

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lenvatinib (Lenvima[®])

Eisai GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 07.12.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	32
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	35

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vs. Doxorubicin auf Endpunktebene.....	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-9: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vs. Doxorubicin	23
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	32
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	33

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BICR	Blinded Independent Central Review
BSC	Best Supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DTC	Differentiated Thyroid Carcinoma (Schilddrüsenkarzinom)
EC	Endometrial Carcinoma (Endometriumkarzinom)
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EORTC QLQ-EN24	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESP	European Society of Pathology
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCC	Hepatocellular Carcinoma (hepatozelluläres Karzinom)
HNPCC	Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (Lynch-Syndrom)
HR	Hazard Ratio
ICD	International Classification of Diseases
ICI	Immun-Checkpoint-Inhibitor
iRECIST	Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1 for immune-based therapeutics
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
MGA	Megestrolacetat
mm	Millimeter
MPA	Medroxyprogesteronacetat
NCI	National Cancer Institute
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PZN	Pharmazentralnummer
RAI	Radiojodtherapie
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TPC	Treatment of Physician's Choice (Therapie nach Maßgabe des Arztes)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visual Analogue Scale
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Eisai GmbH
Anschrift:	Edmund-Rumpler-Str. 3 60549 Frankfurt

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Eisai GmbH
Anschrift:	Edmund-Rumpler-Str. 3 60549 Frankfurt

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Lenvatinib
Handelsname:	Lenvima [®]
ATC-Code:	L01XE29
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42283
Pharmazentralnummer (PZN)	11010711, 11010728
ICD-10-GM-Code	C54.1
Alpha-ID	I109337, I27787, I104505, I80446, I27788, I80455, I127786, I128971, I27786

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
„Lenvima ist in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt.“	26.11.2021	C
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
„Lenvima als Monotherapie ist indiziert 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.“	28.05.2015
„Lenvima als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben.“	20.08.2018
DTC: Differentiated Thyroid Carcinoma; HCC: Hepatocellular Carcinoma	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden EC bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	<p>„Therapie nach Maßgabe des Arztes“</p> <p>Im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes betrachtet der G-BA folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Endokrine Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Medroxyprogesteronacetat, ○ Megestrolacetat; • Systemische Chemotherapie, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann: <ul style="list-style-type: none"> ○ Cisplatin (Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin), ○ <u>Doxorubicin</u> (Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin), ○ Carboplatin in Kombination Paclitaxel; <p>sowie eine Best-Supportive-Care alleine.“</p>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>EC: Endometrial Carcinoma (Endometriumkarzinom); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) wurde in Anspruch genommen und fand am 12.02.2021 mit der Vorgangsnummer 2020-B-357 in Form einer Videokonferenz mit der Geschäftsstelle des G-BA statt. Vom G-BA wurde für das Anwendungsgebiet (AWG) „Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger systemischer platinhaltiger Chemotherapie eine Krankheitsprogression aufweisen und für eine kurative Operation oder Bestrahlung nicht geeignet sind“ folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) bestimmt: „Therapie nach Maßgabe des Arztes“.

Im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes (treatment of physician's choice, TPC) betrachtet der G-BA folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren:

- „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;

sowie eine Best-Supportive-Care alleine.“

Im Nachgang zu diesem Beratungsgespräch ergab sich eine Änderung des ursprünglich geplanten AWG von „Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger systemischer Therapie eine Krankheitsprogression aufweisen und für eine kurative Operation oder Bestrahlung nicht geeignet sind“ zu „Lenvima 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“. Durch die Aufnahme der „Platin-basierten“ Therapie stimmt die durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) vorgenommene Wortlautänderung mit dem durch den G-BA zugrunde gelegten AWG noch mehr überein als dem von Eisai ursprünglich geplanten und in der Beratungsanforderung eingereichten AWG. Die vom G-BA definierte ZVT bleibt von den Änderungen insgesamt unberührt, da die Grundlage, auf der der G-BA die ZVT Bestimmung vorgenommen hat, bestehen bleibt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aus Sicht von Eisai ist die ZVT für den Wirkstoff Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab für die Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms (endometrial carcinoma, EC) bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, TPC unter besonderer Berücksichtigung von Doxorubicin. Weitere vom G-BA benannte Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sind als nachrangig zu betrachten. Die Bestimmung von Best Supportive Care (BSC) als Teil der ZVT durch den G-BA ist für Eisai nicht hinreichend nachvollziehbar.

Aufgrund der herausragenden Rolle von Doxorubicin in der Therapie von erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC, hält Eisai den vorgelegten Single-Komparator Vergleich gegenüber Doxorubicin für hinreichend geeignet, um einen relevanten Ausschnitt der in Deutschland bestehenden Versorgungsrealität abzubilden. Doxorubicin ist im EC eine der am besten untersuchten Substanzen und weist somit eine vergleichsweise hohe Evidenzbasis im AWG auf. Dies zeigt sich insbesondere an der Vielzahl von Studien, die Doxorubicin als Vergleichssubstanz enthalten. Im Nutzenbewertungsverfahren zu Dostarlimab wurden vom pharmazeutischen Unternehmen darüber hinaus aktuelle Daten zur Versorgungssituation in Deutschland und in anderen Ländern präsentiert, die zeigen, dass Doxorubicin die am häufigsten eingesetzte Chemotherapie in der Behandlung des fortgeschrittenen / rezidivierenden EC ist. Des Weiteren wird Doxorubicin als eine der wirksamsten Therapien im Rahmen der Leitlinie der European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) und European Society of Pathology (ESP) vom Dezember 2020 hervorgehoben. Die herausragende Rolle von Doxorubicin wird aus Sicht von Eisai zusätzlich durch die Nachrangigkeit der endokrinen Therapien und Platin-basierten Re-Therapien unterstrichen, die gemäß den Vertretern der Fachgesellschaften lediglich für sehr wenige Patientinnen geeignet sind.

