



IQWiG-Berichte – Nr. 1331

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

Dossierbewertung

Auftrag: A21-162
Version: 1.0
Stand: 13.04.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.12.2021

Interne Auftragsnummer

A21-162

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

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

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sascha Abbas
- Lars Beckmann
- Tatjana Hermanns
- Stefan Kobza
- Prateek Mishra
- Volker Vervölgyi
- Katharina Wölke
- Pamela Wronski

Schlagwörter

Lenvatinib, Pembrolizumab, Endometriumtumoren, Nutzenbewertung, NCT03517449

Keywords

Lenvatinib, Pembrolizumab, Endometrial Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03517449

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Eingeschlossene Studien	10
2.3.2 Studiencharakteristika	10
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	18
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	18
3 Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie	21
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)	21
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	21
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	21
3.1.3 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	21
3.1.4 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	26
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)	26
3.2.1 Behandlungsdauer	27
3.2.2 Verbrauch	28
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	28
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	29
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	29
3.2.6 Versorgungsanteile	31
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	32
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	32

4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	32
4.3	Anzahl der Patientinnen in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	33
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	37
5	Literatur	39
Anhang A	Suchstrategien.....	44
Anhang B	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	45

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lenvatinib + Pembrolizumab.....	3
Tabelle 3: Lenvatinib + Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lenvatinib + Pembrolizumab.....	8
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel	13
Tabelle 8: Lenvatinib + Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	19
Tabelle 9: Lenvatinib + Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	32
Tabelle 10: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	33
Tabelle 11: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr	34

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.....	22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACSC	Australian Cancer Survivorship Centre
BSC	Best supportive Care
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EPAR	European Public Assessment Report
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
ESP	European Society of Pathology
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
MMR	Mismatch Reparatur
MSI-H	hohe Mikrosatelliteninstabilität
pMMR	Mismatch-Reparatur-Profizienz
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

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

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lenvatinib + Pembrolizumab

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

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

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie insofern, als er eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie benennt, diese jedoch nachfolgend als

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter besonderer Berücksichtigung von Doxorubicin einschränkt. Weitere vom G-BA benannte Wirkstoffe sieht der pU als nachrangig an, Best supportive Care (BSC) stelle keine hinreichend nachvollziehbare Behandlungsoption dar. Dies bleibt ohne Konsequenz, da der pU seine Informationsbeschaffung nicht auf die Behandlungsoption Doxorubicin einschränkt.

Aufgrund der Anpassung berücksichtigt der pU von den in den Hinweisen des G-BA genannten geeigneten Komparatoren die Paclitaxel-Monotherapie jedoch nicht als Behandlungsoption. Die fehlende Berücksichtigung der Paclitaxel-Monotherapie bei der Informationsbeschaffung des pU bleibt ohne Konsequenz für die Identifikation relevanter Studien, da durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools unter Berücksichtigung aller vom G-BA genannten Behandlungsoptionen neben der vom pU vorgelegten Studie KEYNOTE 775 / 309 keine weitere relevante Studie identifiziert wurde.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Studie KEYNOTE 775 / 309 herangezogen. In der Studie wurde Lenvatinib + Pembrolizumab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel verglichen. Für die Nutzenbewertung ist daher die Gesamtpopulation der Studie relevant. Das Vorgehen weicht von dem des pU ab, der ausgehend von der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ohne die Paclitaxel-Monotherapie als Behandlungsoption) in seinem Dossier die Teilpopulation der Patientinnen, für die vor Randomisierung von der Prüferärztin bzw. vom Prüferarzt eine Behandlung mit Doxorubicin ausgewählt wurde, zur Bewertung des Zusatznutzens heranzieht.

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

Pembrolizumab (N = 411) oder einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 416, davon N = 307 Doxorubicin und N = 109 Paclitaxel) zugeteilt.

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

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

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

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Vom pU vorgelegte Teilpopulation

Der pU legt in Modul 4 C seines Dossiers ausgehend von der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Daten für die Teilpopulation der Patientinnen vor, für die vor Randomisierung von der Prüffärztin bzw. vom Prüfarzt eine Behandlung mit Doxorubicin ausgewählt wurde, und zieht diese zur Bewertung des Zusatznutzens heran. In der vorliegenden Situation ist allerdings die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 775 / 309 für die

Nutzenbewertung relevant, da beide Therapieoptionen, die im Vergleichsarm der Studie verabreicht wurden, Optionen der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellen. Die Daten zur Gesamtpopulation liefern im Vergleich zur vom pU vorgelegten Teilpopulation daher ein umfassenderes Bild zum Zusatznutzen gegenüber 2 Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daher ist in der vorliegenden Situation die Betrachtung der Gesamtpopulation sachgerecht. Für diese liegen in Modul 4 C des Dossiers keine Daten vor. Auch aus den Angaben im Studienbericht lassen sich keine vollständigen Aussagen zu Nutzen und Schaden für die Gesamtpopulation treffen, da zwar Daten zum Gesamtüberleben vorliegen, beispielsweise aber Ereigniszeitanalysen für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen fehlen.

Ergebnisse

In der vorliegenden Situation ist die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 775 / 309 bewertungsrelevant, da sie im Vergleich zur vom pU vorgelegten Teilpopulation ein umfassenderes Bild zum Zusatznutzen gegenüber 2 Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie liefert. Daten zur bewertungsrelevanten Gesamtpopulation der erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt, liegen im Dossier des pU jedoch nicht in ausreichendem Umfang vor. Zur Ableitung des Zusatznutzens siehe nachfolgenden Abschnitt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der vorliegenden Situation ist die Betrachtung der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 775 / 309 sachgerecht. Im Dossier des pU liegen jedoch keine Daten in ausreichendem Umfang für die bewertungsrelevante Gesamtpopulation vor.

Der G-BA hat das IQWiG parallel mit den Nutzenbewertungen zu Lenvatinib (Auftrag A21-162) und Pembrolizumab (Auftrag A21-164), jeweils in Kombination mit dem anderen Arzneimittel, im vorliegenden Anwendungsgebiet beauftragt. In beiden Dossiers wurden von den jeweiligen pUs Ergebnisse der identischen Studie KEYNOTE 775 / 309 zum identischen Datenschnitt vorgelegt. Für die Nutzenbewertung A21-164 Pembrolizumab hat der pU (anders als der pU für die Nutzenbewertung A21-162 Lenvatinib) in Anhang 4G seines Dossiers allerdings auch Ergebnisse für die bewertungsrelevante Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 775 / 309 vorgelegt, auf Basis derer umfassendere Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib gegenüber 2 Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich sind. In dieser besonderen Situation wird aus inhaltlichen Gründen für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Lenvatinib + Pembrolizumab daher auf die Nutzenbewertung A21-164 Pembrolizumab (Endometriumkarzinom) verwiesen.

