

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Pembrolizumab (KEYTRUDA®)*

MSD Sharp & Dohme GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 10.12.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	18
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	27
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	32

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 775 .....	19
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	30
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	31

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-FU	5-Fluorouracil
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
ASK	Arzneistoffkatalog
APaT	All-Participants-as-Treated
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
auto-SZT	autologe Stammzelltransplantation
BSC	Best-Supportive-Care
BV	Brentuximab Vedotin
CPS	Combined Positive Score
CRC	Kolorektalkarzinom
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30
EORTC QLQ-EN24	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Endometrial Cancer-24
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
FAS	Full-Analysis-Set
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HL	Hodgkin-Lymphom
HNSCC	Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
MMR	Mismatch repair
MSI-H	hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität
nab	nanoparticle bound
NSCLC	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PZN	Pharmazentralnummer
RCC	Nierenzellkarzinom
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SmPC	Summary of Product Characteristics
TNBC	Triple-negatives Mammakarzinom
TPS	Tumor Proportion Score
TNBC	Triple-negatives Mammakarzinom
VAS	Visuelle Analogskala

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

---

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	MSD Sharp & Dohme GmbH  Kontaktperson: Leonie Ruhwinkel Head Market Access Oncology Telefon: 0049 (172) 890 5384 Email: <a href="mailto:leonie.ruhwinkel@msd.de">leonie.ruhwinkel@msd.de</a>
<b>Anschrift:</b>	Levelingstraße 4a, 81673 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Merck Sharp & Dohme B.V.
<b>Anschrift:</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Niederlande

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Pembrolizumab [(humanisierter monoklonaler „Anti-programmed Cell Death 1“-[(PD-1)]-Antikörper)]
<b>Handelsname:</b>	KEYTRUDA®
<b>ATC-Code:</b>	L01XC18
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer</b>	42392
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	10749897
<b>ICD-10-GM-Code</b>	C54.1
<b>Alpha-ID</b>	I27787, I104505, I27788, I127786, I128971
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; PD-1: Programmed Cell Death 1; PZN: Pharmazentralnummer	

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
KEYTRUDA <sup>®</sup> ist in Kombination mit Lenvatinib zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt.	15.11.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<b>Melanom</b>	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.	17.07.2015
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	12.12.2018
<b>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung carcinoma</i>, NSCLC)</b>	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] $\geq 50$ %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	27.01.2017
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	04.09.2018
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt.	11.03.2019
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq 1$ %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben. <sup>a</sup>	27.01.2017

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<b>Klassisches Hodgkin-Lymphom (HL)</b>	
KEYTRUDA <sup>®</sup> ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt. <sup>b</sup>	09.03.2021
<b>Urothelkarzinom</b>	
KEYTRUDA <sup>®</sup> ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	24.08.2017
KEYTRUDA <sup>®</sup> ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) $\geq 10$ exprimieren, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). <sup>c</sup>	06.07.2018
<b>Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (<i>head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC</i>)</b>	
KEYTRUDA <sup>®</sup> ist als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] $\geq 1$ ) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	14.11.2019
KEYTRUDA <sup>®</sup> ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq 50$ %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	04.09.2018

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<b>Nierenzellkarzinom (<i>renal cell carcinoma, RCC</i>)</b>	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	26.08.2019
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Lenvatinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	15.11.2021
<b>Kolorektalkarzinom (<i>colorectal cancer, CRC</i>)</b>	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen angezeigt.	21.01.2021
<b>Ösophaguskarzinom</b>	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1)	24.06.2021
<b>Triple-negatives Mammakarzinom (<i>triple-negative breast cancer, TNBC</i>)</b>	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	19.10.2021
<p>a: Im Rahmen der Zulassungserweiterung zur Erstlinienbehandlung von NSCLC wurde der Wortlaut angepasst. Der ursprünglich zugelassene Text (genehmigt am 29.07.2016) lautete: „KEYTRUDA® ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.“</p> <p>b: Im Rahmen der Erweiterung der ursprünglich zugelassenen Indikation „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt“, genehmigt am 02.05.2017, wurde der Text aktualisiert.</p> <p>c: Im Rahmen einer Zulassungserweiterung wurde die am 24.08.2017 zugelassene Indikation geändert. Der ursprünglich zugelassene Text lautete „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal</p>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p>fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, angezeigt.“.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; auto-SZT: Autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; CPS: Combined Positive Score; CRC: Kolorektalkarzinom; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; HL: Hodgkin-Lymphom; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; nab: nanoparticle bound; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCC: Nierenzellkarzinom; TNBC: Triple-negatives Mammakarzinom; TPS: Tumor Proportion Score</p>	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	<b>Therapie nach Maßgabe des Arztes</b> Endokrine Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Medroxyprogesteronacetat,</li> <li>– Megestrolacetat</li> </ul> Systemische Chemotherapie, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Cisplatin (Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin),</li> <li>– Doxorubicin (Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin),</li> <li>– Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel;</li> </ul> sowie eine Best-Supportive-Care alleine.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.		

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

Am 30. Oktober 2020 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Vorgangsnummer 2020-B-236) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für die hier zur Bewertung stehende Indikationserweiterung statt und es wurde die zVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ unter Nennung verschiedener Therapieoptionen bestimmt (siehe Tabelle 1-6).