Im vorliegenden Dossier wird der Nachweis des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab anhand eines direkten Vergleichs gegenüber TPC mit Doxorubicin dargestellt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu Doxorubicin wird auf Basis der multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, Open-Label Phase 3 Studie E7080-G000-309 (im Folgenden Studie 309 genannt; weitere Bezeichnungen sind MK-3475-775 und KEYNOTE-775, Evidenzstufe 1b), die Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber TPC bei Patientinnen mit fortgeschrittenem EC, die eine vorherige Platin-basierte Chemotherapie erhalten haben, bewertet.

Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf der Betrachtung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der ZVT Doxorubicin als herausragender Vertreter einer TPC hinsichtlich der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte Gesamtüberleben (overall survival, OS), progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS) und den Fragebögen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30), European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module (EORTC QLQ-EN24) und European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS) sowie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit.

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

Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vs. Doxorubicin auf Endpunktebene

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert medianer Zeit bis zum Ereignis	Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
OS	HR=0,49 [0,39; 0,61]; p<0,001 18,5 vs. 10,0 Monate	Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert mediane Zeit bis zum Ereignis	Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
PFS (BICR per RECIST)	HR=0,47 [0,39; 0,58]; p<0,0001 7,2 vs. 3,7 Monate	Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	HR=1,01 [0,83; 1,22]; p=0,957 1,35 vs. 1,18 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	HR=0,82 [0,66; 1,01]; p=0,062 2,10 vs. 1,54 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Schmerz	HR=1,11 [0,90; 1,38]; p=0,320 1,48 vs. 2,10 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	HR=0,67 [0,52; 0,88]; p=0,003 8,35 vs. 3,78 Monate	Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	HR=0,97 [0,76; 1,24]; p=0,812 3,52 vs. 4,04 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	HR=1,22 [0,99; 1,51]; p=0,068 1,64 vs. 2,10 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Verstopfung	HR=0,70 [0,55; 0,89]; p=0,003 4,86 vs. 2,23 Monate	Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Diarrhö	HR=1,46 [1,14; 1,87]; p=0,003 3,29 vs. 5,03 Monate	Hinweis / größerer Schaden
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Lymphödem	HR=0,77 [0,59; 1,00]; p=0,051 4,11 vs. 2,56 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Urologische Beschwerden	HR=0,94 [0,69; 1,28]; p=0,703 9,73 Monate vs. nicht erreicht	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert mediane Zeit bis zum Ereignis	Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Gastrointestinale Beschwerden	HR=0,95 [0,73; 1,24]; p=0,712 4,17 vs. 4,17 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Eingeschränkte Körperwahrnehmung	HR=0,54 [0,41; 0,70]; p<0,001 6,34 vs. 2,10 Monate	Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Sexuelle Probleme	HR=1,23 [0,43; 3,55]; p=0,701 3,55 vs. 4,83 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Rücken- und Beckenschmerzen	HR=1,07 [0,81; 1,41]; p=0,644 4,11 vs. 4,60 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Kribbel-/Taubheitsgefühl	HR=0,89 [0,66; 1,19]; p=0,427 11,27 vs. 6,11 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Muskulärer Schmerz	HR=1,33 [1,03; 1,72]; p=0,028 2,10 vs. 3,06 Monate	Hinweis / größerer Schaden
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Haarausfall	HR=0,12 [0,09; 0,17]; p<0,001 12,45 vs. 0,72 Monate	Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Geschmacksveränderung	HR=0,73 [0,58; 0,91]; p=0,006 1,61 vs. 1,41 Monate	Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß gering
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm im EQ-5D VAS	HR=0,82 [0,65; 1,04]; p=0,099 4,17 vs. 2,83 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert mediane Zeit bis zum Ereignis	Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	HR=1,18 [0,96; 1,46]; p=0,123 1,45 vs. 2,10 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsniveau	HR=0,95 [0,77; 1,17]; p=0,642 1,45 vs. 1,41 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	HR=0,82 [0,63; 1,06]; p=0,135 5,52 vs. 4,14 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	HR=0,93 [0,74; 1,16]; p=0,514 3,32 vs. 2,27 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	HR=0,89 [0,72; 1,10]; p=0,289 2,07 vs. 1,77 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	HR=1,02 [0,82; 1,26]; p=0,870 2,07 vs. 2,17 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Sexuelles Interesse	HR=1,00 [0,62; 1,62]; p=0,995 nicht erreicht vs. nicht erreicht	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Sexuelle Aktivität	HR=1,10 [0,67; 1,80]; p=0,714 nicht erreicht vs. nicht erreicht	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-EN24 Sexueller Genuss	HR=1,67 [0,44; 6,29]; p=0,447 12,88 vs. 5,52 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert mediane Zeit bis zum Ereignis	Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit und Verträglichkeit		
Zeit bis zum ersten UE	HR=0,92 [0,78; 1,08] 0,6 vs. 0,4 Wochen	Kein geringerer oder größerer Schaden
Zeit bis zum ersten SUE	HR=1,26 [0,98; 1,63] 41,6 Wochen vs. nicht erreicht	Kein geringerer oder größerer Schaden
Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führte	HR=2,23 [1,41; 3,55] 93 Wochen vs. nicht erreicht	Hinweis / größerer Schaden
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE Grad \geq 3)	HR=0,66 [0,58; 0,83] 5,1 vs. 2,3 Wochen	Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
BICR: Blinded Independent Central Review; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-EN24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mm: Millimeter; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale		