Unter Verweis auf die Nutzenbewertung A21-164 Pembrolizumab (Endometriumkarzinom) ergibt sich zusammenfassend für erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder

nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt, und für die Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Lenvatinib + Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

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

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

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

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

2.2 Fragestellung

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lenvatinib + Pembrolizumab

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

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

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie insofern, als er eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie benennt, diese jedoch nachfolgend als Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter besonderer Berücksichtigung von Doxorubicin einschränkt. Weitere vom G-BA benannte Wirkstoffe sieht der pU als nachrangig an, Best supportive Care (BSC) stelle keine hinreichend nachvollziehbare Behandlungsoption dar. Dies bleibt ohne Konsequenz, da der pU seine Informationsbeschaffung nicht auf die Behandlungsoption Doxorubicin einschränkt.

Aufgrund der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom 07.12.2021 berücksichtigt der pU von den in den Hinweisen des G-BA genannten geeigneten Komparatoren die Paclitaxel-Monotherapie jedoch nicht als Behandlungsoption. Die fehlende

Berücksichtigung der Paclitaxel-Monotherapie bei der Informationsbeschaffung des pU bleibt ohne Konsequenz für die Identifikation relevanter Studien, da durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools (siehe Abschnitt 2.3.1) unter Berücksichtigung aller vom G-BA genannten Behandlungsoptionen neben der vom pU vorgelegten Studie KEYNOTE 775 / 309 keine weitere relevante Studie identifiziert wurde.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Lenvatinib + Pembrolizumab (Stand zum 08.10.2021)
- bibliografische Recherche zu Lenvatinib + Pembrolizumab (letzte Suche am 08.10.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Lenvatinib (letzte Suche am 08.10.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Lenvatinib + Pembrolizumab (letzte Suche am 18.10.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

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

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

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

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

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
KEYNOTE 775 / 309	ja	ja	nein	ja [4]	ja [5,6]	ja [7-9]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war. b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Für die Nutzenbewertung wird die Studie KEYNOTE 775 / 309 herangezogen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. In der Studie KEYNOTE 775 / 309 wurde Lenvatinib + Pembrolizumab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel verglichen. Für die Nutzenbewertung ist daher die Gesamtpopulation der Studie relevant (siehe Abschnitt 2.3.2). Das Vorgehen weicht von dem des pU ab, der ausgehend von der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ohne die Paclitaxel-Monotherapie als Behandlungsoption) in seinem Dossier die Teilpopulation der Patientinnen, für die vor Randomisierung von der Prüfarztin bzw. vom Prüfarzt eine Behandlung mit Doxorubicin ausgewählt wurde, zur Bewertung des Zusatznutzens heranzieht.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
KEYNOTE 775 / 309	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen (≥ 18 Jahre) mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom und <ul style="list-style-type: none"> ▪ einer Krankheitsprogression nach einer vorherigen systemischen, platinbasierten Chemotherapie^b ▪ maximal 1 vorherige systemische Chemotherapie (außer adjuvant oder neoadjuvant)^c ▪ ECOG-PS 0 oder 1 	Lenvatinib + Pembrolizumab (N = 411) Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (N = 416) Vom pU ausgewertete Teilpopulation ^d : Lenvatinib + Pembrolizumab (N = 298) Doxorubicin (N = 307)	Screening: 28 Tage Behandlung: bis zur bestätigten Krankheits- progression ^e , inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einwilligungserklärung, oder bis Abschluss einer maximal 24-monatigen Therapie mit Pembrolizumab ^f oder einer kumulativen lebenslangen Dosis von 500 mg/m ² Doxorubicin Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung, Lost to Follow-up oder Studienende	167 Zentren in Argentinien, Australien, Brasilien, Deutschland Frankreich, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Korea, Mexiko, Neuseeland, Polen, Russische Föderation, Spanien, Taiwan, Türkei, USA und Vereinigtes Königreich 06/2018–laufend Datenschnitt: 26.10.2020 ^g	primär: Gesamtüberleben, PFS sekundär: Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

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

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

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

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

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

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

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

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

Die Behandlung mit Lenvatinib und Pembrolizumab im Interventionsarm erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformationen [10,11]. Abweichend von den Vorgaben der Fachinformation war die Behandlung mit Pembrolizumab auf eine maximale Behandlungsdauer von 35 Zyklen (ca. 24 Monate) begrenzt. Gemäß Fachinformation soll die Behandlung mit Pembrolizumab jedoch bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität fortgesetzt werden [10]. In der Studie KEYNOTE 775 / 309 erreichten in der Gesamtpopulation im Interventionsarm zum vorgelegten Datenschnitt jedoch nur 3 (0,7 %) Patientinnen die 35 Behandlungszyklen, sodass die Abweichung der Vorgaben zur Behandlungsdauer zwischen Fachinformation und Studienprotokoll vernachlässigbar ist.

Die Behandlung mit Doxorubicin im Vergleichsarm erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation [12].

Paclitaxel ist im Anwendungsgebiet nicht zugelassen [13]. In der Studie KEYNOTE 775 / 309 wurde Paclitaxel im 28-Tage-Zyklus an Tag 1, 8, 15 in einer Dosierung von 80 mg/m² Körperoberfläche (KOF) mit einer darauffolgenden Pause an Tag 22 verabreicht. In der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom finden sich keine Angaben zur Dosierung von Paclitaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet [14]. In der europäischen Leitlinie der European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) und der European Society of Pathology (ESP) wird eine wöchentliche Gabe von Paclitaxel in der Zweitlinie, allerdings ohne Angabe zu einer Dosierung, bei rezidivierender Erkrankung beschrieben [15]. Es besteht daher eine Unsicherheit, inwieweit die in der Studie eingesetzte Dosierung von Paclitaxel, die eine Pause an Tag 22 eines 28-Tage-Zyklus vorsieht, die Versorgungsrealität in Deutschland abbildet.

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

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

Datenschnitte

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

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

Aufgrund des guten Allgemeinzustands der Patientinnen in der Studie KEYNOTE 775 / 309, der sich in den Einschlusskriterien (nur ECOG-PS von 0 oder 1 und eine adäquate Organfunktion) widerspiegelt, ist für diese Patientinnen sowohl eine BSC allein als auch eine Hormontherapie als eher nachrangige Therapieoption anzusehen. So beschreibt beispielsweise die S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom [14], dass eine Hormontherapie eine häufig angewandte Therapie bei rezidivierendem Endometriumkarzinom und reduziertem Allgemeinzustand oder fortgeschrittenem Alter ist. Eine Unsicherheit bezüglich der Eignung der Patientinnen der Studie KEYNOTE 775 / 309 für eine Hormontherapie besteht jedoch in der fehlenden Erfassung des Hormonrezeptorstatus sowie der fehlenden Angabe zum Grading des Tumors bei Studienbeginn, da sowohl der Hormonrezeptorstatus als auch das Grading des Tumors das Ansprechen auf eine Hormontherapie wahrscheinlich beeinflussen [14,15].

