [1.20; 73.17]	0.495
Non-endometrioid	167	10 (6.0)	Not reached [-; -]	148	2 (1.4)	Not reached [-; -]	3.28 [0.70; 15.35]	
SOC: Gastrointestinal disorders, PT^h: Vomiting								
Histology								
Endometrioid	239	90 (37.7)	Not reached [42.1; -]	240	47 (19.6)	Not reached [-; -]	1.55 [1.09; 2.22]	0.331
Non-endometrioid	167	59	Not reached	148	34	Not reached	1.21	
SOC: Hepatobiliary disorders, PT^h: Cholecystitis								
Age Group								
< 65	205	5 (2.4)	n.c.	192	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.
≥ 65	201	5 (2.5)	n.c.	196	0 (0.0)	n.c.	n.c.	
Histology								
Endometrioid	239	6 (2.5)	n.c.	240	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.
Non-endometrioid	167	4 (2.4)	n.c.	148	0 (0.0)	n.c.	n.c.	
SOC: Infections and infestations, PT^h: Nasopharyngitis								
Age Group								
< 65	205	10 (4.9)	Not reached [-; -]	192	14 (7.3)	Not reached [41.9; -]	0.32 [0.13; 0.78]	0.530
≥ 65	201	4 (2.0)	Not reached [-; -]	196	10 (5.1)	Not reached [-; -]	0.29 [0.09; 0.95]	
Histology								
Endometrioid	239	8 (3.3)	Not reached [-; -]	240	14 (5.8)	Not reached [-; -]	0.31 [0.12; 0.80]	0.874
Non-endometrioid	167	6 (3.6)	Not reached [-; -]	148	10 (6.8)	Not reached [-; -]	0.27 [0.09; 0.82]	
SOC: Infections and infestations, PT^h: Urinary tract infection								
Age Group								
< 65	205	45 (22.0)	Not reached [-; -]	192	15 (7.8)	Not reached [-; -]	1.90 [1.04; 3.48]	0.897
≥ 65	201	59 (29.4)	Not reached [-; -]	196	24 (12.2)	Not reached [-; -]	2.06 [1.27; 3.33]	
SOC: Investigations, PT^h: Alanine aminotransferase increased								
Age Group								
< 65	205	52 (25.4)	Not reached [97.9; -]	192	16 (8.3)	Not reached [60.1; -]	2.10 [1.18; 3.75]	0.054
≥ 65	201	34 (16.9)	Not reached [-; -]	196	4 (2.0)	Not reached [-; -]	6.76 [2.38; 19.22]	
Histology								
Endometrioid	239	58 (24.3)	Not reached [-; -]	240	13 (5.4)	Not reached [60.1; -]	3.45 [1.87; 6.37]	0.543
Non-endometrioid	167	28 (16.8)	Not reached [97.9; -]	148	7 (4.7)	Not reached [-; -]	2.57 [1.10; 6.00]	
SOC: Investigations, PT^h: Amylase increased								
Age Group								
< 65	205	14 (6.8)	Not reached [-; -]	192	4 (2.1)	Not reached [-; -]	1.96 [0.62; 6.22]	0.127

≥ 65	201	15 (7.5)	Not reached [-; -]	196	1 (0.5)	Not reached [-; -]	12.41 [1.62; 94.72]	
SOC: Investigations, PT^h: Aspartate aminotransferase increased								
Age Group								
< 65	205	44 (21.5)	Not reached [97.9; -]	192	10 (5.2)	Not reached [-; -]	3.06 [1.52; 6.15]	0.619
≥ 65	201	36 (17.9)	Not reached [-; -]	196	7 (3.6)	Not reached [-; -]	4.16 [1.83; 9.44]	
SOC: Investigations, PT^h: Blood alkaline phosphatase increased								
Age Group								
< 65	205	31 (15.1)	Not reached [-; -]	192	9 (4.7)	Not reached [-; -]	2.26 [1.06; 4.84]	0.994
≥ 65	201	19 (9.5)	Not reached [-; -]	196	6 (3.1)	Not reached [-; -]	2.61 [1.03; 6.61]	
SOC: Investigations, PT^h: Blood cholesterol increased								
Age Group								
< 65	205	16 (7.8)	Not reached [-; -]	192	3 (1.6)	Not reached [-; -]	2.62 [0.74; 9.31]	0.983
≥ 65	201	18 (9.0)	Not reached [-; -]	196	4 (2.0)	Not reached [-; -]	3.66 [1.23; 10.90]	
Histology								
Endometrioid	239	22 (9.2)	Not reached [-; -]	240	4 (1.7)	Not reached [-; -]	3.73 [1.26; 11.05]	0.548
Non-endometrioid	167	12 (7.2)	Not reached [-; -]	148	3 (2.0)	Not reached [-; -]	2.52 [0.70; 9.03]	
SOC: Investigations, PT^h: Blood creatine phosphokinase increased								
Age Group								
< 65	205	10 (4.9)	Not reached [-; -]	192	2 (1.0)	Not reached [-; -]	3.16 [0.67; 14.97]	0.142
≥ 65	201	7 (3.5)	Not reached [-; -]	196	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	
Histology								
Endometrioid	239	10 (4.2)	Not reached [-; -]	240	2 (0.8)	Not reached [-; -]	3.26 [0.69; 15.41]	0.181
Non-endometrioid	167	7 (4.2)	Not reached [-; -]	148	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	
SOC: Investigations, PT^h: Blood creatinine increased								
Age Group								
< 65	205	17 (8.3)	Not reached [-; -]	192	6 (3.1)	Not reached [-; -]	1.65 [0.62; 4.36]	0.124
≥ 65	201	27 (13.4)	Not reached [-; -]	196	4 (2.0)	Not reached [-; -]	4.57 [1.57; 13.30]	
Histology								
Endometrioid	239	26 (10.9)	Not reached [-; -]	240	6 (2.5)	Not reached [-; -]	2.72 [1.09; 6.81]	0.852
Non-endometrioid	167	18 (10.8)	Not reached [-; -]	148	4 (2.7)	Not reached [-; -]	2.88 [0.95; 8.72]	
SOC: Investigations, PT^h: Blood thyroid stimulating hormone increased								
Age Group								
< 65	205	29 (14.1)	Not reached [-; -]	192	1 (0.5)	Not reached [-; -]	23.34 [3.17; 171.96]	0.269
≥ 65	201	23 (11.4)	Not reached [-; -]	196	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	

Histology								
Endometrioid	239	33 (13.8)	Not reached [-; -]	240	1 (0.4)	Not reached [-; -]	28.71 [3.92; 210.50]	0.381
Non-endometrioid	167	19 (11.4)	Not reached [-; -]	148	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	
SOC: Investigations, PT^h: Haemoglobin decreased								
Age Group								
< 65	205	0 (0.0)	n.c.	192	7 (3.6)	n.c.	n.c.	n.c.
≥ 65	201	2 (1.0)	n.c.	196	6 (3.1)	n.c.	n.c.	
Histology								
Endometrioid	239	0 (0.0)	n.c.	240	7 (2.9)	n.c.	n.c.	n.c.
Non-endometrioid	167	2 (1.2)	n.c.	148	6 (4.1)	n.c.	n.c.	
SOC: Investigations, PT^h: Lipase increased								
Age Group								
< 65	205	21 (10.2)	Not reached [-; -]	192	5 (2.6)	Not reached [-; -]	2.32 [0.84; 6.41]	0.296
≥ 65	201	24 (11.9)	Not reached [-; -]	196	3 (1.5)	Not reached [-; -]	6.14 [1.82; 20.68]	
Histology								
Endometrioid	239	33 (13.8)	Not reached [-; -]	240	4 (1.7)	Not reached [-; -]	6.05 [2.11; 17.34]	0.138
Non-endometrioid	167	12 (7.2)	Not reached [-; -]	148	4 (2.7)	Not reached [-; -]	1.69 [0.52; 5.50]	
SOC: Investigations, PT^h: Neutrophil count decreased								
Age Group								
< 65	205	12 (5.9)	Not reached [-; -]	192	51 (26.6)	Not reached [-; -]	0.16 [0.09; 0.31]	0.789
≥ 65	201	10 (5.0)	Not reached [-; -]	196	43 (21.9)	Not reached [-; -]	0.17 [0.08; 0.34]	
Histology								
Endometrioid	239	13 (5.4)	Not reached [-; -]	240	48 (20.0)	Not reached [-; -]	0.21 [0.11; 0.40]	0.266
Non-endometrioid	167	9 (5.4)	Not reached [-; -]	148	46 (31.1)	Not reached [27.6; -]	0.12 [0.06; 0.25]	
SOC: Investigations, PT^h: Platelet count decreased								
Age Group								
< 65	205	26 (12.7)	Not reached [-; -]	192	13 (6.8)	Not reached [-; -]	1.71 [0.87; 3.36]	0.468
≥ 65	201	24 (11.9)	Not reached [-; -]	196	9 (4.6)	Not reached [-; -]	2.50 [1.16; 5.40]	
Histology								
Endometrioid	239	28 (11.7)	Not reached [-; -]	240	15 (6.3)	Not reached [-; -]	1.81 [0.96; 3.40]	0.462
Non-endometrioid	167	22 (13.2)	Not reached [-; -]	148	7 (4.7)	Not reached [-; -]	2.51 [1.06; 5.93]	
SOC: Investigations, PT^h: Weight decreased								
Age Group								
< 65	205	74 (36.1)	Not reached [64.4; -]	192	7 (3.6)	Not reached [-; -]	8.42 [3.86; 18.35]	0.072