Mortalität

Für den Wirksamkeitsendpunkt OS zeigte sich bezüglich des Hazard Ratio (HR) ein statistisch signifikanter Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zur Doxorubicin-Monotherapie für den Datenschnitt 26.10.2020 basierend auf dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell (HR 0,49; 95 % Konfidenzintervall (KI) [0,39; 0,61]; $p < 0,001$). Die Verringerung des Sterberisikos für Patientinnen, die Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab erhalten haben, betrug 51 % gegenüber Patientinnen im Doxorubicin-Arm. Die mediane Überlebenszeit lag bei 18,5 Monaten für Patientinnen im Lenvatinib und Pembrolizumab-Arm und bei 10 Monaten für Patientinnen im Doxorubicin-Arm. Die Überlebensrate zu Monat 12 betrug unter Lenvatinib und Pembrolizumab 64,1 %, unter Doxorubicin 42,1 %, zu Monat 24 41,0 % versus 16,9 %. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse zeigte sich somit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein erheblicher Zusatznutzen für den patientenrelevanten Endpunkt OS.

Morbidität

In der Analyse des Endpunkts PFS auf Basis des Blinded Independent Central Review (BICR) per Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1 for immune-based therapeutics (iRECIST) der Studie 309 zeigte sich ein absoluter Vorteil von 3,5 Monaten im medianen PFS zugunsten von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab für den Datenschnitt 26.10.2020 (7,2 Monaten; 95 %-KI [5,7; 7,6]) gegenüber Doxorubicin (3,7 Monate; 95 %-KI [3,3; 3,9]), was nahezu einer Verdopplung der progressionsfreien Zeit entspricht. Basierend auf dem Cox-Proportional-Hazard-Modell zeigte Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu Doxorubicin eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Risikos für eine Progression (HR 0,47; 95 %-KI [0,39; 0,58]; $p < 0,0001$). Die Robustheit des Ergebnisses der Analyse wird durch die ergänzende Analyse zur objektiven Ansprechrate (objective response rate, ORR), die ein mehrfach höheres Ansprechen unter Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu Doxorubicin zeigte, bestätigt. Insgesamt zeigte sich bezüglich des Endpunkts PFS eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Die Analyse der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen zur Morbidität des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigte für die die Patientinnen beeinträchtigenden und belastenden Symptome „Dyspnoe“ (HR 0,67; 95 %-KI [0,52; 0,88]; $p = 0,003$) und „Verstopfung“ (HR 0,70; 95 %-KI [0,55; 0,89]; $p = 0,003$) eine statistisch signifikante und patientenrelevante Überlegenheit von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin. Hinsichtlich der Einzelfrage zu „Diarrhö“ (HR 1,46; 95 %-KI [1,14; 1,87]; $p = 0,003$) zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin.

Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf der Skala „Dyspnoe“ betrug dabei 8,35 Monate (95 %-KI [5,65; 11,04]) für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu 3,78 Monate (95 %-KI [2,60; 4,93]) für Doxorubicin. Daraus resultiert ein absoluter Vorteil von 4,57 Monaten. Die Kaplan-Meier-Kurve für das Symptom „Dyspnoe“ zeigt eine Trennung der Kurven und einen Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab über den aufgrund genügend vorliegender Datenpunkte interpretierbaren Beobachtungszeitraum. Diese Überlegenheit von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin ist patientenrelevant. Bezüglich der Skala „Verstopfung“ betrug der absolute Vorteil 2,63 Monate in der medianen Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 10 Punkte zugunsten von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab (4,86 Monate; 95 %-KI [3,48; 6,11]) im Vergleich zu Doxorubicin (2,23 Monate; 95 %-KI [1,94; 3,06]). Bezüglich der Skala „Diarrhö“ betrug der absolute Nachteil 1,74 Monate in der medianen Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 10 Punkte zuungunsten von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab (3,29 Monate; 95 %-KI [2,76; 3,94]) im Vergleich zu Doxorubicin (5,03 Monate; 95 %-KI [3,48; -]). Hinsichtlich der Symptome „Erschöpfung“, „Übelkeit und Erbrechen“, „Schmerz“, „Schlaflosigkeit“ und „Appetitverlust“ zeigten sich unter der Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vergleichbare Ergebnisse wie unter der Behandlung mit Doxorubicin. Insgesamt zeigte sich somit bezüglich der Symptome „Dyspnoe“ und „Verstopfung“ eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Bezüglich des Symptoms „Diarrhö“ zeigte sich gegenüber der ZVT ein bedeutsamer Nachteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab.

Auch im Hinblick auf die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen zur Morbidität des Fragebogens EORTC QLQ-EN24 zeigte sich in den für die die Patientinnen beeinträchtigenden und belastenden Symptome „Eingeschränkte

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Körperwahrnehmung“ (HR 0,54; 95 %-KI [0,41; 0,70]; $p < 0,001$), „Haarausfall“ (HR 0,12; 95 %-KI [0,09; 0,17]; $p < 0,001$) und „Geschmacksveränderung“ (HR 0,73; 95 %-KI [0,58; 0,91]; $p = 0,006$) eine statistisch signifikante und patientenrelevante Überlegenheit von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin. Hinsichtlich der Einzelfrage zu „Muskulärer Schmerz“ (HR 1,33; 95 %-KI [1,03; 1,72]; $p = 0,028$) zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin.

Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf der Skala „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ betrug dabei 6,34 Monate (95 %-KI [4,21; -]) für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu 2,10 Monate (95 %-KI [1,48; 2,37]) für Doxorubicin. Daraus resultiert ein absoluter Vorteil von 4,24 Monaten. Die Kaplan-Meier-Kurve für das Symptom „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ zeigt eine Trennung der Kurven und einen Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab über den aufgrund genügend vorliegender Datenpunkte interpretierbaren Beobachtungszeitraum. Diese Überlegenheit von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin ist patientenrelevant. Bezüglich der Skala „Haarausfall“ betrug der absolute Vorteil 11,69 Monate in der medianen Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 10 Punkte zugunsten von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab (12,45 Monate; 95 %-KI [8,25; -]) im Vergleich zu Doxorubicin (0,72 Monate; 95 %-KI [0,72; 0,76]). Bezüglich der Skala „Geschmacksveränderung“ betrug der absolute Vorteil 0,2 Monate in der medianen Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 10 Punkte zugunsten von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab (1,61 Monate; 95 %-KI [1,41; 2,10]) im Vergleich zu Doxorubicin (1,41 Monate; 95 %-KI [0,95; 1,45]). Bezüglich der Skala „Muskulärer Schmerz“ betrug der absolute Nachteil 0,96 Monate in der medianen Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 10 Punkte zuungunsten von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab (2,10 Monate; 95 %-KI [1,48; 2,76]) im Vergleich zu Doxorubicin (3,06 Monate; 95 %-KI [2,33; 4,63]). Hinsichtlich der Symptome „Lymphödem“, „Urologische Beschwerden“, „Gastrointestinale Beschwerden“, „Sexuelle Probleme“, „Rücken- und Beckenschmerzen“ und „Kribbel- / Taubheitsgefühl“ zeigten sich unter der Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vergleichbare Ergebnisse wie unter der Behandlung mit Doxorubicin. Insgesamt zeigte sich somit bezüglich der Symptome „Eingeschränkte Körperwahrnehmung“ und „Haarausfall“ eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Für das Symptom „Geschmacksveränderung“ liegt eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor. Bezüglich des Symptoms „Muskulärer Schmerz“ zeigte sich gegenüber der ZVT ein bedeutsamer Nachteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab.

Die Analyse des Fragebogens EQ-5D bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 mm auf der VAS zeigte für die Patientinnen unter der Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vergleichbare Ergebnisse wie unter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Doxorubicin. Insgesamt zeigte sich gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV kein Hinweis auf einen Zusatznutzen für die EQ-5D VAS.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei der Analyse des Fragebogens EORTC QLQ-C30 bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zeigten Patientinnen unter der Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vergleichbare Ergebnisse wie unter Doxorubicin. Insgesamt zeigte sich gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV kein Hinweis auf einen Zusatznutzen für die mittels des EORTC QLQ-C30 erfasste gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Auch die Analysen des Fragebogens EORTC QLQ-EN24 bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zeigten Patientinnen unter der Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vergleichbare Ergebnisse wie unter Doxorubicin. Insgesamt zeigte sich gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV kein Hinweis auf einen Zusatznutzen für die mittels des EORTC QLQ-EN24 erfasste gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Ergebnisse zur Analyse der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit ergaben für die Kategorien unerwünschtes Ereignis (UE) und schwerwiegendes UE (SUE) weder einen geringeren noch größeren Schaden für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin. In der Kategorie schweres UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3) zeigte sich für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Doxorubicin (HR 0,69; 95 %-KI [0,58; 0,83]). In der Kategorie UE, das zum Therapieabbruch führte, ergab sich für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab ein statistisch signifikanter Nachteil gegenüber Doxorubicin (HR 2,23; 95 %-KI [1,41; 3,55]). Insgesamt zeigte sich somit bezüglich der Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Bezüglich der Kategorie UE, das zum Therapieabbruch führte, zeigte sich gegenüber der ZVT ein bedeutsamer Nachteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden EC bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Ja (Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. EC: Endometrial Carcinoma (Endometriumkarzinom)		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Tabelle 1-9: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vs. Doxorubicin

Zusatznutzen	Größerer Schaden
erheblich <ul style="list-style-type: none"> • OS (Hinweis) • PFS (Hinweis) • EORTC QLQ-EN24 Symptome (Hinweis) <ul style="list-style-type: none"> • Haarausfall • EORTC QLQ-EN24 Symptome (Hinweis) <ul style="list-style-type: none"> • Eingeschränkte Körperwahrnehmung 	<ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-C30 Symptome (Hinweis) <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhö • EORTC QLQ-EN24 Symptome (Hinweis) <ul style="list-style-type: none"> • Muskulärer Schmerz • UE, das zum Therapieabbruch führte (Hinweis)
beträchtlich <ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-C30 Symptome (Hinweis) <ul style="list-style-type: none"> • Dyspnoe • EORTC QLQ-C30 Symptome (Hinweis) <ul style="list-style-type: none"> • Verstopfung • Schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) (Hinweis) 	
gering <ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-EN24 Symptome (Hinweis) <ul style="list-style-type: none"> • Geschmacksveränderung 	
nicht-quantifizierbar -	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire; EORTC QLQ-EN24: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); UE: Unerwünschtes Ereignis	

Zusammenfassung

Unter Berücksichtigung der direkt und unmittelbar patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte OS und PFS sowie der für die Skalen zur Morbidität des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 gezeigten Verbesserungen des therapielevanten Nutzens für diese seltene, sehr schwere und praktisch immer unheilbare Tumorerkrankung, für die ein dringender Therapiebedarf bei gleichzeitig extrem beschränkter Anzahl an modernen Therapieoptionen besteht, ergibt sich in der Zusammenschau mit dem insgesamt vergleichbaren, vorhersehbaren und beherrschbaren Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Doxorubicin, welches aufgrund seiner herausragenden Rolle in der Therapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC hinreichend geeignet ist einen direkten Vergleich gegenüber TPC zu ermöglichen, ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab ist zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden EC bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt. Die Zielpopulation wurde in der Studie 309 zur Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu TPC (Doxorubicin oder Paclitaxel Monotherapie) bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasierendem EC, die mit einer systemischen, Platin-basierter Chemotherapie vorbehandelt sind, abgebildet.