Alle Patientinnen der Studie KEYNOTE 775 / 309 sind gemäß Einschlusskriterien bereits mit mindestens 1 platinbasierten Therapie vorbehandelt. Eine platinbasierte Re-Therapie kann gemäß Leitlinien insbesondere bei längerem platinfreiem Intervall (> 12 Monate) in Erwägung gezogen werden [15,16]. Die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel wird in der Erstlinientherapie des fortgeschritten/rezidivierenden Endometriumkarzinoms als Standard beschrieben [14,15]. Gemäß der Angaben im European Public Assessment Report (EPAR) zu Lenvatinib und zu Pembrolizumab erhielten ca. 35 % der Patientinnen die Studienmedikation in der Erstlinie für das fortgeschrittene / metastasierte Stadium [7,8]. Von diesen Patientinnen hatten jedoch nur wenige ein platinfreies Intervall von ≥ 12 Monaten [8], das mediane platinfreie Intervall lag bei diesen Patientinnen bei 6,2 bzw. 5,6 Monaten im Interventions- bzw. Vergleichsarm [7]. Insgesamt werden daher auch eine platinhaltige Re-Therapie und damit die platinhaltigen Behandlungsoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie als eher nachrangige Therapieoptionen für die Patientinnen in der Studie KEYNOTE 775 / 309 bewertet.

Der pU argumentiert in seinem Dossier auf Basis der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ohne die Paclitaxel-Monotherapie als mögliche Behandlungsoption, warum neben Doxorubicin weitere vom G-BA benannte Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen als nachrangig zu betrachten und die Bestimmung von BSC als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend nachvollziehbar sei. Dabei führt er bezüglich des Stellenwertes der platinbasierten Re-Therapie und der Hormontherapie in der Studienpopulation der Studie KEYNOTE 775 / 309 teils ähnliche Argumente wie die oben genannten an. Der pU kommt auf Basis der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Schluss, dass ein Vergleich gegenüber Doxorubicin geeignet sei, um einen relevanten Ausschnitt der in Deutschland bestehenden Versorgungsrealität abzubilden. Dabei bezieht er sich bezüglich der Häufigkeit des Einsatzes von Doxorubicin auf Versorgungsdaten, die vom pU im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Dostarlimab in Modul 3 A vorgelegt wurden [17]. Ausgehend von der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pU die Teilpopulation der Patientinnen, für die vor Randomisierung von der Prüffärztin bzw. vom Prüfarzt eine Behandlung mit Doxorubicin ausgewählt wurde, zur Bewertung des Zusatznutzens heran.

Zusammenfassung

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

Vom pU vorgelegte Teilpopulation

Wie zuvor beschrieben legt der pU in Modul 4 C seines Dossiers ausgehend von der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Daten für die Teilpopulation der Patientinnen vor, für die vor Randomisierung von der Prüffärztin bzw. vom Prüfarzt eine Behandlung mit Doxorubicin ausgewählt wurde, und zieht diese zur Bewertung des Zusatznutzens heran. In der vorliegenden Situation ist allerdings die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 775 / 309 für die Nutzenbewertung relevant, da beide Therapieoptionen, die im Vergleichsarm der Studie verabreicht wurden, Optionen der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellen. Die Daten zur Gesamtpopulation liefern im Vergleich zur vom pU vorgelegten Teilpopulation daher ein umfassenderes Bild zum Zusatznutzen gegenüber 2 Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daher ist in der vorliegenden Situation die Betrachtung der Gesamtpopulation sachgerecht. Für diese liegen in Modul 4 C des Dossiers keine Daten vor. Auch aus den Angaben im Studienbericht lassen sich keine vollständigen Aussagen zu Nutzen und Schaden für die Gesamtpopulation treffen, da zwar Daten zum Gesamtüberleben vorliegen, beispielsweise aber Ereigniszeitanalysen für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen fehlen.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In der vorliegenden Situation ist die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 775 / 309 bewertungsrelevant, da sie im Vergleich zur vom pU vorgelegten Teilpopulation ein umfassenderes Bild zum Zusatznutzen gegenüber 2 Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie liefert. Daten zur bewertungsrelevanten Gesamtpopulation der erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt, liegen im Dossier des pU jedoch nicht in ausreichendem Umfang vor.

Zur Ableitung des Zusatznutzens siehe nachfolgenden Abschnitt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

In der vorliegenden Situation ist die Betrachtung der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 775 / 309 sachgerecht. Im Dossier des pU liegen jedoch keine Daten in ausreichendem Umfang für die bewertungsrelevante Gesamtpopulation vor.

Der G-BA hat das IQWiG parallel mit den Nutzenbewertungen zu Lenvatinib (Auftrag A21-162) und Pembrolizumab (Auftrag A21-164), jeweils in Kombination mit dem anderen Arzneimittel, im vorliegenden Anwendungsgebiet beauftragt. In beiden Dossiers wurden von den jeweiligen pUs Ergebnisse der identischen Studie KEYNOTE 775 / 309 zum identischen Datenschnitt vorgelegt [18,19]. Für die Nutzenbewertung A21-164 Pembrolizumab hat der pU (anders als der pU für die Nutzenbewertung A21-162 Lenvatinib) in Anhang 4G seines Dossiers allerdings auch Ergebnisse für die bewertungsrelevante Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 775 / 309 vorgelegt, auf Basis derer umfassendere Aussagen zum Zusatznutzen

von Pembrolizumab + Lenvatinib gegenüber 2 Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich sind [19]. In dieser besonderen Situation wird aus inhaltlichen Gründen für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Lenvatinib + Pembrolizumab daher auf die Nutzenbewertung A21-164 Pembrolizumab (Endometriumkarzinom) verwiesen [20].

Unter Verweis auf die Nutzenbewertung A21-164 Pembrolizumab (Endometriumkarzinom) [20] ergibt sich zusammenfassend für erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt, und für die Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Lenvatinib + Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Tabelle 8 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib + Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 8: Lenvatinib + Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

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

3 Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das Endometriumkarzinom nachvollziehbar und plausibel dar.