≥ 65	201	64 (31.8)	Not reached [66.6; -]	196	15 (7.7)	Not reached [-; -]	3.48 [1.97; 6.13]	
Histology								
Endometrioid	239	77 (32.2)	Not reached [66.6; -]	240	10 (4.2)	Not reached [-; -]	6.83 [3.52; 13.24]	0.181
Non-endometrioid	167	61 (36.5)	Not reached [33.1; -]	148	12 (8.1)	Not reached [-; -]	3.46 [1.85; 6.46]	
SOC: Investigations, PT^h: White blood cell count decreased								
Age Group								
< 65	205	10 (4.9)	Not reached [-; -]	192	32 (16.7)	Not reached [-; -]	0.18 [0.08; 0.39]	0.607
≥ 65	201	10 (5.0)	Not reached [-; -]	196	28 (14.3)	Not reached [-; -]	0.25 [0.11; 0.53]	
Histology								
Endometrioid	239	13 (5.4)	Not reached [-; -]	240	29 (12.1)	Not reached [-; -]	0.30 [0.15; 0.61]	0.092
Non-endometrioid	167	7 (4.2)	Not reached [-; -]	148	31 (20.9)	Not reached [-; -]	0.13 [0.05; 0.31]	
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT^h: Decreased appetite								
Age Group								
< 65	205	86 (42.0)	75.9 [40.6; -]	192	28 (14.6)	Not reached [-; -]	2.51 [1.63; 3.87]	0.109
≥ 65	201	96 (47.8)	27.7 [17.7; -]	196	54 (27.6)	Not reached [-; -]	1.73 [1.24; 2.41]	
Histology								
Endometrioid	239	103 (43.1)	59.4 [33.6; -]	240	43 (17.9)	Not reached [-; -]	2.19 [1.53; 3.14]	0.221
Non-endometrioid	167	79 (47.3)	36.3 [15.6; -]	148	39 (26.4)	Not reached [-; -]	1.71 [1.16; 2.51]	
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT^h: Hypertriglyceridaemia								
Age Group								
< 65	205	28 (13.7)	Not reached [-; -]	192	5 (2.6)	Not reached [-; -]	3.42 [1.29; 9.06]	0.723
≥ 65	201	23 (11.4)	Not reached [-; -]	196	6 (3.1)	Not reached [-; -]	3.05 [1.23; 7.55]	
Histology								
Endometrioid	239	39 (16.3)	Not reached [-; -]	240	10 (4.2)	Not reached [-; -]	2.87 [1.41; 5.84]	0.363
Non-endometrioid	167	12 (7.2)	Not reached [-; -]	148	1 (0.7)	Not reached [-; -]	7.98 [1.03; 61.84]	
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT^h: Hypomagnesaemia								
Age Group								
< 65	205	23 (11.2)	Not reached [-; -]	192	8 (4.2)	Not reached [-; -]	1.53 [0.66; 3.56]	0.751
≥ 65	201	49	Not reached	196	18	Not reached	1.98	
		(24.4)	[93.3; -]		(9.2)	[-; -]	[1.14; 3.44]	
Histology								
Endometrioid	239	36 (15.1)	Not reached [-; -]	240	13 (5.4)	Not reached [-; -]	1.68 [0.87; 3.25]	0.787
Non-endometrioid	167	36 (21.6)	Not reached [-; -]	148	13 (8.8)	Not reached [-; -]	1.82 [0.95; 3.46]	
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT^h: Arthralgia								
Age Group								

< 65	205	61 (29.8)	Not reached [90.3; -]	192	10 (5.2)	Not reached [-; -]	5.33 [2.71; 10.45]	0.117
≥ 65	201	63 (31.3)	Not reached [57.9; -]	196	21 (10.7)	Not reached [-; -]	2.63 [1.59; 4.32]	
Histology								
Endometrioid	239	62 (25.9)	Not reached [-; -]	240	20 (8.3)	Not reached [-; -]	2.81 [1.69; 4.68]	0.217
Non-endometrioid	167	62 (37.1)	90.3 [37.1; -]	148	11 (7.4)	Not reached [-; -]	4.55 [2.38; 8.69]	
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT^h: Myalgia								
Age Group								
< 65	205	48 (23.4)	Not reached [84.4; -]	192	9 (4.7)	Not reached [-; -]	4.39 [2.14; 8.99]	0.143
≥ 65	201	24 (11.9)	Not reached [-; -]	196	10 (5.1)	Not reached [-; -]	1.86 [0.88; 3.96]	
Histology								
Endometrioid	239	48 (20.1)	Not reached [93.7; -]	240	12 (5.0)	Not reached [-; -]	3.51 [1.85; 6.65]	0.566
Non-endometrioid	167	24 (14.4)	Not reached [-; -]	148	7 (4.7)	Not reached [-; -]	2.37 [1.01; 5.59]	
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT^h: Pain in extremity								
Age Group								
< 65	205	29 (14.1)	Not reached [-; -]	192	12 (6.3)	Not reached [-; -]	1.79 [0.90; 3.55]	0.657
≥ 65	201	16 (8.0)	Not reached [-; -]	196	9 (4.6)	Not reached [-; -]	1.52 [0.67; 3.47]	
Histology								
Endometrioid	239	23 (9.6)	Not reached [-; -]	240	15 (6.3)	Not reached [-; -]	1.16 [0.59; 2.27]	0.188
Non-endometrioid	167	22 (13.2)	Not reached [-; -]	148	6 (4.1)	Not reached [-; -]	2.98 [1.20; 7.35]	
SOC: Nervous system disorders, PT^h: Headache								
Age Group								
< 65	205	51 (24.9)	Not reached [-; -]	192	20 (10.4)	Not reached [-; -]	2.12 [1.25; 3.58]	0.264
≥ 65	201	50 (24.9)	Not reached [-; -]	196	14 (7.1)	Not reached [-; -]	3.27 [1.80; 5.95]	
Histology								
Endometrioid	239	52 (21.8)	Not reached [-; -]	240	23 (9.6)	Not reached [-; -]	2.01 [1.22; 3.30]	0.131
Non-endometrioid	167	49 (29.3)	Not reached [82.0; -]	148	11 (7.4)	Not reached [-; -]	3.75 [1.94; 7.26]	
SOC: Nervous system disorders, PT^h: Neuropathy peripheral								
Age Group								
< 65	205	10 (4.9)	Not reached [-; -]	192	9 (4.7)	Not reached [-; -]	0.64 [0.25; 1.66]	0.236
≥ 65	201	6 (3.0)	Not reached [-; -]	196	13 (6.6)	Not reached [-; -]	0.39 [0.15; 1.04]	
Histology								
Endometrioid	239	8 (3.3)	Not reached [-; -]	240	14 (5.8)	Not reached [-; -]	0.46 [0.19; 1.12]	0.553
Non-endometrioid	167	8 (4.8)	Not reached [-; -]	148	8 (5.4)	Not reached [-; -]	0.56 [0.20; 1.60]	