Tumore des Gebärmutterkörpers zählen zu den häufigsten gynäkologischen Krebserkrankungen in der entwickelten Welt. In Deutschland sind Tumore des Gebärmutterkörpers mit etwa 11.000 Neuerkrankungen pro Jahr die fünfthäufigste Krebserkrankung bei Frauen und die häufigste der weiblichen Geschlechtsorgane. Zu den Tumoren des Gebärmutterkörpers zählen das EC mit einem Anteil von 95,64 % (ICD-10 C54) und das im vorliegenden Dossier nicht weiter betrachtete Uterussarkom mit einem Anteil von 4,36 % (ICD-10 C55). Beim EC handelt es sich um entartete Schleimhautzellen in der obersten Zellschicht des Gebärmutterkörpers, die sich unkontrolliert vermehren und in das umliegende Gewebe einwachsen und es zerstören. Die Krebszellen können weiter in die Gebärmutterhöhle und / oder die darunterliegende Muskelschicht wachsen. Im fortgeschrittenen Stadium sind auch weitere Teile der weiblichen Geschlechtsorgane wie Gebärmutterhals und Eierstöcke betroffen. Im fortschreitenden Verlauf können auch umliegende Organe des Beckenbereichs wie die Blase betroffen sein. Im metastasierten Stadium sind vor allem Lymphknoten, Knochen, Leber oder Lunge befallen.

Laut Krebs in Deutschland sind die Karzinome des Gebärmutterkörpers histologisch meist endometrioid (von der Schleimhaut der Gebärmutter ausgehende) Adenokarzinome. Darüber hinaus existieren weitere Typen des EC: muzinöses Adenokarzinom, seröses Adenokarzinom,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

klarzelliges Adenokarzinom, gemischtes Karzinom, undifferenziertes Karzinom, neuroendokrine Karzinome sowie andere Karzinome.

Generell wird beim EC zwischen Typ-I- sowie Typ-II-Karzinomen unterschieden. Ca. 80 % aller EC sind dem Typ-I zuzuordnen. Diese sind abhängig vom weiblichen Sexualhormon Estrogen und zumeist assoziiert mit einer günstigen Prognose. Die betroffenen Frauen sind meist zwischen 55 und 65 Jahre alt. Vorstufen von Typ-I-Karzinomen sind häufig bösartige Verdickungen der Gebärmutter Schleimhaut, sogenannte atypische Endometriumhyperplasien. Typ-I-Karzinome sind zumeist gut differenziert (Grad 1 oder 2). Dem Typ-II werden ca. zehn bis 15 % aller EC zugeordnet. Diese sind estrogenunabhängig und umfassen seröse und klarzellige EC, sowie das Karzinosarkom. Betroffene Frauen erkranken meist zwischen 65 und 75 Jahren. Typ-II-Karzinome gehen mit einer schlechteren Prognose einher, da sie schlechter differenziert (Grad 3) und dadurch aggressiver sind und schneller wachsen.

Etwa 5 % aller EC beruhen auf einer monogen erblichen Disposition (erbliche oder hereditäre EC) und treten im Rahmen eines erblichen Tumorsyndroms auf. Beispiele sind das Lynch-Syndrom (hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC) und das Cowden-Syndrom.

Die Zahl der Sterbefälle für Tumore des Gebärmutterkörpers wird für das Jahr 2017 mit ca. 2.700 beziffert. Die standardisierte Sterberate ist über die letzten Jahre konstant, die Neuerkrankungsrate ist laut Robert Koch-Institut (RKI) in den letzten Jahren leicht rückläufig, obgleich die Anzahl der Neuerkrankungen, aufgrund zunehmender gesellschaftlicher Risiken wie z.B. Adipositas, in den letzten Jahren leicht gestiegen ist. 66 % der Karzinome mit gültigen Stadienangaben werden im Stadium I diagnostiziert. Eine fortgeschrittene Erkrankung (Stadien III und IV) bei Erstdiagnose liegt bei insgesamt 27 % vor. Das relative 5-Jahres-Überleben in Deutschland liegt bei etwa 78 %, wobei sich ein deutlicher stadienspezifischer Gradient zeigt: während das 5-Jahres-Überleben im Stadium I bei 93 % liegt, sinkt der Anteil bei Patientinnen im Stadium III auf 49 %, im Stadium IV auf 17 %.

Die Therapie des EC hängt stark vom Stadium sowie des assoziierten Risikos ab. Die Therapieentscheidung beim fortgeschrittenen / rezidivierenden EC muss auf patienten-individueller Basis getroffen werden. Prinzipiell kommen zur Behandlung von Rezidiven eine erneute Operation bzw. Chemotherapie oder eine endokrine Therapie in Frage. Bei vorhandenen Fernmetastasen kann auf Chemotherapie zurückgegriffen werden.

Die Primärtherapie bei Rezidiven oder Metastasen ist, sofern möglich, eine komplette operative Entfernung. Bei isolierten Scheiden- oder Scheidenstumpfrezidiven nach EC sollte eine kurativ intendierte Strahlentherapie erfolgen, sofern keine Radiotherapie vorangegangen ist.