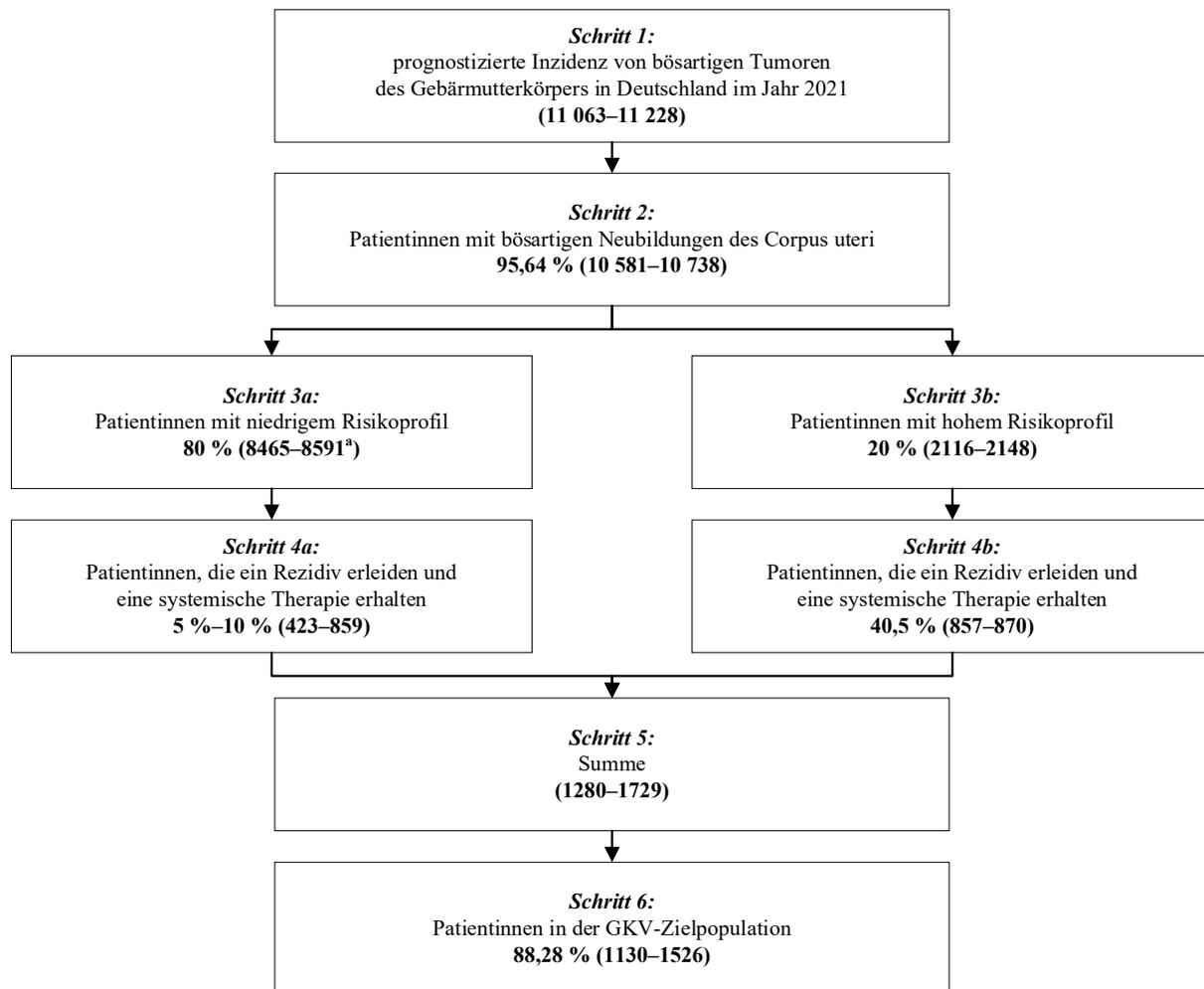
Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [11]. Demnach ist Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger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

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU diskutiert für das vorliegende Anwendungsgebiet die Einschränkung an Therapiemöglichkeiten und sieht diesbezüglich einen erheblichen Bedarf.

3.1.3 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen für den jeweiligen Schritt in Klammern

a: Abweichung rundungsbedingt

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

Schritt 1: prognostizierte Inzidenz von bösartigen Tumoren des Gebärmutterkörpers in Deutschland im Jahr 2021

Der pU zieht zunächst eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. aus dem Jahr 2019 [21] heran. Hieraus verwendet der pU die für die Jahre 2016 und – als Prognose – 2020 angegebenen Neuerkrankungszahlen zu bösartigen Tumoren des Gebärmutterkörpers (Jahr 2016: 11 090 Patientinnen; Jahr 2020: 11 200 Patientinnen). Diese Angaben stellen die Summen über die Diagnosecodes C54.- (Bösartige Neubildung des Corpus uteri) und C55 (Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), dar. Aus den oben genannten Fallzahlen berechnet der pU eine

Steigerungsrate hinsichtlich der Neuerkrankungen von 0,99 % vom Jahr 2016 bis zum Jahr 2020 und somit eine jährliche Steigerungsrate von 0,25 %.

Für die untere Grenze entnimmt der pU der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am RKI mit aktuellerem Datenstand vom 16.03.2021 für das Jahr 2016 eine Anzahl von 10 928 inzidenten Patientinnen mit bösartigen Tumoren des Gebärmutterkörpers (Diagnosecode C54.- oder C55) [22]. Durch Anwendung der jährlichen Steigerungsrate von 0,25 % (siehe vorigen Absatz) prognostiziert der pU für das Jahr 2021 als untere Grenze eine Anzahl von 11 063 inzidenten Patientinnen mit bösartigen Tumoren des Gebärmutterkörpers in Deutschland.

Für die obere Grenze wendet der pU die jährliche Steigerungsrate von 0,25 % auf die vom RKI für das Jahr 2020 prognostizierte Anzahl von 11 200 inzidenten Patientinnen mit bösartigen Tumoren des Gebärmutterkörpers [21] an. Der pU prognostiziert somit für das Jahr 2021 als obere Grenze eine Anzahl von 11 228 inzidenten Patientinnen mit bösartigen Tumoren des Gebärmutterkörpers in Deutschland.

Schritt 2: Patientinnen mit bösartigen Neubildungen des Corpus uteri

Anhand von Angaben aus der Datenbank des ZfKD [22] für das Jahr 2016 berechnet der pU einen Anteil von 95,64 % der inzidenten Patientinnen mit dem Diagnosecode C54.- an allen inzidenten Patientinnen mit dem Diagnosecode C54.- oder C55. Der pU multipliziert diesen Wert mit dem Ergebnis aus Schritt 1.

Schritte 3a und 3b: Aufteilung in Abhängigkeit vom Risikoprofil

Der pU veranschlagt für das Ergebnis aus Schritt 2 einen Anteilswert von 80 % für ein niedriges (Schritt 3a) und 20 % für ein hohes (Schritt 3b) Risikoprofil. Diese Anteilswerte leitet der pU aus einer Publikation von de Boer et al. aus dem Jahr 2019 ab, in der angegeben ist, dass 15 % bis 20 % der Frauen mit Endometriumkarzinom Hochrisikokrankheitscharakteristika aufweisen [23].

Schritte 4a, 4b und 5: Patientinnen, die ein Rezidiv erleiden und eine systemische Therapie erhalten

Für Patientinnen mit niedrigem Risikoprofil entnimmt der pU einer Publikation des Australian Cancer Survivorship Centre (ACSC) aus dem Jahr 2018 [24] eine Angabe zu einer Spanne von 5 % bis 10 % mit Rezidiv. Diese Spanne multipliziert der pU mit dem Ergebnis aus Schritt 3a.