SOC: Nervous system disorders, PT^h: Peripheral sensory neuropathy								
Age Group								
< 65	205	7 (3.4)	Not reached [-; -]	192	10 (5.2)	Not reached [-; -]	0.39 [0.14; 1.10]	0.163
≥ 65	201	1 (0.5)	Not reached [-; -]	196	7 (3.6)	Not reached [-; -]	0.13 [0.02; 1.05]	
Histology								
Endometrioid	239	5 (2.1)	Not reached [-; -]	240	10 (4.2)	Not reached [-; -]	0.29 [0.09; 0.96]	0.765
Non-endometrioid	167	3 (1.8)	Not reached [-; -]	148	7 (4.7)	Not reached [-; -]	0.29 [0.07; 1.13]	
SOC: Nervous system disorders, PT^h: Tremor								
Age Group								
< 65	205	4 (2.0)	Not reached [-; -]	192	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.420
≥ 65	201	9 (4.5)	Not reached [-; -]	196	1 (0.5)	Not reached [-; -]	7.33 [0.92; 58.44]	
Histology								
Endometrioid	239	6 (2.5)	n.c.	240	1 (0.4)	n.c.	n.c.	n.c.
Non-endometrioid	167	7 (4.2)	n.c.	148	0 (0.0)	n.c.	n.c.	
SOC: Renal and urinary disorders, PT^h: Proteinuria								
Age Group								
< 65	205	60 (29.3)	Not reached [73.0; -]	192	4 (2.1)	Not reached [-; -]	12.38 [4.48; 34.22]	0.414
≥ 65	201	57 (28.4)	Not reached [-; -]	196	7 (3.6)	Not reached [-; -]	8.05 [3.66; 17.70]	
Histology								
Endometrioid	239	67 (28.0)	Not reached [-; -]	240	6 (2.5)	Not reached [-; -]	10.25 [4.43; 23.74]	0.736
Non-endometrioid	167	50 (29.9)	Not reached [73.0; -]	148	5 (3.4)	Not reached [-; -]	8.88 [3.53; 22.33]	
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT^h: Dysphonia								
Age Group								
< 65	205	37 (18.0)	Not reached [-; -]	192	1 (0.5)	Not reached [-; -]	35.22 [4.83; 256.99]	0.713
≥ 65	201	56 (27.9)	Not reached [-; -]	196	1 (0.5)	Not reached [-; -]	59.04 [8.17; 426.79]	
Histology								
Endometrioid	239	46 (19.2)	Not reached [-; -]	240	1 (0.4)	Not reached [-; -]	49.02 [6.76; 355.63]	0.959
Non-endometrioid	167	47 (28.1)	Not reached [-; -]	148	1 (0.7)	Not reached [-; -]	43.23 [5.96; 313.70]	
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT^h: Epistaxis								
Age Group								
< 65	205	15 (7.3)	Not reached [-; -]	192	4 (2.1)	Not reached [-; -]	2.50 [0.81; 7.70]	0.846
≥ 65	201	17 (8.5)	Not reached [-; -]	196	6 (3.1)	Not reached [-; -]	2.17 [0.84; 5.60]	
Histology								
Endometrioid	239	20 (8.4)	Not reached [-; -]	240	5 (2.1)	Not reached [-; -]	2.89 [1.06; 7.87]	0.349
Non-endometrioid	167	12	Not reached	148	5	Not reached	1.70	

		(7.2)	[-; -]		(3.4)	[-; -]	[0.59; 4.90]	
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT^h: Pulmonary embolism								
Age Group								
< 65	205	5 (2.4)	Not reached [-; -]	192	8 (4.2)	Not reached [-; -]	0.24 [0.07; 0.85]	0.407
≥ 65	201	8 (4.0)	Not reached [-; -]	196	8 (4.1)	Not reached [-; -]	0.66 [0.24; 1.81]	
Histology								
Endometrioid	239	3 (1.3)	Not reached [-; -]	240	9 (3.8)	Not reached [-; -]	0.20 [0.05; 0.81]	0.098
Non-endometrioid	167	10 (6.0)	Not reached [-; -]	148	7 (4.7)	Not reached [-; -]	0.63 [0.23; 1.75]	
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT^h: Alopecia								
Age Group								
< 65	205	13 (6.3)	Not reached [-; -]	192	58 (30.2)	Not reached [-; -]	0.13 [0.07; 0.23]	0.437
≥ 65	201	9 (4.5)	Not reached [-; -]	196	62 (31.6)	Not reached [-; -]	0.10 [0.05; 0.21]	
Histology								
Endometrioid	239	15 (6.3)	Not reached [-; -]	240	80 (33.3)	Not reached [-; -]	0.12 [0.07; 0.22]	0.726
Non-endometrioid	167	7 (4.2)	Not reached [-; -]	148	40 (27.0)	Not reached [-; -]	0.11 [0.05; 0.24]	
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT^h: Nail discolouration								
Age Group								
< 65	205	0 (0.0)	n.c.	192	9 (4.7)	n.c.	n.c.	n.c.
≥ 65	201	2 (1.0)	n.c.	196	5 (2.6)	n.c.	n.c.	
Histology								
Endometrioid	239	2 (0.8)	Not reached [-; -]	240	10 (4.2)	Not reached [-; -]	0.18 [0.04; 0.80]	0.227
Non-endometrioid	167	0 (0.0)	Not reached [-; -]	148	4 (2.7)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT^h: Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome								
Histology								
Endometrioid	239	46 (19.2)	Not reached [-; -]	240	1 (0.4)	Not reached [-; -]	39.54 [5.44; 287.34]	0.414
Non-endometrioid	167	40 (24.0)	Not reached [-; -]	148	2 (1.4)	Not reached [-; -]	14.93 [3.59; 62.02]	
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT^h: Pruritus								
Age Group								
< 65	205	17 (8.3)	Not reached [-; -]	192	7 (3.6)	Not reached [-; -]	1.43 [0.57; 3.60]	0.171
≥ 65	201	25 (12.4)	Not reached [-; -]	196	5 (2.6)	Not reached [-; -]	3.67 [1.38; 9.77]	
Histology								
Endometrioid	239	25 (10.5)	Not reached [-; -]	240	7 (2.9)	Not reached [-; -]	2.53 [1.07; 5.99]	0.806
Non-endometrioid	167	17 (10.2)	Not reached [-; -]	148	5 (3.4)	Not reached [-; -]	2.10 [0.75; 5.90]	
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT^h: Rash								
Age Group								

< 65	205	34 (16.6)	Not reached [99.3; -]	192	10 (5.2)	Not reached [38.1; -]	2.41 [1.17; 4.95]	0.107
≥ 65	201	27 (13.4)	Not reached [-; -]	196	3 (1.5)	Not reached [-; -]	7.42 [2.24; 24.61]	
Histology								
Endometrioid	239	40 (16.7)	Not reached [99.3; -]	240	10 (4.2)	Not reached [-; -]	3.32 [1.64; 6.69]	0.594
Non-endometrioid	167	21 (12.6)	Not reached [-; -]	148	3 (2.0)	Not reached [32.4; -]	4.71 [1.38; 16.02]	
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT^h: Rash maculo-papular								
Age Group								
< 65	205	9 (4.4)	Not reached [-; -]	192	1 (0.5)	Not reached [-; -]	6.57 [0.82; 52.30]	0.833
≥ 65	201	6 (3.0)	Not reached [-; -]	196	1 (0.5)	Not reached [-; -]	3.95 [0.46; 34.02]	
Histology								
Endometrioid	239	8 (3.3)	n.c.	240	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.
Non-endometrioid	167	7 (4.2)	n.c.	148	2 (1.4)	n.c.	n.c.	
SOC: Vascular disorders, PT^h: Hypertension								
Age Group								
< 65	205	127 (62.0)	6.0 [3.7; 11.3]	192	8 (4.2)	Not reached [-; -]	20.10 [9.82; 41.12]	0.674
≥ 65	201	133 (66.2)	3.1 [2.1; 5.1]	196	12 (6.1)	Not reached [-; -]	16.35 [9.04; 29.56]	
Histology								
Endometrioid	239	157 (65.7)	5.1 [3.1; 6.3]	240	12 (5.0)	Not reached [-; -]	19.41 [10.78; 34.97]	0.742
Non-endometrioid	167	103 (61.7)	3.1 [2.3; 11.3]	148	8 (5.4)	Not reached [-; -]	15.40 [7.49; 31.68]	
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: all-participants-as-treated population</p> <p>d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data</p> <p>e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval</p> <p>g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)</p> <p>h: A specific adverse event appears on this report only if its incidence ≥ 10% or (incidence ≥ 1% and in at least 10 participants) in one or more groups and 95%-CI of main treatment effect doesn't include "1", and p-value for interaction test is greater than or equal to 0.05 or rule of 10 is not met</p> <p>CI: Confidence Interval; n.a.: not applicable (when estimation not possible); n.c.: not calculated. At least 10 participants per subgroup and at least 10 events in one of the subgroups necessary; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>								

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse SOC/PT

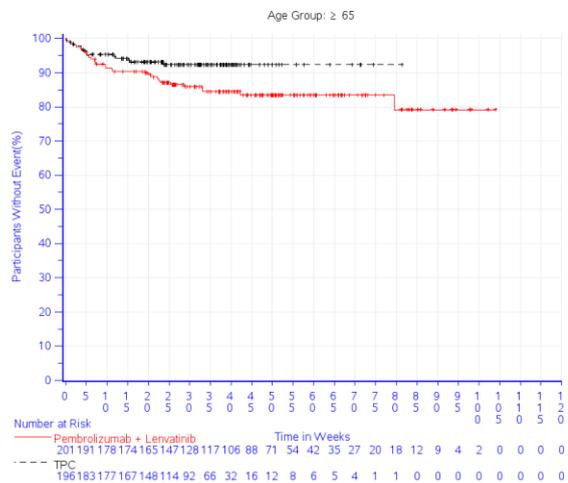
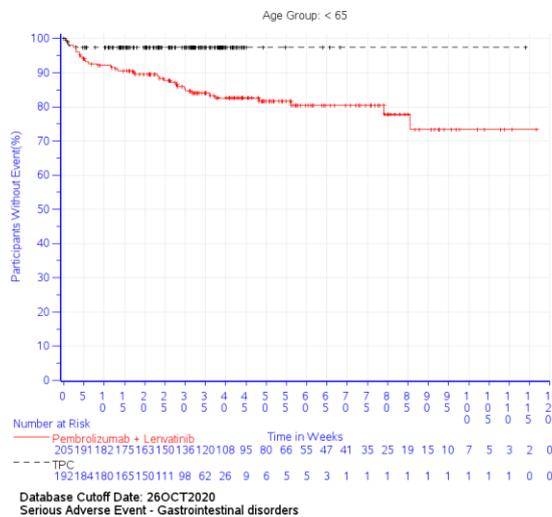
Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 775 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse SOC/PT