Falls eine operative Therapie bzw. Strahlentherapie als Behandlungsoption entfällt, stellt die endokrine Therapie eine alternative, gut verträgliche Therapiemöglichkeit dar. Die Hormontherapie ist allerdings nur für einen sehr begrenzten Patientenkreis geeignet, was auch im Rahmen der mündlichen Anhörung des Nutzenbewertungsverfahrens zu Dostarlimab von Seiten der Fachgesellschaften betont wurde. Leitlinienempfehlungen richten sich an Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC und endometrioider Histologie,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

vorzugsweise mit kleinem Tumorzellen oder einer niedrigen Wachstumsgeschwindigkeit. Empfohlene Substanzen umfassen die Gestagene Medroxyprogesteronacetat (MPA) und Megestrolacetat (MGA). Darüber hinaus ist auch die Gabe von Aromatasehemmern, Tamoxifen und Fulvestrant möglich. Eine Verbesserung der Überlebensdauer, der Überlebensrate oder des PFS unter einer endokrinen Therapie gegenüber anderen Therapien konnte jedoch bisher nicht gezeigt werden, da ein Vergleich der Hormontherapie mit systemischer Chemotherapie oder BSC in kontrollierten Studien bislang fehlt. Hormontherapien zusätzlich zu einer Chemotherapie oder Radiotherapie zeigten bisher keine Vorteile.

Sofern das Rezidiv nicht lokal therapierbar ist oder eine Fernmetastasierung vorliegt, können Patientinnen gemäß deutscher S3-Leitlinie sowie European Society for Medical Oncology (ESMO)-Leitlinie mit einer systemischen Chemotherapie behandelt werden. Als aktive Monosubstanzen benennt die S3-Leitlinie Doxorubicin, Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Paclitaxel, Docetaxel, Methotrexat, Vinblastin und Ifosfamid. Generell gelten Platinsalze, Anthrazykline und Taxane in Mono- oder Kombinationstherapie als effektivste Substanzen zur chemotherapeutischen Behandlung Chemotherapie-naiver Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiertem EC. Zu beachten ist, dass die Anwendung der meisten dieser Arzneistoffgruppen zugehörigen Substanzen im Rahmen eines Off-Label-Use erfolgt. Eine generelle Empfehlung eines bestimmten Therapieregimes hinsichtlich der optimalen Chemotherapiesubstanz oder Chemotherapiekombinationen, insbesondere nach bereits vorangegangener Chemotherapie, erteilt die deutsche Leitlinie nicht. Die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel hat sich jedoch aufgrund ihrer relativ guten Verträglichkeit sowie sicheren Anwendbarkeit in der Rezidiv-Behandlung etabliert. Im Gegensatz zur zurückhaltenden Meinung der deutschen Leitlinie deklarieren europäische Leitlinien diese Kombinationstherapie als Mittel der Wahl. Alle Leitlinien sind sich jedoch einig, dass derzeit noch kein Therapiestandard für die Folgetherapie besteht. Für die chemotherapeutische Behandlung von Patientinnen mit bereits vorausgegangener systemischer Chemotherapie gestaltet sich die Auswahl einer geeigneten Substanz folglich schwierig. Die Behandlung der Patientinnen im Rahmen klinischer Studien wird deshalb angeraten. Gemäß europäischer Leitlinien kann eine erneute Gabe von Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel nach einem längeren behandlungsfreien Intervall (> sechs Monate oder mehr) in Erwägung gezogen werden. Eine solche Re-Therapie mit Platin-Taxan kommt gemäß den Aussagen der Fachgesellschaften jedoch nur für eine kleine selektionierte Patientengruppe in Betracht und stellt somit keinen therapeutischen Standard im vorliegenden AWG dar. Eine wiederholte Platin-basierte Behandlung nach einem kürzeren behandlungsfreien Intervall (< sechs Monate) ist darüber hinaus mit geringeren Ansprechraten verbunden. Bei kurzem rezidivfreiem Intervall oder bei Progress unter Therapie ist eine erneute Platin-basierte Behandlung aufgrund fehlender Sensitivität des Tumors deshalb nicht geeignet.

Durch die Nachrangigkeit der endokrinen Therapien und Platin-basierten Re-Therapien, die gemäß den Vertretern der Fachgesellschaften lediglich für sehr wenige Patientinnen geeignet sind, wird die herausragende Rolle von Doxorubicin aus Sicht von Eisai unterstrichen. Doxorubicin stellt daher einen geeigneten Studienkomparator für Lenvatinib in Kombination

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit Pembrolizumab im vorliegenden AWG dar, der hinreichend geeignet ist, um einen relevanten Ausschnitt der in Deutschland bestehenden Versorgungsrealität abzubilden.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Der Anteil der EC-Patientinnen, die sich zum Zeitpunkt der Diagnose im fortgeschrittenem Stadium befinden und häufig Metastasen im weiteren Erkrankungsverlauf entwickeln, liegt bei ca. 20 %.

Wie bereits beschrieben sind für die Behandlung der Patientinnen mit fortgeschrittenem bzw. rezidiviertem EC die operative Therapie bzw. Strahlentherapie, sofern möglich, bevorzugte Optionen. Darüber hinaus ist die endokrine Therapie ein weiterer möglicher Ansatz. Abhängig von patientenindividuellen Faktoren wie der Tumorbiologie und dem vorliegenden Rezeptorstatus kommt diese Therapieoption jedoch nur für einen Bruchteil der Patientinnen in Frage, was auch von Seiten der Fachgesellschaften bereits bestätigt wurde. Darüber hinaus ist die Zielpopulation für die Kombination von Lenvatinib und Pembrolizumab gemäß des vorliegenden AWG bereits vorbehandelt und die Entscheidung, ob die Patientinnen mit einer endokrinen Therapie behandelt werden können oder nicht bereits zugunsten einer Chemotherapie entschieden.