Für Patientinnen mit hohem Risikoprofil zieht der pU eine Publikation von Huijgens und Mertens aus dem Jahr 2013 [25] heran, in der Ergebnisse zu Patientinnen berichtet werden, die zwischen den Jahren 2002 und 2010 wegen eines primären Endometriumkarzinoms am Orbis Medical Center Sittard in den Niederlanden behandelt wurden. Die gesamte Kohorte bestand aus 209 mit kurativer Intention operierten Patientinnen in den International-Federation-of-Gynecology-and-Obstetrics(FIGO)-Stadien I bis IV. Bei 37 dieser Patientinnen lagen die FIGO-Stadien IIB bis IV vor. Für diese Teilpopulation entnimmt der pU der Publikation einen

Anteilswert von 40,5 % mit Rezidiv. Diesen Anteilswert multipliziert der pU mit dem Ergebnis aus Schritt 3b.

Anschließend summiert der pU in Schritt 5 die Ergebnisse aus den Schritten 4a und 4b.

Dem pU zufolge liegt keine veröffentlichte Evidenz zum Anteil der Patientinnen vor, die eine systemische Therapie erhalten und für eine weitere Behandlung infrage kommen. Daher trifft der pU die Annahme, dass für alle Patientinnen eine weitere systemische Therapie infrage kommt.

Schritt 6: Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Patientinnen von 88,28 % [26,27] ermittelt der pU eine Anzahl von 1130 bis 1526 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU entspricht seinem Vorgehen in der Stellungnahme zur Dossierbewertung A21-84 (Dostarlimab bei Endometriumkarzinom) [28], welches im zugehörigen Addendum G21-31 [29] beschrieben ist. Abweichungen sind lediglich

- der Wegfall eines Anteilswerts für das Vorliegen einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) / hohen Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H), da das Anwendungsgebiet von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab [11] – im Gegensatz zum Anwendungsgebiet von Dostarlimab [30] – nicht auf Patientinnen mit dieser Eigenschaft eingeschränkt ist, sowie
- ein nun geringfügig höherer GKV-Anteil.

Das Vorgehen des pU in der Stellungnahme wurde im Addendum [29] bewertet, sodass die dortigen Anmerkungen auch für die entsprechenden oben dargestellten Herleitungsschritte gelten. Somit ist das Vorgehen des pU zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation rechnerisch weitgehend, methodisch jedoch teilweise nicht nachvollziehbar. In der Gesamtschau ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: Inzidenz bösartiger Neubildungen des Corpus uteri oder des Uterus

Durch das Heranziehen der Inzidenz in Verbindung mit dem Vorgehen des pU in den Schritten 4a und 4b ist unklar, wie viele prävalente Patientinnen im Jahr 2021, die die Kriterien des Anwendungsgebiets erfüllen, unberücksichtigt bleiben.

Zu Schritt 2: Patientinnen mit bösartigen Neubildungen des Corpus uteri

Der pU verwendet übergreifend Daten zum Diagnosecode C54.- (Bösartige Neubildung des Corpus uteri) statt auf den Diagnosecode C54.1 (Endometrium) einzuschränken.

Zu Schritten 3a und 3b: Aufteilung in Abhängigkeit vom Risikoprofil

Die in der Publikation von de Boer et al. [23] zur Spanne von 15 % bis 20 % mit Hochrisikokrankheitscharakteristika angegebenen Quellen beziehen sich auf Patientinnen im FIGO-Stadium IC [31], mit Einschränkung auf Grad 3 [32] bzw. im Stadium I [33]. Es ist unklar, inwieweit der Anteilswert für Patientinnen mit hohem Risikoprofil abweicht, wenn alle Stadien berücksichtigt werden. Zusätzlich ist unklar, weshalb der pU von der oben genannten Spanne ausschließlich den Anteilswert 20 % berücksichtigt.

Zu Schritten 4a und 4b: Patientinnen, die ein Rezidiv erleiden und eine systemische Therapie erhalten

Der Publikation der ACSC [24] ist nicht zu entnehmen, auf welchen Daten die Spanne von 5 % bis 10 % mit Rezidiv bei niedrigem Risikoprofil basiert. Dadurch ist auch die Übertragbarkeit auf das Ergebnis aus Schritt 3a unklar.

Der Publikation von Huijgens und Mertens [25] sind für die Patientinnen in den FIGO-Stadien IIB bis IV keine Angaben zum Follow-up zu entnehmen. Für die gesamte Kohorte – also unter zusätzlichem Einschluss von Patientinnen in anderen Stadien – ist ein medianes Follow-up von 40 Monaten angegeben. Wegen der Abhängigkeit des Anteilswerts von der Länge des Follow-ups ist unklar, inwieweit der zu veranschlagende Anteilswert abweicht.

Zusätzlich ist das Anwendungsgebiet nicht auf das rezidivierende Endometriumkarzinom beschränkt, sondern es umfasst auch das fortgeschrittene Endometriumkarzinom [11], das in der Herleitung des pU nicht vollständig berücksichtigt ist.

Der pU nimmt außerdem keine Einschränkung auf Patientinnen mit platinbasierter Therapie gemäß Anwendungsgebiet [11] vor. Auch eine Einschränkung auf Patientinnen, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt [11], nimmt der pU nicht vor. Er gibt an, dass zum zugehörigen Anteil keine validen Zahlen existieren.

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

Sowohl die vom pU angegebene Anzahl von 1130 bis 1526 Patientinnen als auch die im Dossier zum parallelen Verfahren zu Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im gleichen Anwendungsgebiet angegebene Anzahl von 2113 bis 5071 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation [19] ist mit Unsicherheit behaftet [20].

Das Verfahren zu Dostarlimab bezog sich auf ein ähnliches Anwendungsgebiet (Endometriumkarzinom, wobei u. a. eine dMMR / MSI-H vorliegen musste). Dabei lagen – wie im aktuellen Verfahren – Patientenzahlen aus 2 Ansätzen vor, die jeweils mit Unsicherheit behaftet waren [28]. Daher wurde – um der Unsicherheit Rechnung zu tragen – eine Spanne unter Berücksichtigung beider Ansätze beschlossen [29,34,35]. Vor diesem Hintergrund kann unter Berücksichtigung der sowohl vom pU als auch im Dossier zum parallelen Verfahren [19]

vorgelegten Daten eine über beide Spannen gebildete Anzahl von 1130 bis 5071 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation veranschlagt werden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen

Für die Anzahl der inzidenten Patientinnen mit bösartigen Tumoren des Gebärmutterkörpers nimmt der pU bis zum Jahr 2026 eine jährliche Steigerungsrate von 0,25 % an (siehe Schritt 1 des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation).

Für die Prävalenz des Endometriumkarzinoms erwartet der pU in den nächsten Jahren keine wesentlichen Änderungen.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 9 in Verbindung mit Tabelle 10.

In der Nutzenbewertung wurden Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.5). Dadurch wird die Zielpopulation in Patientinnen, für welche Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, und jene, für welche eine andere Behandlungsoption die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, unterteilt. Zu Anteilen dieser Teilpopulationen an der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Der pU liefert in Übereinstimmung mit den Angaben des G-BA vom 26.01.2021 Herleitungen zu den Kosten der folgenden Therapien:

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

Zusätzlich führt der G-BA BSC als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Abweichend von den Angaben des G-BA ist BSC aus Sicht des pU als zweckmäßige Vergleichstherapie auszuschließen (siehe auch Abschnitt 2.3.2). Daher liefert der pU keine Angaben zu den Kosten einer Behandlung mit BSC.