KEYNOTE 775 ^a	P-Values of Treatment by Subgroup Interaction Tests ^b	
	Age Group (< 65 vs. ≥ 65)	Histology (Endometrioid vs. Non-endometrioid)
Serious Adverse Events by SOC and PT^c - Time to Event		
Blood and lymphatic system disorders	0.259	0.979
Febrile neutropenia	0.816	0.796
Endocrine disorders	n.c.	n.c.
Gastrointestinal disorders	0.039^d	0.565
Hepatobiliary disorders	0.161	0.199
Infections and infestations	0.937	0.822
Urinary tract infection	0.632	0.210
Metabolism and nutrition disorders	0.467	0.102
Vascular disorders	0.303	0.965
Hypertension	0.998	0.998
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)</p> <p>c: A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence ≥ 5% or (incidence ≥ 1% and in at least 10 participants) in one or more groups and 95%-CI of main treatment effect doesn't include "1",</p> <p>d: p-value of interaction smaller than 0.05</p> <p>n.c.: not calculated. At least 10 subjects per subgroup and at least 10 events in one of the subgroups necessary; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class</p>		

Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p-Wert für Interaktionstests < 0.05 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse SOC/PT aus RCT (KEYNOTE 775) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

KEYNOTE 775 ^a		Pembrolizumab + Lenvatinib			TPC ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b	
Serious Adverse Events	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	HazardRatio [95 %-CI] ^e	p-Value for Interaction Test ^g	
									SOC^h: Gastrointestinal disorders
Age Group									
< 65	205	36 (17.6)	Not reached [-; -]	192	5 (2.6)	Not reached [-; -]	5.58 [2.18; 14.33]	0.039	
≥ 65	201	31 (15.4)	Not reached [-; -]	196	14 (7.1)	Not reached [-; -]	1.93 [1.02; 3.66]		

a: Database Cutoff Date: 26OCT2020
b: Treatment of physician's choice of doxorubicin or paclitaxel
c: Number of participants: all-participants-as-treated population
d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data
e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval
g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)
h: A system organ class appears on this report only if its incidence ≥ 5% or (incidence ≥ 1% and in at least 10 participants) in one or more groups and 95%-CI of main treatment effect doesn't include "1", and p-value for interaction test is smaller than 0.05 and rule of 10 is met
CI: Confidence Interval; n.a.: not applicable (when estimation not possible); SOC: System Organ Class; TPC: Treatment of Physician's Choice



Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p-Wert für Interaktionstests ≥ 0.05 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse SOC/PT aus RCT (KEYNOTE 775) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

KEYNOTE 775 ^a		Pembrolizumab + Lenvatinib		TPC ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b	p-Value for Interaction Test ^e	
Serious Events	Adverse Events	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]		HazardRatio [95 %-CI] ^e
SOC^h: Blood and lymphatic system disorders									
Age Group									
< 65		205	2 (1.0)	Not reached [-; -]	192	15 (7.8)	Not reached [-; -]	0.09 [0.02; 0.43]	0.259
≥ 65		201	5 (2.5)	Not reached [-; -]	196	15 (7.7)	Not reached [-; -]	0.31 [0.11; 0.85]	
Histology									
Endometrioid		239	4 (1.7)	Not reached [-; -]	240	18 (7.5)	Not reached [-; -]	0.21 [0.07; 0.63]	0.979
Non-endometrioid		167	3 (1.8)	Not reached [-; -]	148	12 (8.1)	Not reached [-; -]	0.18 [0.05; 0.65]	
SOC^h: Endocrine disorders									
Age Group									
< 65		205	3 (1.5)	n.c.	192	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.
≥ 65		201	7 (3.5)	n.c.	196	0 (0.0)	n.c.	n.c.	
Histology									
Endometrioid		239	6 (2.5)	n.c.	240	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.
Non-endometrioid		167	4 (2.4)	n.c.	148	0 (0.0)	n.c.	n.c.	
SOC^h: Gastrointestinal disorders									
Histology									
Endometrioid		239	37 (15.5)	Not reached [-; -]	240	10 (4.2)	Not reached [-; -]	3.23 [1.59; 6.54]	0.565
Non-endometrioid		167	30 (18.0)	Not reached [-; -]	148	9 (6.1)	Not reached [-; -]	2.51 [1.18; 5.33]	
SOC^h: Hepatobiliary disorders									
Age Group									
< 65		205	8 (3.9)	Not reached [-; -]	192	1 (0.5)	Not reached [-; -]	5.36 [0.65; 43.95]	0.161
≥ 65		201	13 (6.5)	Not reached [-; -]	196	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	
Histology									
Endometrioid		239	11 (4.6)	Not reached [-; -]	240	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.199
Non-endometrioid		167	10 (6.0)	Not reached [-; -]	148	1 (0.7)	Not reached [-; -]	6.94 [0.88; 54.44]	
SOC^h: Infections and infestations									
Age Group									
< 65		205	32	Not reached	192	15	Not reached	1.73	0.937

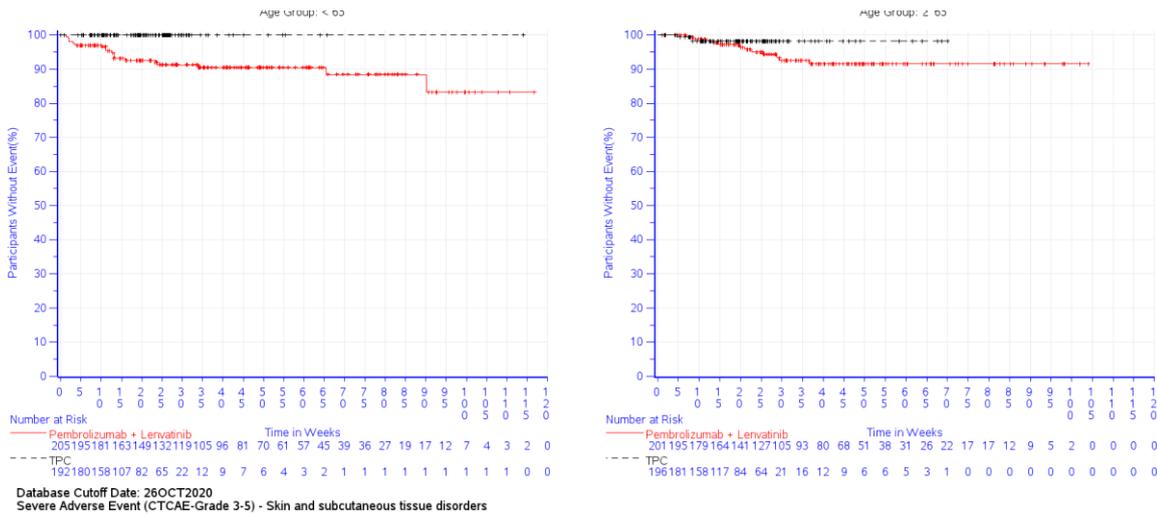
KEYNOTE 775 ^a		Pembrolizumab + Lenvatinib			TPC ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b	p-Value for Interaction Test ^g
Serious Adverse Events	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e		
		≥ 65	201		(15.6) 25 (12.4)	[-; -] Not reached [-; -]	196	(7.8) 13 (6.6)	[-; -] Not reached [-; -]
Histology									
Endometrioid	239	32 (13.4)	Not reached [-; -]	240	16 (6.7)	Not reached [-; -]	1.70 [0.92; 3.13]	0.822	
Non-endometrioid	167	25 (15.0)	Not reached [-; -]	148	12 (8.1)	Not reached [-; -]	1.58 [0.79; 3.17]		
SOC^h: Metabolism and nutrition disorders									
Age Group									
< 65	205	15 (7.3)	Not reached [-; -]	192	2 (1.0)	Not reached [-; -]	5.13 [1.14; 22.95]	0.467	
≥ 65	201	14 (7.0)	Not reached [-; -]	196	4 (2.0)	Not reached [-; -]	3.16 [1.04; 9.61]		
Histology									
Endometrioid	239	19 (7.9)	Not reached [-; -]	240	2 (0.8)	Not reached [-; -]	8.25 [1.91; 35.66]	0.102	
Non-endometrioid	167	10 (6.0)	Not reached [-; -]	148	4 (2.7)	Not reached [-; -]	1.68 [0.51; 5.51]		
SOC^h: Vascular disorders									
Age Group									
< 65	205	9 (4.4)	Not reached [-; -]	192	2 (1.0)	Not reached [-; -]	3.79 [0.81; 17.83]	0.303	
≥ 65	201	15 (7.5)	Not reached [-; -]	196	1 (0.5)	Not reached [-; -]	13.55 [1.78; 102.90]		
Histology									
Endometrioid	239	15 (6.3)	Not reached [-; -]	240	2 (0.8)	Not reached [-; -]	7.07 [1.61; 31.07]	0.965	
Non-endometrioid	167	9 (5.4)	Not reached [-; -]	148	1 (0.7)	Not reached [-; -]	6.98 [0.87; 55.82]		
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: all-participants-as-treated population</p> <p>d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data</p> <p>e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval</p> <p>g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)</p> <p>h: A system organ class appears on this report only if its incidence ≥ 10% or (incidence ≥ 1% and in at least 10 participants) in one or more groups and 95%-CI of main treatment effect doesn't include "1", and p-value for interaction test is greater than or equal to 0.05 or rule of 10 is not met</p> <p>CI: Confidence Interval; n.a.: not applicable (when estimation not possible); n.c.: not calculated. At least 10 participants per subgroup and at least 10 events in one of the subgroups necessary; SOC: System Organ Class; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>									