In der Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem EC, für die eine operative oder endokrine Therapie sowie kurativ intendierte Strahlentherapie ausscheiden, bleibt, basierend auf den obigen Darlegungen, bislang nur die Option einer systemischen Chemotherapie. Für Patientinnen ohne vorangegangene Chemotherapie werden gemäß deutscher Leitlinie häufig Platinsalze, Anthrazykline und Taxane als Mono- oder Kombinationstherapie eingesetzt und gelten auch nach europäischen Leitlinien als effektivste Substanzen. Mit Ausnahme von Cisplatin und Doxorubicin ist ein Einsatz dieser Wirkstoffe zur Behandlung des fortgeschrittenen EC jedoch nur als Off-Label-Use möglich. Zudem sind Resistenzmechanismen für gängige Chemotherapeutika aus allen drei Substanzklassen bekannt und können in der Behandlung des EC zu Chemoresistenzen führen. Meist sprechen weniger als die Hälfte der Patientinnen auf eine systemische Chemotherapie an. Das bedeutet, dass für die Mehrheit dieser Patientengruppe eine alternative Therapie erforderlich wird.

Für die Folgetherapie der betroffenen Patientinnen geht sowohl aus den Leitlinien als auch aus der Literatur kein Behandlungsstandard hervor. Als mögliche Behandlungsoptionen im Rahmen der Folgetherapie werden Platinsalze, Paclitaxel und Doxorubicin genannt. Eine Platin-haltige Chemotherapie ist jedoch bei Patientinnen, die innerhalb der letzten sechs Monate bereits mit Platinsalzen behandelt wurden, nicht sinnvoll. Für diesen Patientenkreis sind die potentiellen Behandlungsoptionen demnach eingeschränkt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassend herrscht im AWG ein erheblicher Bedarf an Therapiemöglichkeiten. Im Rahmen der mündlichen Anhörung des Nutzenbewertungsverfahrens zu Dostarlimab wurde von den Fachgesellschaften hervorgehoben, dass es sich bei den aktuell verfügbaren Chemotherapien und endokrinen Therapien lediglich um Behelfstherapien handelt. Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab stellt eine hochwirksame und gut verträgliche Behandlungsoption dar, die zur verbesserten Versorgung von Patientinnen mit fortgeschrittenem, rezidivierendem EC beiträgt.

Mit dieser Kombinationstherapie steht somit eine zugelassene Behandlung zur Verfügung, die auch dann noch gegeben werden kann, wenn die bisher in der Praxis eingesetzten Chemotherapeutika aufgrund von Resistenzen versagen oder wegen potentieller Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können. Mit Lenvatinib als multipler Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) und Pembrolizumab als Immun-Checkpoint-Inhibitor (ICI) stehen neue Wirkstoffe zur zielgerichteten Therapie im AWG zur Verfügung, deren Wirkmechanismen sich grundlegend von den bisherig eingesetzten Wirkstoffen unterscheiden. Als multipler TKI hemmt Lenvatinib zusätzlich zum vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptor (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) auch die Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptoren (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 1 bis 4 und wirkt auf diese Weise einer Resistenzbildung gegen VEGF / VEGFR-Inhibitoren entgegen. Durch die Hinzunahme von Pembrolizumab, welches die T-Zell-Reaktion einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor verstärkt, wird das Wirksamkeitsspektrum von Lenvatinib sinnvoll ergänzt. Aufgrund dieser komplementären Wirkmechanismen werden gleichzeitig das anti-inflammatorische Milieu der Tumormikroumgebung, die Nährstoffversorgung des Tumors durch eine Hemmung der Angiogenese und das Wachstum des Tumors durch eine Hemmung der Zellproliferation therapeutisch adressiert. Dieser multifaktorielle Ansatz erschwert zusätzlich eine Resistenzbildung des Tumors. Hierdurch wird das verfügbare Therapiespektrum nachhaltig erweitert.

Die klinische Relevanz der Kombination von Lenvatinib mit Pembrolizumab für die betroffenen Patientinnen konnte bereits gezeigt werden. Im Rahmen der Studie 309 konnten in der Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zur Monotherapie mit Doxorubicin durchweg bessere Ergebnisse in Bezug auf Überleben und Ansprechen erzielt werden. Unter der Therapie mit Lenvatinib und Pembrolizumab konnte ein medianes PFS von 7,2 Monaten erreicht werden, welches signifikant länger im Vergleich zu Doxorubicin (3,7 Monate) war. Insgesamt sprachen die Patientinnen deutlich besser auf die Kombinationstherapie an. Während unter Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab eine ORR von 29,9 % beobachtet wurde, erreichten die Patientinnen unter Doxorubicin eine ORR von 9,8 %. Mit der Kombinationstherapie Lenvatinib und Pembrolizumab konnte gegenüber Doxorubicin zudem ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für OS erreicht werden (HR 0,49; 95 %-KI [0,39; 0,61]). Die mediane Überlebenszeit lag bei 18,5 Monaten für Patientinnen im Lenvatinib und Pembrolizumab-Arm und bei 10 Monaten für Patientinnen im Doxorubicin-Arm. Das Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie von Lenvatinib und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Pembrolizumab entspricht dem Profil der Einzelsubstanzen und kann als insgesamt vorhersehbar und beherrschbar eingestuft werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden EC bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	1.130 – 1.526
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. EC: Endometrial Carcinoma (Endometriumkarzinom); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden EC bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Erwachsene mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	1.130 – 1.526
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. EC: Endometrial Carcinoma (Endometriumkarzinom); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden EC bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Lenvatinib: <u>1. Jahr:</u> 42.586,85 <u>Folgejahre:</u> 42.550,25
		Pembrolizumab als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib: <u>Gabe alle drei Wochen:</u> 98.747,73 <u>Gabe alle sechs Wochen:</u> 103.850,37
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. EC: Endometrial Carcinoma (Endometriumkarzinom)		