Am 07.12.2021 hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie angepasst und Paclitaxel als Monotherapie als geeigneten Komparator ergänzt. Der G-BA weist darauf hin, dass Paclitaxel und Carboplatin für die vorliegende Indikation nicht zugelassen sind. Laut G-BA besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

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

Für Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin liegen weitere Behandlungsprotokolle vor (siehe z. B. [14,36-38]), die von den vom pU herangezogenen Behandlungsprotokollen abweichen und bei deren Zugrundelegung abweichende Kosten entstehen.

3.2.1 Behandlungsdauer

Da in den Fachinformationen von Lenvatinib, Pembrolizumab, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat und Cisplatin [10,11,39-41] keine maximale Behandlungsdauer und / oder kumulative Gesamtdosis quantifiziert ist, wird für diese Wirkstoffe in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer decken sich – sofern zu entnehmen – nur in Teilen mit den Fachinformationen [10-12,39-41]. Abweichungen werden im Folgenden beschrieben.

Für Cisplatin als Monotherapie berücksichtigt der pU ausschließlich Behandlungsmodi mit 1 Behandlung alle 3 bzw. alle 4 Wochen. Werden zusätzlich die ebenfalls in der Fachinformation [41] genannten Behandlungen an den Tagen 1 bis 5 in 3- bis 4-wöchigen Abständen berücksichtigt, so ergibt sich eine obere Grenze von 87 Behandlungstagen pro Jahr (eigene Berechnung), die höher liegt als die vom pU angegebene obere Grenze von 17 Behandlungstagen pro Jahr.

Für Doxorubicin als Monotherapie setzt der pU 17 Behandlungstage mit jeweils einer Dosis von 50 bis 80 mg/m² KOF [12] an. Dies führt zu einer Überschätzung der Behandlungsdauer und des Verbrauchs, weil dadurch die in der Fachinformation angegebene maximale kumulative Gesamtdosis von 550 mg/m² KOF überschritten wird.

Für Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin veranschlagt der pU je Wirkstoff – basierend auf einer Gabe alle 3 bis 4 Wochen – eine Anzahl von 13 bis 17 Behandlungstagen pro Jahr. Für Doxorubicin wird damit bei der angesetzten Dosis von 60 mg/m² KOF je Gabe [12] im Rahmen einer Polychemotherapie die maximale kumulative Gesamtdosis bei der oberen Grenze überschritten. Für Cisplatin in der Kombinationstherapie zieht der pU eine Dosierungsangabe aus einer Fachinformation zu einem Präparat heran, das im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist [42]. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet

zugelassenen und herangezogenen Cisplatin- und Doxorubicin-Präparate liegen in den Fachinformationen [12,41] keine Dosierungsangaben für Cisplatin in dieser Kombination vor.

Für Pembrolizumab, Cisplatin und Doxorubicin rundet der pU die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr auf volle Behandlungstage. Bei Berechnung der Anzahl der Behandlungstage auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine entsprechend abweichende Anzahl der Behandlungstage pro Jahr.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe decken sich – sofern zu entnehmen – weitgehend mit den Fachinformationen [10-12,39-41].

Der Verbrauch von Cisplatin und Doxorubicin richtet sich nach der KOF. Der pU legt für seine Berechnungen die durchschnittlichen Körpermaße von Frauen (≥ 18 Jahre) gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [43] sowie die DuBois-Formel zugrunde.

Für Medroxyprogesteronacetat ist gemäß Fachinformation die gebräuchlichste Tagesdosis 300 bis 600 mg oral [39]. Diese Dosis ist mit den verfügbaren Tablettenstärken 250 mg und 500 mg nicht exakt zu erzielen, sodass der pU – unter Berücksichtigung der Teilbarkeit der Tabletten – für die untere Grenze 375 mg ($1\frac{1}{2}$ Tabletten zu je 250 mg) und für die obere Grenze 625 mg (1 Tablette zu 500 mg und $\frac{1}{2}$ Tablette zu 250 mg) pro Tag veranschlagt.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Für Doxorubicin in Kombination mit Cisplatin setzt der pU für die Wirkstärken 10 mg und 50 mg keinen Rabatt auf Basis des Festbetrags an.

Für Doxorubicin – betrifft die Monotherapie und die obere Grenze in der Kombinations-therapie – sind wirtschaftlichere Stückelungen von Präparaten mit unterschiedlichen Wirkstoffstärken möglich, die allerdings eine höhere Anzahl an Durchstechflaschen erfordern.

Für Cisplatin als Monotherapie stellt die vom pU für die obere Grenze vorgenommene Stückelung von 4 Durchstechflaschen zu je 50 mg und 2 Durchstechflaschen zu je 10 mg die wirtschaftlichste Option dar. Eine zweckmäßigere Option ist die Stückelung von 5 Durchstechflaschen zu je 50 mg.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für alle vom pU dargestellten Therapieoptionen können die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von den Angaben des pU abweichen. Die Gründe hierfür sind u. a.

- die fehlende Veranschlagung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen durch den pU (beispielsweise die Kontrolle der Nierenfunktion für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab [10], für Cisplatin [41] und für Doxorubicin [12]),
- die vom pU vorgenommene Veranschlagung von zusätzlichen GKV-Leistungen, die nicht für alle Patientinnen nötig sind, beispielsweise
 - auf Basis von Kontraindikationen (u. a. Bestimmung von Leberfunktionswerten für Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat), obwohl die klinischen Daten zur Beurteilung des Vorliegens von Kontraindikationen bereits vor einer Therapieentscheidung erhoben wurden bzw. bei kontinuierlicher Behandlung je Folgejahr bereits bekannt sind, und
 - die forcierte Diurese (betrifft Cisplatin),
- die vom pU vorgenommene Veranschlagung von Gebührenordnungspositionen für die Infusionstherapie statt für die ambulante Betreuung (betrifft Cisplatin), die mit höheren Kosten verbunden ist, und
- die vom pU überschätzten Kosten für die Infusionstherapie (betrifft Doxorubicin in der Monotherapie wegen der überschätzten Behandlungsdauer, siehe Abschnitt 3.2.1).

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit Zytostatika bzw. monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe berücksichtigt der pU je Behandlung korrekt. Über das gesamte Behandlungsjahr betrachtet stellen die Angaben des pU

- zur oberen Grenze von Cisplatin als Monotherapie wegen der fehlenden Berücksichtigung von bis zu 87 Behandlungstagen (siehe Abschnitt 3.2.1) eine Unterschätzung dar und
- für Doxorubicin als Monotherapie wegen der überschätzten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt 3.2.1) eine Überschätzung dar.