KEYNOTE 775 ^a		Pembrolizumab + Lenvatinib		TPC ^b		Lenvatinib +		
Serious Adverse Events	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	N ^c	Participants with Event n (%)	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	Pembrolizumab vs. TPC ^b	p-Value for Interaction Test ^e
							Hazard Ratio [95 %-CI] ^e	
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT^h: Febrile neutropenia								
Age Group								
< 65	205	1 (0.5)	Not reached [-; -]	192	9 (4.7)	Not reached [-; -]	0.06 [0.01; 0.57]	0.816
≥ 65	201	1 (0.5)	Not reached [-; -]	196	7 (3.6)	Not reached [-; -]	0.13 [0.02; 1.08]	
Histology								
Endometrioid	239	1 (0.4)	Not reached [-; -]	240	10 (4.2)	Not reached [-; -]	0.10 [0.01; 0.76]	0.796
Non-endometrioid	167	1 (0.6)	Not reached [-; -]	148	6 (4.1)	Not reached [-; -]	0.09 [0.01; 0.85]	
SOC: Infections and infestations, PT^h: Urinary tract infection								
Age Group								
< 65	205	9 (4.4)	Not reached [-; -]	192	1 (0.5)	Not reached [-; -]	6.33 [0.79; 50.79]	0.632
≥ 65	201	4 (2.0)	Not reached [-; -]	196	1 (0.5)	Not reached [-; -]	3.60 [0.40; 32.31]	
Histology								
Endometrioid	239	8 (3.3)	Not reached [-; -]	240	2 (0.8)	Not reached [-; -]	3.29 [0.69; 15.72]	0.210
Non-endometrioid	167	5 (3.0)	Not reached [-; -]	148	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	
SOC: Vascular disorders, PT^h: Hypertension								
Age Group								
< 65	205	7 (3.4)	Not reached [-; -]	192	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.998
≥ 65	201	10 (5.0)	Not reached [-; -]	196	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	
Histology								
Endometrioid	239	10 (4.2)	Not reached [-; -]	240	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.998
Non-endometrioid	167	7 (4.2)	Not reached [-; -]	148	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: all-participants-as-treated population</p> <p>d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data</p> <p>e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval</p> <p>g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)</p> <p>h: A specific adverse event appears on this report only if its incidence ≥ 5% or (incidence ≥ 1% and in at least 10 participants) in one or more groups and 95%-CI of main treatment effect doesn't include "1", and p-value for interaction test is greater than or equal to 0.05 or rule of 10 is not met</p> <p>CI: Confidence Interval; n.a.: not applicable (when estimation not possible); n.c.: not calculated. At least 10 participants per subgroup and at least 10 events in one of the subgroups necessary; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>								

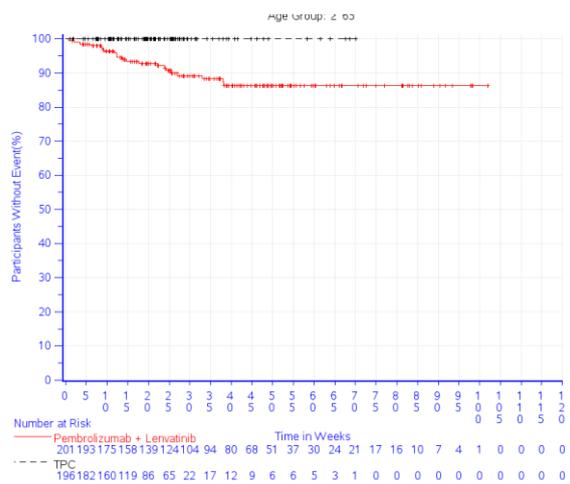
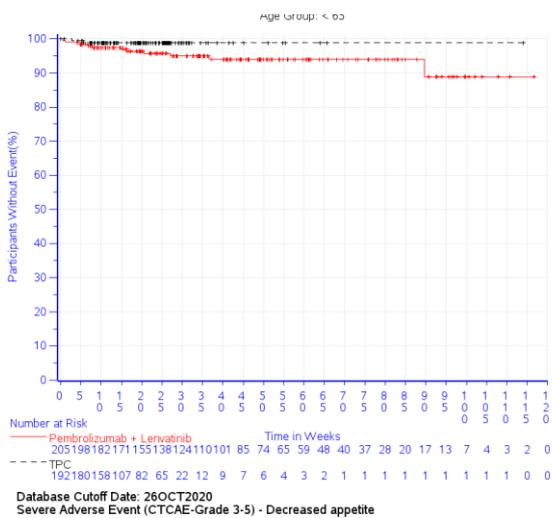
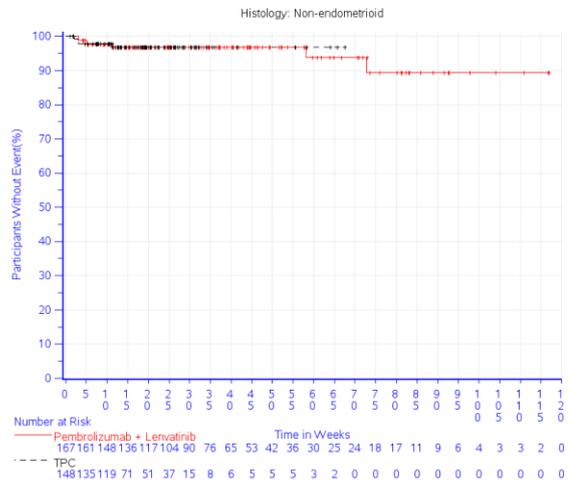
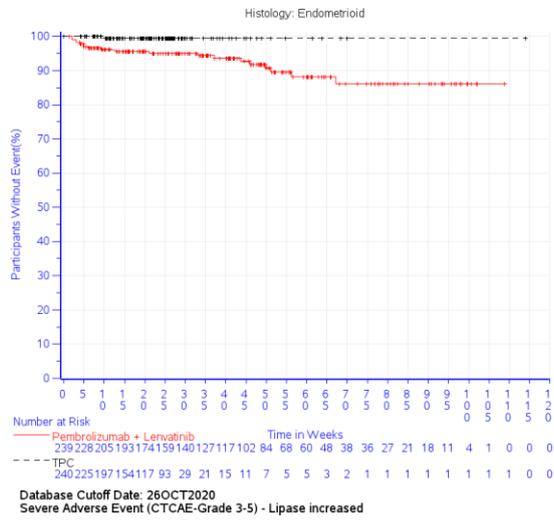
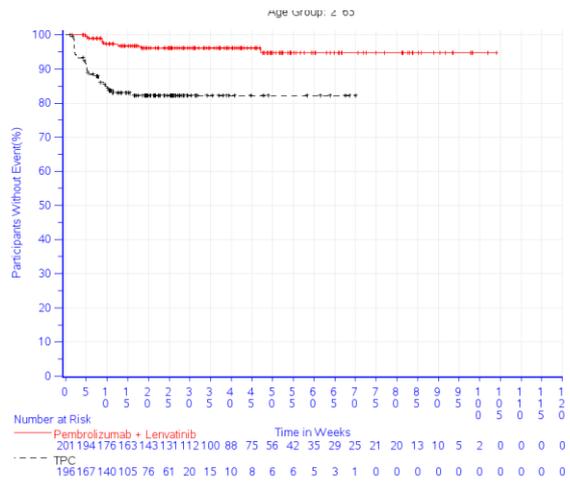
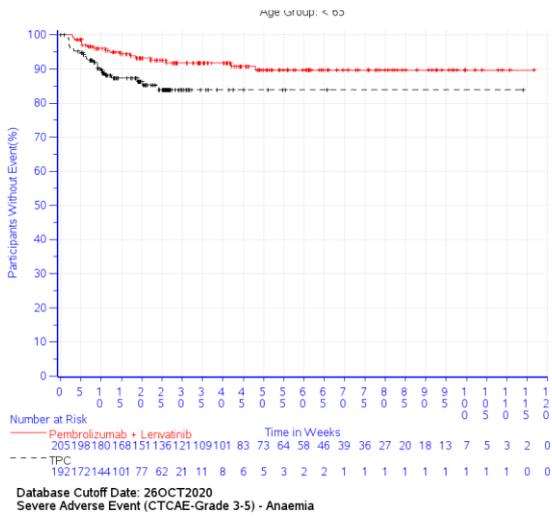
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-5) SOC/PT

Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 775 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE 3-5) SOC/PT

KEYNOTE 775 ^a	P-Values of Treatment by Subgroup Interaction Tests ^b	
	Age Group (< 65 vs. ≥ 65)	Histology (Endometrioid vs. Non-endometrioid)
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5) by SOC and PT^c - Time to Event		
Blood and lymphatic system disorders	0.471	0.904
Anaemia	0.047^d	0.730
Febrile neutropenia	0.744	0.777
Leukopenia	0.997	0.997
Lymphopenia	0.280	0.340
Neutropenia	0.385	0.689
Cardiac disorders	0.645	0.404
Endocrine disorders	n.c.	n.c.
Gastrointestinal disorders	0.101	0.202
Hepatobiliary disorders	0.185	0.155
Investigations	0.553	< 0.001^d
Alanine aminotransferase increased	0.096	0.891
Lipase increased	0.348	0.018^d
Neutrophil count decreased	0.395	0.848
Weight decreased	0.262	0.111
White blood cell count decreased	0.531	0.198
Metabolism and nutrition disorders	0.927	0.809
Decreased appetite	0.036^d	0.115
Hyponatraemia	0.642	0.263
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0.906	0.697
Renal and urinary disorders	0.932	0.928
Proteinuria	0.266	0.169
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0.382	0.513
Skin and subcutaneous tissue disorders	0.026^d	0.656
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	n.c.	n.c.
Vascular disorders	0.930	0.167
Hypertension	0.053	0.519
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)</p> <p>c: A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence ≥ 5% or (incidence ≥ 1% and in at least 10 participants) in one or more groups and 95%-CI of main treatment effect doesn't include "1",</p> <p>d: p-value of interaction smaller than 0.05</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.c.: not calculated. At least 10 subjects per subgroup and at least 10 events in one of the subgroups necessary; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class</p>		



KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib			TPC ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b	p-Value for Interaction Test ^g
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5)	Participants with Event n (%) ^c	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]		Participants with Event n (%) ^c	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]		HazardRatio [95 %-CI] ^e	
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT^h: Anaemia								
Age Group								
< 65	205	17 (8.3)	Not reached [-; -]	192	25 (13.0)	Not reached [-; -]	0.47 [0.25; 0.88]	0.047
≥ 65	201	8 (4.0)	Not reached [-; -]	196	32 (16.3)	Not reached [-; -]	0.20 [0.09; 0.43]	
SOC: Investigations, PT^h: Lipase increased								
Histology								
Endometrioid	239	19 (7.9)	Not reached [-; -]	240	1 (0.4)	Not reached [-; -]	11.40 [1.49; 87.27]	0.018
Non-endometrioid	167	7 (4.2)	Not reached [-; -]	148	4 (2.7)	Not reached [-; -]	1.04 [0.29; 3.81]	
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT^h: Decreased appetite								
Age Group								
< 65	205	11 (5.4)	Not reached [-; -]	192	2 (1.0)	Not reached [-; -]	3.49 [0.75; 16.19]	0.036
≥ 65	201	21 (10.4)	Not reached [-; -]	196	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: all-participants-as-treated population</p> <p>d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data</p> <p>e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval</p> <p>g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)</p> <p>h: A specific adverse event appears on this report only if its incidence ≥ 5% or (incidence ≥ 1% and in at least 10 participants) in one or more groups and 95%-CI of main treatment effect doesn't include "1", and p-value for interaction test is smaller than 0.05 and rule of 10 is met</p> <p>CI: Confidence Interval; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.a.: not applicable (when estimation not possible); PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>								



Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p-Wert für Interaktionstests ≥ 0.05 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE 3-5) SOC/PT aus RCT (KEYNOTE 775) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib			TPC ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b	p-Value for Interaction Test ^g
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5)	Participants with Event n (%) N ^c	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	Participants with Event n (%) N ^c	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	HazardRatio [95 %-CI] ^e			
SOC^h: Blood and lymphatic system disorders								
Age Group								
< 65	205	23 (11.2)	Not reached [-; -]	192	71 (37.0)	Not reached [-; -]	0.21 [0.13; 0.33]	0.471
≥ 65	201	22 (10.9)	Not reached [-; -]	196	88 (44.9)	Not reached [10.0; -]	0.16 [0.10; 0.26]	
Histology								
Endometrioid	239	27 (11.3)	Not reached [-; -]	240	100 (41.7)	Not reached [24.1; -]	0.20 [0.13; 0.30]	0.904
Non-endometrioid	167	18 (10.8)	Not reached [-; -]	148	59 (39.9)	Not reached [15.6; -]	0.16 [0.09; 0.28]	
SOC^h: Cardiac disorders								
Age Group								
< 65	205	4 (2.0)	Not reached [-; -]	192	5 (2.6)	Not reached [-; -]	0.30 [0.07; 1.22]	0.645
≥ 65	201	7 (3.5)	Not reached [-; -]	196	7 (3.6)	Not reached [-; -]	0.54 [0.18; 1.63]	
Histology								
Endometrioid	239	5 (2.1)	Not reached [-; -]	240	8 (3.3)	Not reached [-; -]	0.40 [0.12; 1.27]	0.404
Non-endometrioid	167	6 (3.6)	Not reached [-; -]	148	4 (2.7)	Not reached [-; -]	0.48 [0.12; 1.86]	
SOC^h: Endocrine disorders								
Age Group								
< 65	205	4 (2.0)	n.c.	192	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.
≥ 65	201	9 (4.5)	n.c.	196	0 (0.0)	n.c.	n.c.	
Histology								
Endometrioid	239	8 (3.3)	n.c.	240	0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.
Non-endometrioid	167	5 (3.0)	n.c.	148	0 (0.0)	n.c.	n.c.	
SOC^h: Gastrointestinal disorders								
Age Group								
< 65	205	52 (25.4)	89.6 [83.4; -]	192	13 (6.8)	Not reached [-; -]	2.20 [1.17; 4.13]	0.101
≥ 65	201	54 (26.9)	Not reached [79.6; -]	196	28 (14.3)	Not reached [-; -]	1.38 [0.86; 2.20]	
Histology								
Endometrioid	239	61 (25.5)	Not reached [85.4; -]	240	21 (8.8)	Not reached [-; -]	2.02 [1.21; 3.37]	0.202
Non-endometrioid	167	45 (26.9)	89.6 [83.4; -]	148	20 (13.5)	Not reached [-; -]	1.16 [0.67; 2.01]	

KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib			TPC ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b	p-Value for Interaction Test ^g
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5)	Participants with Event n (%) N ^c	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	Participants with Event n (%) N ^c	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e			
SOC^h: Hepatobiliary disorders								
Age Group								
< 65	205	12 (5.9)	Not reached [-; -]	192	1 (0.5)	Not reached [-; -]	4.47 [0.56; 36.03]	0.185
≥ 65	201	15 (7.5)	Not reached [-; -]	196	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	
Histology								
Endometrioid	239	16 (6.7)	Not reached [-; -]	240	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.155
Non-endometrioid	167	11 (6.6)	Not reached [-; -]	148	1 (0.7)	Not reached [-; -]	4.90 [0.61; 39.17]	
SOC^h: Investigations								
Age Group								
< 65	205	70 (34.1)	Not reached [58.1; -]	192	59 (30.7)	82.1 [-; -]	0.64 [0.44; 0.92]	0.553
≥ 65	201	63 (31.3)	Not reached [58.0; -]	196	55 (28.1)	Not reached [-; -]	0.78 [0.54; 1.14]	
SOC^h: Metabolism and nutrition disorders								
Age Group								
< 65	205	42 (20.5)	Not reached [89.6; -]	192	11 (5.7)	Not reached [-; -]	2.53 [1.28; 4.98]	0.927
≥ 65	201	55 (27.4)	Not reached [-; -]	196	16 (8.2)	Not reached [-; -]	2.43 [1.38; 4.28]	
Histology								
Endometrioid	239	51 (21.3)	Not reached [-; -]	240	16 (6.7)	Not reached [-; -]	2.29 [1.29; 4.06]	0.809
Non-endometrioid	167	46 (27.5)	Not reached [81.3; -]	148	11 (7.4)	Not reached [-; -]	2.53 [1.30; 4.95]	
SOC^h: Musculoskeletal and connective tissue disorders								
Age Group								
< 65	205	18 (8.8)	Not reached [-; -]	192	3 (1.6)	Not reached [-; -]	3.66 [1.06; 12.70]	0.906
≥ 65	201	12 (6.0)	Not reached [-; -]	196	2 (1.0)	Not reached [-; -]	3.57 [0.78; 16.40]	
Histology								
Endometrioid	239	19 (7.9)	Not reached [-; -]	240	3 (1.3)	Not reached [-; -]	3.86 [1.12; 13.35]	0.697
Non-endometrioid	167	11 (6.6)	Not reached [-; -]	148	2 (1.4)	Not reached [-; -]	3.40 [0.74; 15.66]	
SOC^h: Renal and urinary disorders								
Age Group								
< 65	205	22 (10.7)	Not reached [-; -]	192	5 (2.6)	Not reached [-; -]	2.48 [0.91; 6.79]	0.932
≥ 65	201	25 (12.4)	Not reached [-; -]	196	7 (3.6)	Not reached [-; -]	2.62 [1.12; 6.15]	
Histology								
Endometrioid	239	25 (10.5)	Not reached [-; -]	240	7 (2.9)	Not reached [-; -]	2.37 [1.00; 5.63]	0.928

KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib			TPC ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b	p-Value for Interaction Test ^g
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5)	Participants with Event n (%) N ^c	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	Participants with Event n (%) N ^c	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e			
Non-endometrioid	167 22 (13.2)	Not reached [83.4; -]	148 5 (3.4)	Not reached [-; -]	2.70 [1.00; 7.28]			
SOC^h: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Age Group								
< 65	205 11 (5.4)	Not reached [-; -]	192 10 (5.2)	Not reached [-; -]	0.55 [0.21; 1.40]	0.382		
≥ 65	201 9 (4.5)	Not reached [-; -]	196 16 (8.2)	Not reached [55.7; -]	0.37 [0.16; 0.87]			
Histology								
Endometrioid	239 9 (3.8)	Not reached [-; -]	240 15 (6.3)	Not reached [55.7; -]	0.36 [0.15; 0.87]	0.513		
Non-endometrioid	167 11 (6.6)	Not reached [-; -]	148 11 (7.4)	Not reached [-; -]	0.51 [0.21; 1.23]			
SOC^h: Skin and subcutaneous tissue disorders								
Histology								
Endometrioid	239 23 (9.6)	Not reached [-; -]	240 2 (0.8)	Not reached [-; -]	7.66 [1.78; 32.91]	0.656		
Non-endometrioid	167 8 (4.8)	Not reached [-; -]	148 1 (0.7)	Not reached [-; -]	5.22 [0.65; 42.18]			
SOC^h: Vascular disorders								
Age Group								
< 65	205 71 (34.6)	Not reached [-; -]	192 6 (3.1)	Not reached [-; -]	11.37 [4.93; 26.23]	0.930		
≥ 65	201 88 (43.8)	73.0 [32.3; -]	196 9 (4.6)	Not reached [63.3; -]	10.67 [5.36; 21.22]			
Histology								
Endometrioid	239 97 (40.6)	Not reached [59.7; -]	240 7 (2.9)	Not reached [63.3; -]	15.15 [7.02; 32.69]	0.167		
Non-endometrioid	167 62 (37.1)	Not reached [43.4; -]	148 8 (5.4)	Not reached [-; -]	7.11 [3.39; 14.88]			
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: all-participants-as-treated population</p> <p>d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data</p> <p>e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval</p> <p>g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)</p> <p>h: A system organ class appears on this report only if its incidence ≥ 10% or (incidence ≥ 1% and in at least 10 participants) in one or more groups and 95%-CI of main treatment effect doesn't include "1", and p-value for interaction test is greater than or equal to 0.05 or rule of 10 is not met</p> <p>CI: Confidence Interval; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.a.: not applicable (when estimation not possible); n.c.: not calculated. At least 10 participants per subgroup and at least 10 events in one of the subgroups necessary; SOC: System Organ Class; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>								

KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib			TPC ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b	p-Value for Interaction Test ^g
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5)	Participants with Event n (%) N ^c	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	Participants with Event n (%) N ^c	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e			
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT^b: Anaemia								
Histology								
Endometrioid	239	13 (5.4)	Not reached [-; -]	240	30 (12.5)	Not reached [-; -]	0.38 [0.20; 0.73]	0.730
Non-endometrioid	167	12 (7.2)	Not reached [-; -]	148	27 (18.2)	Not reached [-; -]	0.25 [0.12; 0.51]	
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT^b: Febrile neutropenia								
Age Group								
< 65	205	1 (0.5)	Not reached [-; -]	192	13 (6.8)	Not reached [-; -]	0.04 [0.01; 0.37]	0.744
≥ 65	201	1 (0.5)	Not reached [-; -]	196	9 (4.6)	Not reached [-; -]	0.09 [0.01; 0.72]	
Histology								
Endometrioid	239	1 (0.4)	Not reached [-; -]	240	14 (5.8)	Not reached [-; -]	0.06 [0.01; 0.48]	0.777
Non-endometrioid	167	1 (0.6)	Not reached [-; -]	148	8 (5.4)	Not reached [-; -]	0.06 [0.01; 0.55]	
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT^b: Leukopenia								
Age Group								
< 65	205	0 (0.0)	Not reached [-; -]	192	16 (8.3)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.997
≥ 65	201	0 (0.0)	Not reached [-; -]	196	15 (7.7)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	
Histology								
Endometrioid	239	0 (0.0)	Not reached [-; -]	240	16 (6.7)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.997
Non-endometrioid	167	0 (0.0)	Not reached [-; -]	148	15 (10.1)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT^b: Lymphopenia								
Age Group								
< 65	205	4 (2.0)	Not reached [-; -]	192	4 (2.1)	Not reached [-; -]	0.86 [0.21; 3.44]	0.280
≥ 65	201	3 (1.5)	Not reached [-; -]	196	9 (4.6)	Not reached [-; -]	0.21 [0.05; 0.80]	
Histology								
Endometrioid	239	5 (2.1)	Not reached [-; -]	240	7 (2.9)	Not reached [-; -]	0.62 [0.19; 1.96]	0.340
Non-endometrioid	167	2 (1.2)	Not reached [-; -]	148	6 (4.1)	Not reached [-; -]	0.16 [0.03; 0.92]	
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT^b: Neutropenia								
Age Group								
< 65	205	2 (1.0)	Not reached [-; -]	192	44 (22.9)	Not reached [-; -]	0.03 [0.01; 0.14]	0.385
≥ 65	201	5	Not reached	196	56	Not reached	0.07	

KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib			TPC ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b	p-Value for Interaction Test ^g
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5)	Participants with Event n (%) N ^c	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	Participants with Event n (%) N ^c	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	HazardRatio [95 %-CI] ^e			
	(2.5)	[-; -]	(28.6)	[-; -]	[0.03; 0.17]			
Histology								
Endometrioid	239	4 (1.7)	Not reached [-; -]	240	68 (28.3)	Not reached [-; -]	0.05 [0.02; 0.13]	0.689
Non-endometrioid	167	3 (1.8)	Not reached [-; -]	148	32 (21.6)	Not reached [-; -]	0.07 [0.02; 0.22]	
SOC: Investigations, PT^h: Alanine aminotransferase increased								
Age Group								
< 65	205	12 (5.9)	Not reached [-; -]	192	3 (1.6)	Not reached [-; -]	2.02 [0.55; 7.48]	0.096
≥ 65	201	7 (3.5)	Not reached [-; -]	196	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	
Histology								
Endometrioid	239	11 (4.6)	Not reached [-; -]	240	2 (0.8)	Not reached [-; -]	3.17 [0.68; 14.85]	0.891
Non-endometrioid	167	8 (4.8)	Not reached [-; -]	148	1 (0.7)	Not reached [-; -]	4.69 [0.57; 38.52]	
SOC: Investigations, PT^h: Lipase increased								
Age Group								
< 65	205	11 (5.4)	Not reached [-; -]	192	3 (1.6)	Not reached [-; -]	1.42 [0.35; 5.72]	0.348
≥ 65	201	15 (7.5)	Not reached [-; -]	196	2 (1.0)	Not reached [-; -]	5.69 [1.28; 25.35]	
SOC: Investigations, PT^h: Neutrophil count decreased								
Age Group								
< 65	205	7 (3.4)	Not reached [-; -]	192	44 (22.9)	82.1 [-; -]	0.09 [0.04; 0.22]	0.395
≥ 65	201	3 (1.5)	Not reached [-; -]	196	39 (19.9)	Not reached [-; -]	0.06 [0.02; 0.19]	
Histology								
Endometrioid	239	4 (1.7)	Not reached [-; -]	240	40 (16.7)	82.1 [-; -]	0.07 [0.02; 0.20]	0.848
Non-endometrioid	167	6 (3.6)	Not reached [-; -]	148	43 (29.1)	Not reached [-; -]	0.08 [0.03; 0.20]	
SOC: Investigations, PT^h: Weight decreased								
Age Group								
< 65	205	24 (11.7)	Not reached [-; -]	192	1 (0.5)	Not reached [-; -]	9.35 [1.24; 70.56]	0.262
≥ 65	201	18 (9.0)	Not reached [-; -]	196	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	
Histology								
Endometrioid	239	28 (11.7)	Not reached [-; -]	240	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.111
Non-endometrioid	167	14 (8.4)	Not reached [-; -]	148	1 (0.7)	Not reached [-; -]	4.39 [0.55; 35.22]	
SOC: Investigations, PT^h: White blood cell count decreased								
Age Group								
< 65	205	4	Not reached	192	21	Not reached	0.13	0.531

KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib			TPC ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b	p-Value for Interaction Test ^e
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5)	Participants with Event n (%) N ^c	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	Participants with Event n (%) N ^c	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e			
≥ 65	201 (2.0) 2 (1.0)	[-; -] Not reached [-; -]	196 (10.9) 20 (10.2)	[-; -] Not reached [-; -]	[0.04; 0.40] 0.09 [0.02; 0.38]			
Histology								
Endometrioid	239 4 (1.7)	Not reached [-; -]	240 18 (7.5)	Not reached [-; -]	0.21 [0.07; 0.61]	0.198		
Non-endometrioid	167 2 (1.2)	Not reached [-; -]	148 23 (15.5)	Not reached [-; -]	0.05 [0.01; 0.23]			
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT^h: Decreased appetite								
Histology								
Endometrioid	239 15 (6.3)	Not reached [-; -]	240 2 (0.8)	Not reached [-; -]	5.22 [1.17; 23.22]	0.115		
Non-endometrioid	167 17 (10.2)	Not reached [-; -]	148 0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]			
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT^h: Hyponatraemia								
Age Group								
< 65	205 7 (3.4)	Not reached [-; -]	192 1 (0.5)	Not reached [-; -]	5.57 [0.68; 45.40]	0.642		
≥ 65	201 11 (5.5)	Not reached [-; -]	196 3 (1.5)	Not reached [-; -]	2.72 [0.75; 9.88]			
Histology								
Endometrioid	239 9 (3.8)	Not reached [-; -]	240 1 (0.4)	Not reached [-; -]	7.02 [0.88; 56.01]	0.263		
Non-endometrioid	167 9 (5.4)	Not reached [-; -]	148 3 (2.0)	Not reached [-; -]	2.05 [0.55; 7.65]			
SOC: Renal and urinary disorders, PT^h: Proteinuria								
Age Group								
< 65	205 11 (5.4)	Not reached [-; -]	192 0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.266		
≥ 65	201 11 (5.5)	Not reached [-; -]	196 1 (0.5)	Not reached [-; -]	8.98 [1.15; 70.04]			
Histology								
Endometrioid	239 13 (5.4)	Not reached [-; -]	240 0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0.169		
Non-endometrioid	167 9 (5.4)	Not reached [-; -]	148 1 (0.7)	Not reached [-; -]	5.89 [0.73; 47.70]			
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT^h: Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome								
Age Group								
< 65	205 8 (3.9)	n.c.	192 0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.		
≥ 65	201 3 (1.5)	n.c.	196 0 (0.0)	n.c.	n.c.			
Histology								
Endometrioid	239 8 (3.3)	n.c.	240 0 (0.0)	n.c.	n.c.	n.c.		
Non-endometrioid	167 3 (1.8)	n.c.	148 0 (0.0)	n.c.	n.c.			
SOC: Vascular disorders, PT^h: Hypertension								

KEYNOTE 775 ^a	Pembrolizumab + Lenvatinib			TPC ^b			Pembrolizumab + Lenvatinib vs. TPC ^b	p-Value for Interaction Test ^g
Severe Adverse Events (CTCAE-Grade 3-5)	Participants with Event n (%) N ^c	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	Participants with Event n (%) N ^c	Median Time ^d in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio [95 %-CI] ^e			
Age Group								
< 65	205	68 (33.2)	Not reached [-; -]	192	1 (0.5)	Not reached [-; -]	64.83 [8.99; 467.48]	0.053
≥ 65	201	86 (42.8)	73.0 [32.7; -]	196	8 (4.1)	Not reached [63.3; -]	11.77 [5.69; 24.34]	
Histology								
Endometrioid	239	96 (40.2)	Not reached [59.7; -]	240	5 (2.1)	Not reached [63.3; -]	20.88 [8.48; 51.39]	0.519
Non-endometrioid	167	58 (34.7)	Not reached [-; -]	148	4 (2.7)	Not reached [-; -]	13.41 [4.86; 36.99]	
<p>a: Database Cutoff Date: 26OCT2020</p> <p>b: Treatment of physician's choice of doxorubicin or paclitaxel</p> <p>c: Number of participants: all-participants-as-treated population</p> <p>d: From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data</p> <p>e: Based on Cox regression model with treatment as a covariate using Wald confidence interval</p> <p>g: Based on Cox model with treatment and subgroup as covariates, and treatment-by-subgroup interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)</p> <p>h: A specific adverse event appears on this report only if its incidence ≥ 5% or (incidence ≥ 1% and in at least 10 participants) in one or more groups and 95%-CI of main treatment effect doesn't include "1", and p-value for interaction test is greater than or equal to 0.05 or rule of 10 is not met</p> <p>CI: Confidence Interval; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.a.: not applicable (when estimation not possible); n.c.: not calculated. At least 10 participants per subgroup and at least 10 events in one of the subgroups necessary; SOC: System Organ Class; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>								

3. 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-402-z Pembrolizumab

Stand: Dezember 2021

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

Pembrolizumab

[in Kombination mit Lenvatinib 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:	
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung vom 15. November 2021:</u> 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.
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.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-402-z (2020-B-236, Pembrolizumab)

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 22. September 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
QoI	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 Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie ein Fortschreiten der Krankheit aufweisen und keine Kandidaten für eine kurative Operation oder Bestrahlung 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 18.03.2020 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 738 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, 95% 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 \geq 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 \geq 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 \geq 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 \geq 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.

Anmerkung/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 (Dublekett 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 Chemotherapie-Dublekett 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 3 of 12, March 2020)
am 17.03.2020

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Endometrial Neoplasms] explode all trees
2	(endometr* NEAR/3 (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*)):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Mar 2015 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 17.03.2020

#	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
5	(#4) 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]))
6	#1 OR #5
7	(#6) 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

#	Suchfrage
	Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] 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]))))))))))))
8	(#7) AND ("2015/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 17.03.2020

#	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	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2015/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinoms; Evidenztabelle [online]. AWMF-Registernummer 032-034OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 27.08.2020]. 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).** S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinoms; Langversion [online]. AWMF-Registernummer 032-034OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 27.08.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_1.0.pdf.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinoms; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 032-034OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 27.08.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/LL_Endometriumkarzinom_Leitlinienreport_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-402-z (2020-B-236)

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 16.09.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie ein Fortschreiten der Krankheit aufweisen und keine Kandidaten für eine kurative Operation oder Bestrahlung sind.

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei der Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie ein Fortschreiten der Krankheit aufweisen und keine Kandidaten für eine kurative Operation oder Bestrahlung sind? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

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

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 Estrogen-Rezeptor/Progesteron-Rezeptor positiv), wie Gestagene, Tamoxifen, Fulvestrant oder Aromatasehemmer eingesetzt (1) (vgl. AWMF-Leitlinie).

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).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie ein Fortschreiten der Krankheit aufweisen und keine Kandidaten für eine kurative Operation oder Bestrahlung 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: Hormonrezeptorstatus (HR) – nur bei HR+ kommt eine antihormonelle Therapie in Betracht.

Zunehmend auch die Bestimmung einer Mikrosatelliteninstabilität – so vorhanden, scheint eine Therapie mit Pembrolizumab überlegen.

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 16.09.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie ein Fortschreiten der Krankheit aufweisen und keine Kandidaten für eine kurative Operation oder Bestrahlung sind.

Literatur

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: 16. September 2020). 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: 16. September 2020). 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.

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

2021-B-402-z (2020-B-236)

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

Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie ein Fortschreiten der Krankheit aufweisen und keine Kandidaten für eine kurative Operation oder Bestrahlung sind.

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei der Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie ein Fortschreiten der Krankheit aufweisen und keine Kandidaten für eine kurative Operation oder Bestrahlung sind?

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.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie ein Fortschreiten der Krankheit aufweisen und keine Kandidaten für

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

Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie ein Fortschreiten der Krankheit aufweisen und keine Kandidaten für eine kurative Operation oder Bestrahlung sind.

eine kurative Operation oder Bestrahlung 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 10.8.20).