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden EC bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Megestrolacetat	Zur palliativen Behandlung von Patienten mit rezidivierenden, hoch differenzierten (G1 / G2), Rezeptor-positiven EC	Megestrolacetat 1.714,24 – 6.847,79
		Medroxyprogesteronacetat	Zur palliativen Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem EC	Medroxyprogesteronacetat <u>1. Jahr:</u> 1.076,24 – 1.585,09 <u>Folgejahre:</u> 1.074,94 – 1.583,79
		Cisplatin	Zur palliativen Therapie von Patienten mit metastasierenden und lokal rezidivierenden EC	Cisplatin <u>Gabe alle drei Wochen:</u> 3.595,84 – 5.872,65 <u>Gabe alle vier Wochen:</u> 2.749,76 – 4.490,85
		Doxorubicin	Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem EC	Doxorubicin 6.327,40 – 8.580,92
		Kombinationstherapie Cisplatin + Doxorubicin	Zur palliativen Therapie von Patienten mit metastasierenden und lokal rezidivierenden EC	Cisplatin: <u>Gabe alle drei Wochen:</u> 2.508,18 – 2.749,75 <u>Gabe alle vier Wochen:</u> 1.918,02 – 2.102,75 Doxorubicin: <u>Gabe alle drei Wochen:</u> 4.690,98 – 6.977,99 <u>Gabe alle vier Wochen:</u> 3.587,22 – 5.336,11
		Kombinationstherapie Paclitaxel + Carboplatin	„Off-Label-Use“-Therapie: Keine Zulassung im AWG	Paclitaxel: <u>Gabe alle drei Wochen:</u> 17.960,94 <u>Gabe alle vier Wochen:</u> 13.734,84

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
				Carboplatin: <u>Gabe alle drei Wochen:</u> 6.885,17 – 8.204,71 <u>Gabe alle vier Wochen:</u> 5.265,13 – 6.763,51
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. AWG: Anwendungsgebiet; EC: Endometrial Carcinoma (Endometriumkarzinom)				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Lenvatinib wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation von Lenvima[®] (Lenvatinib) mit Stand November 2021 übernommen.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Die Behandlung mit Lenvima[®] sollte von einem qualifizierten Arzt überwacht werden, der Erfahrung in der Tumorbehandlung besitzt.

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosis von Lenvima[®] beträgt 20 mg oral einmal täglich, in Kombination mit Pembrolizumab entweder 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen, verabreicht als intravenöse Infusion über 30 Minuten, bis eine inakzeptable Toxizität oder eine Krankheitsprogression auftritt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Zusätzliche Dosierungsinformationen für Pembrolizumab sind der zugehörigen Fachinformation zu entnehmen.

Wenn ein Patient eine Dosis vergisst und diese nicht innerhalb von 12 Stunden eingenommen werden kann, sollte diese Dosis ausgelassen und die nächste Dosis dann zum üblichen Einnahmezeitpunkt eingenommen werden.

Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Art der Anwendung

Lenvatinib ist zum Einnehmen. Die Kapseln sollen jeden Tag etwa zur gleichen Tageszeit, mit einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten, eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Kapseln sollten unzerkaut mit Wasser geschluckt werden. Pflegepersonen sollen die Kapseln nicht öffnen, um den wiederholten Kontakt mit dem Kapselinhalt zu vermeiden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Alternativ können die Lenvatinibkapseln, ohne sie zu brechen oder zu zerkleinern in ein kleines Glas mit einem Esslöffel Wasser oder Apfelsaft gegeben werden, um eine Suspension herzustellen. Die Kapseln müssen mindestens 10 Minuten in der Flüssigkeit belassen und mindestens 3 Minuten gerührt werden, damit sich die Kapselhüllen auflösen. Die Suspension muss dann getrunken werden. Anschließend muss die gleiche Menge Wasser oder Apfelsaft (ein Esslöffel) in das Glas gegeben und das Glas einige Male geschwenkt werden. Die zusätzliche Flüssigkeit ist ebenfalls zu trinken.

Für die Anwendung in Kombination mit Pembrolizumab, siehe Fachinformation von Pembrolizumab.

Dosisanpassung und Behandlungsabbruch

Vor jedem Absetzen oder einer Dosisreduktion von Lenvatinib sollte eine optimale medizinische Behandlung von Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe erfolgen. Gastrointestinale Toxizitäten müssen aktiv behandelt werden, um das Risiko einer Niereninsuffizienz oder eines Nierenversagens zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Bezüglich Toxizitäten, die mit Lenvatinib in Zusammenhang stehen, sind die erforderlichen Dosisanpassungen gemäß Fachinformation zu beachten. Die Verabreichung von Lenvima® in Kombination mit Pembrolizumab kann eine Therapieunterbrechung, eine Dosisreduktion oder ein Absetzen von Lenvima® gegebenenfalls erforderlich machen. Die Behandlung mit Pembrolizumab ist entsprechend den Anweisungen in der Fachinformation für Pembrolizumab zu unterbrechen oder abzusetzen. Dosisreduktionen werden für Pembrolizumab nicht empfohlen.

Die Schweregrade basieren auf den CTCAE des National Cancer Institute (NCI).

Weitere Ausführungen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Lenvatinib befinden sich im Abschnitt 3.4.1 des Modul 3. Darüber hinaus sind weitere ausführliche Informationen bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Lenvatinib unbedingt zu beachten. Die für dieses Nutzendossier relevante Fachinformation hat den Stand November 2021. Für die in der Fachinformation zu Lenvima® in den Abschnitten 4.2 und 4.8 vorgenommenen Verweise ist bitte die vollständige, aktuelle und verbindliche Fachinformation zu Kispalyx® (Lenvatinib in der Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC)) unbedingt entsprechend zu beachten. Die für dieses Nutzendossier relevante Fachinformation von Kispalyx® hat den Stand November 2021.