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

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 11 in Abschnitt 4.4. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen und ggf. Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

Der pU weist je Wirkstoff(-kombination) teilweise >2 Kostenbeträge aus, die sich insbesondere aufgrund von mehreren Behandlungsmodi und Dosierungen gemäß den Fachinformationen ergeben. Pro Behandlungsjahr werden ausschließlich die vom pU als untere und obere Grenzen ausgewiesenen Kostenangaben kommentiert und in Tabelle 11 dargestellt.

Der pU liefert keine Angaben zu Kosten einer Behandlung mit BSC (siehe Abschnitt 3.2). Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

Für Doxorubicin entstehen ausschließlich im 1. Behandlungsjahr Kosten.

Arzneimittelkosten

Für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten bei der von ihm vorgenommenen Rundung der Anzahl der Behandlungstage (siehe Abschnitt 3.2.1) in der Größenordnung plausibel.

Für Medroxyprogesteronacetat sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für die von ihm angenommene Dosis (siehe Abschnitt 3.2.2) in der Größenordnung plausibel.

Für Megestrolacetat sind die Angaben des pU zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten pro Packung zwar korrekt. Aus diesen Angaben ergeben sich jedoch höhere Arzneimittelkosten pro Jahr als die vom pU angegebenen, die somit eine Unterschätzung darstellen.

Für Cisplatin als Monotherapie sind die vom pU als untere Grenze angegebenen Arzneimittelkosten plausibel, die von ihm angegebene obere Grenze ist jedoch unterschätzt, da Behandlungen an den Tagen 1 bis 5 je Zyklus nicht berücksichtigt wurden (siehe Abschnitt 3.2.1).

Für Doxorubicin als Monotherapie sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten – insbesondere bei Berücksichtigung der maximalen kumulativen Gesamtdosis (siehe Abschnitt 3.2.1) – überschätzt.

Für Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin können die Arzneimittelkosten insgesamt von den Angaben des pU abweichen, da die vom pU veranschlagte Dosierung von Cisplatin in dieser Kombination für das vorliegende Anwendungsgebiet den Fachinformationen nicht zu entnehmen ist (siehe Abschnitt 3.2.1) und weitere Behandlungsprotokolle vorliegen (siehe z. B. [14,36-38]). Für Doxorubicin separat betrachtet liegt wegen der überschrittenen maximalen kumulativen Gesamtdosis eine Überschätzung der oberen Grenze vor.

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

Für alle vom pU dargestellten Therapieoptionen können die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von den Angaben des pU abweichen (siehe Abschnitt 3.2.4).

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe berücksichtigt der pU je Behandlung korrekt. Über das gesamte Behandlungsjahr ergeben sich für Cisplatin als Monotherapie eine höhere obere Grenze und für Doxorubicin als Monotherapie niedrigere Kosten als vom pU angegeben (siehe Abschnitt 3.2.4). Für Cisplatin in Kombination mit Doxorubicin können die unteren und oberen Grenzen von den Angaben des pU abweichen, wenn weitere Behandlungsprotokolle berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 3.2).

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass aufgrund fehlender Daten aus der Routineversorgung eine seriöse, fundierte Abschätzung der genauen Versorgungsanteile nicht möglich ist. Es sei zu erwarten, dass bei einem Großteil der Patientinnen die Behandlung im ambulanten Bereich durchgeführt wird und die Behandlung im stationären Bereich eher die Ausnahme darstellt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 9 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 9: Lenvatinib + Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

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

Tabelle 10: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen	Kommentar
Lenvatinib + Pembrolizumab	erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt, davon diejenigen, für welche	1130–1526 ^a	<p>Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung sind</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ das Heranziehen der Inzidenz in Verbindung mit der Methodik des pU zu Rezidiv-Anteilswerten, wodurch unklar ist, wie viele prävalente Patientinnen unberücksichtigt bleiben, ▪ die fehlende Einschränkung auf Patientinnen mit dem Diagnosecode C54.1 (Endometrium), ▪ die nicht vollständige Berücksichtigung des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms und ▪ die fehlende Einschränkung auf Patientinnen mit platinbasierter Therapie, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt. <p>Unter zusätzlicher Berücksichtigung der Angaben im Dossier zum parallelen Verfahren zu Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib kann eine Gesamtspanne von 1130 bis 5071 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation veranschlagt werden. Auch diese Spanne ist mit Unsicherheit behaftet.</p>
	<p>Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt</p> <hr/> <p>eine andere Behandlungsoption als Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt</p>	keine Angabe	-

a. Angabe des pU
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 11: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar ^b
Lenvatinib + Pembrolizumab	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	Lenvatinib: 42 550,25 Pembrolizumab: 97 414,08 oder 103 144,32	Lenvatinib: 1. Jahr: 36,60 Folgejahre: 0 Pembrolizumab: 67,05 oder 126,65	Lenvatinib: 0 Pembrolizumab: 639,00 oder 1207,00	141 297,98– 146 437,22	Die Angaben zu Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. Die Angaben zu Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie^c						
Medroxyprogesteronacetat	siehe oben ^d	1068,94– 1577,79	1. Jahr: 7,30 Folgejahre: 6,00	0	1. Jahr: 1076,24– 1585,09 Folgejahre: 1074,94– 1583,79	Die Angaben zu Arzneimittelkosten sind für die vom pU angenommene Dosis in der Größenordnung plausibel. Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die bei jeder Patientin anzusetzen wären. Die Angaben zu Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Tabelle 11: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar ^b
Megestrolacetat	siehe oben ^d	1710,24–6843,79	4,00	0	1714,24–6847,79	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten stellen eine Unterschätzung dar. Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die bei jeder Patientin anzusetzen wären. Die Angaben zu Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Cisplatin		1142,96–3529,88	553,80–965,77	1053,00 oder 1377,00	2749,76–5872,65	Für die Arzneimittelkosten ist die vom pU angegebene untere Grenze plausibel und die obere Grenze unterschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe liegen höher als vom pU angegeben.
Doxorubicin		4823,75–7077,27	126,65	1377,00	6327,40–8580,92	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten stellen eine Überschätzung dar. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe liegen niedriger als vom pU angegeben. Es entstehen ausschließlich im 1. Behandlungsjahr Kosten.
Cisplatin + Doxorubicin		Cisplatin: 571,48 oder 747,32 Doxorubicin: 2437,37–5474,34	Cisplatin: 293,54–625,43 Doxorubicin: 96,85 oder 126,65	Cisplatin: 1053,00 oder 1377,00 Doxorubicin: 1053,00 oder 1377,00	5505,24–9727,74	Die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe können von den Angaben des pU abweichen. Für Doxorubicin separat betrachtet liegt wegen der überschrittenen maximalen kumulativen Gesamtdosis eine Überschätzung der oberen Grenze der Arzneimittelkosten vor.

Tabelle 11: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar ^b
Carboplatin + Paclitaxel	siehe oben	Carboplatin: 4115,28– 6701,06 Paclitaxel: 12 247,04 oder 16 015,36	Carboplatin: 96,85 oder 126,65 Paclitaxel: 434,80 oder 568,58	Carboplatin: 1053,00 oder 1377,00 Paclitaxel: 1053,00 oder 1377,00	18 999,97– 26 165,65	Die Bewertung der Angaben – sofern vorliegend – entfällt (siehe Abschnitt 3.2).
Paclitaxel					-	
Best supportive Care					-	Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
<p>a. Angaben des pU b. Die Bewertung gilt für die vom pU vorgenommene Rundung der Anzahl der Behandlungstage (siehe Abschnitt 3.2.1). c. Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Die aufgeführten Behandlungsoptionen werden vom G-BA als geeignete Komparatoren erachtet. d. Medroxyprogesteronacetat ist zugelassen zur palliativen Behandlung des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms [39]; Megestrolacetat ist zugelassen zur palliativen Behandlung rezidivierender, hoch differenzierter (G1/G2), rezeptorpositiver Endometriumkarzinome [40]; Cisplatin ist als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen Zytostatika zugelassen zur palliativen Therapie von metastasierenden und lokal rezidivierenden Endometriumkarzinomen [41]. G: Grading; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die 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. 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 Kisplyx® (Lenvatinib in der Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC)) unbedingt entsprechend zu beachten. Die für dieses Nutzendossier relevante Fachinformation von Kisplyx® hat den Stand November 2021.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lenvatinib (Neues Anwendungsgebiet: Endometriumkarzinom, nach Platin-basierter Therapie, Kombination mit Pembrolizumab); zweckmäßige Vergleichstherapie. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/776/#zweckmaessige-vergleichstherapie>].
4. Eisai. A Multicenter, Open label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with Advanced Endometrial Cancer; study KEYNOTE-775/309; clinical study report [unveröffentlicht]. 2021.
5. Eisai. A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with Advanced Endometrial Cancer [online]. [Zugriff: 08.02.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004387-35.
6. Eisai. Lenvatinib in Combination With Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants With Advanced Endometrial Cancer (MK-3475-775/E7080-G000-309 Per Merck Standard Convention [KEYNOTE-775]) [online]. 2021 [Zugriff: 08.02.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03517449>.
7. European Medicines Agency. Keytruda; Assessment report [online]. 2021 [Zugriff: 04.03.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0105-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
8. European Medicines Agency. Lenvima; Assessment report [online]. 2021 [Zugriff: 04.03.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/lenvima-h-c-003727-ii-0042-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
9. Makker V, Colombo N, Casado Herraes A et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med 2022; 386(5): 437-448. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2108330>.

10. MSD. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 04.03.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
11. Eisai. Lenvima 4 mg/10 mg Hartkapseln [online]. 2021 [Zugriff: 04.03.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. HEXAL. Doxorubicin HEXAL 2 mg/ml [online]. 2020 [Zugriff: 05.04.2022]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/default.aspx?p=12000>.
13. Fresenius Kabi. Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 04.03.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom [online]. 2018 [Zugriff: 04.03.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_1.0.pdf.
15. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2021; 31(1): 12-39. <https://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2020-002230>.
16. Colombo N, Creutzberg C, Amant F et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27(1): 16-41. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv484>.
17. GlaxoSmithKline. Dostarlimab (Jemperli); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 06.10.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/708/#dossier>.
18. Eisai. Lenvatinib (Lenvima); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/776/#dossier>].
19. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (Keytruda); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021: [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/777/#dossier>].
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Endometriumkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022. URL: <https://www.iqwig.de/projekte/a21-164.html>.
21. Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016; 12. Ausgabe. Korrigierte Fassung vom 17.08.2020. 2020. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile.

22. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage - C54-C55 Inzidenz. Fallzahlen im Jahr 2016 [online]. 2021. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>.
23. Boer SM, Powell ME, Mileskin L et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(9): 1273-1285. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30395-X](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30395-X).
24. Australian Cancer Survivorship Centre. Follow-up of survivors of endometrial cancer [online]. 2018. URL: https://www.petermac.org/sites/default/files/media-uploads/ACSC_HPfactsheet_EndometrialCancer.pdf.
25. Huijgens ANJ, Mertens HJMM. Factors predicting recurrent endometrial cancer. *Facts, views & vision in ObGyn* 2013; 5(3): 179-186.
26. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar - September 2021 [online]. 2021. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_September_2021_bf.pdf.
27. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand; Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2021 [online]. 2021. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2021.html?view=main>.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dostarlimab (Endometriumkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.09.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-84_dostarlimab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dostarlimab (Endometriumkarzinom) – 2. Addendum zum Auftrag A21-84 [online]. 2021 [Zugriff: 02.12.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/g21-31_dostarlimab_2-addendum-zum-auftrag-a21-84_v1-0.pdf.
30. GlaxoSmithKline. JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 20.01.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
31. Straughn JM, Huh WK, Orr JW Jr et al. Stage IC adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of surgically staged patients with and without adjuvant radiation therapy. *Gynecol Oncol* 2003; 89(2): 295-300. [https://dx.doi.org/10.1016/s0090-8258\(03\)00087-8](https://dx.doi.org/10.1016/s0090-8258(03)00087-8).
32. Creutzberg CL, van Putten WL, Warlam-Rodenhuis CC et al. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(7): 1234-1241. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.08.159>.

33. Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer--A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer* 2015; 51(13): 1742-1750.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.05.015>.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Dostarlimab (Endometriumkarzinom, nach vorheriger Platin-basierter Therapie) [online]. 2021 [Zugriff: 04.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8073/2021-12-02_AM-RL_XII_Dostarlimab_D-699_TrG.pdf.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Dostarlimab (Endometriumkarzinom, nach vorheriger Platin-basierter Therapie) [online]. 2021 [Zugriff: 04.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5155/2021-12-02_AM-RL_XII_Dostarlimab_D-699_BAnz.pdf.
36. Randall M, Filiaci V, Muss H et al. Randomized Phase III Trial of Whole-Abdominal Irradiation Versus Doxorubicin and Cisplatin Chemotherapy in Advanced Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006; 24(1): 36-44.
<https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.00.7617>.
37. Hogberg T, Signorelli M, Freire de Oliveira C et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer – Results from two randomised studies. *Eur J Cancer* 2010; 46(13): 2422–2431. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2010.06.002>.
38. Nomura H, Aoki D, Michimae H et al. Effect of Taxane Plus Platinum Regimens vs Doxorubicin Plus Cisplatin as Adjuvant Chemotherapy for Endometrial Cancer at a High Risk of Progression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019; 5(6): 833-840.
<https://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0001>.
39. HEXAL. MPA HEXAL [online]. 2021 [Zugriff: 05.04.2022]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/default.aspx?p=12000>.
40. Sobi. MEGESTAT 160 mg Tabletten [online]. 2014 [Zugriff: 04.04.2022]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/default.aspx?p=12000>.
41. Ribosepharm. Cisplatin-Lösung Ribosepharm [online]. 2018 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
42. Accord. Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 05.04.2022]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/default.aspx?p=12000>.

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

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

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

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

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

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

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

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

Anhang B Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Emons, Günter	ja	nein	nein	ja	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?