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

MSD folgt grundsätzlich der Festlegung des G-BA und sieht in Anbetracht des vorliegenden Anwendungsgebietes der Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus bzw. der Leitlinienempfehlungen einen hohen therapeutischen Stellenwert von Doxorubicin. Des Weiteren sieht MSD die Monotherapie mit Paclitaxel als weitere bedeutende Therapieoption im Anwendungsgebiet.

**Beschreibung des hohen therapeutischen Stellenwerts der Monotherapien mit Doxorubicin bzw. mit Paclitaxel**

Das vorliegende Anwendungsgebiet umschließt Patientinnen mit einem fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer Platin-basierten Chemotherapie. Die S3-Leitlinie führt aus, dass die Überlegenheit eines bestimmten Chemotherapieregimes bei Frauen mit Rezidiv beim Endometriumkarzinom nicht erwiesen ist. Als effektivste Substanzen zur chemotherapeutischen Therapie eines fortgeschrittenen oder rezidivierten Endometriumkarzinoms gelten Anthrazykline, Taxane und Platinsalze. In der vorliegenden Therapiesituation, also nach Fortschreiten der Erkrankung während oder nach Platin-basierter Chemotherapie, kommt eine erneute Therapie mit einem Platinsalz in der Regel nicht mehr in Betracht. Es verbleiben für eine unmittelbare Folgetherapie eine Chemotherapie ohne Platin oder die endokrine Therapie. In der S3-Leitlinie wird mit starkem Konsens ausgeführt, dass es keine Daten gebe, die zeigen, dass eine endokrine Therapie bei Frauen mit Rezidiv gegenüber anderen Therapien oder Best Supportive Care zu einer Verbesserung der Überlebensdauer oder der Überlebensrate oder des progressionsfreien Überlebens führt. Auf Basis eines Evidenzgrades<sup>1</sup> von 3 kann die endokrine Therapie bei Frauen mit Rezidiv erwogen werden, allerdings sei bei östrogen- und/oder progesteron-rezeptornegativem Endometriumkarzinom eine endokrine Therapie mit Medroxyprogesteronacetat oder Megestrolacetat mit geringen Ansprechraten verbunden. Ethier et al. bestätigt mittels einer metaanalytischen Zusammenfassung von Studien, die die endokrine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms untersuchen, diese Beobachtung. Folgerichtig ist Megestrolacetat ausschließlich für Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem (und hochdifferenziertem (G1/G2)) Endometriumkarzinom zugelassen. Die endokrine Therapie hat somit für Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine untergeordnete Bedeutung. Es verbleibt für die betroffenen Patientinnen eine Chemotherapie, die auf Basis eines Evidenzgrades<sup>1</sup> von 1 empfohlen wird. Die einzige zugelassene Chemotherapie im Anwendungsgebiet, die kein Platinsalz darstellt, ist Doxorubicin. Folgerichtig wird die Monotherapie mit Doxorubicin sowohl in der S3-Leitlinie als auch in der gemeinsamen Leitlinie der European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), die European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) sowie die European Society of Pathology (ESP) für das vorliegende Anwendungsgebiet empfohlen: *There is no standard of care for second-line chemotherapy. Doxorubicin and paclitaxel are considered the most active therapies.*

---

<sup>1</sup> Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011); beschreibt Evidenzgrade von 1 (hoch) bis 5 (niedrig)

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Somit muss einer Behandlung mit Doxorubicin unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen und des Zulassungsstatus ein besonders hoher therapeutischer Stellenwert eingeräumt werden.

Neben den vom G-BA benannten Therapieoptionen im Rahmen der zVT, sieht MSD außerdem eine Monotherapie mit Paclitaxel als für den deutschen Versorgungskontext relevante Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Paclitaxel ist zwar für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen, wird jedoch ebenso wie eine Monotherapie mit Doxorubicin als Therapieoption in Erwägung gezogen. Diese Therapieoptionen als Monotherapie sind vor allem bei Patientinnen mit Platin-haltiger Vortherapie die klinische Praxis, was dem vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht. Auch die ESGO, ESTRO und ESP sprechen sich in ihrer gemeinsamen, Ende 2020 publizierten Leitlinie für eine Behandlung mit Paclitaxel aus: *There is no standard of care for second-line chemotherapy. Doxorubicin and paclitaxel are considered the most active therapies.* Somit lässt sich aus den Leitlinien ableiten, dass die Evidenz für die Behandlung des fortgeschrittenen und rezidivierenden Endometriumkarzinoms zwar eingeschränkt ist, jedoch die Behandlung mit Doxorubicin oder mit Paclitaxel empfohlen wird.

**Vorgehen bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

MSD wählt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zVT. Gegenüber dieser wurde die Kombination von Pembrolizumab und Lenvatinib in der vorliegenden, bewertungsrelevanten Studie KEYNOTE 775 verglichen. Im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes konnte der Prüfarzt bereits vor Randomisierung eine der Optionen Doxorubicin oder Paclitaxel für jede eingeschlossene Patientin individuell wählen. Für MSD entspricht der gewählte Komparator der Studie – wie bereits erläutert – den Leitlinienempfehlungen und ist prinzipiell zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens geeignet. Aufgrund der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie – ohne die Berücksichtigung der Monotherapie mit Paclitaxel – stellt die bestverfügbare Evidenz die Schnittmenge der in der Studie KEYNOTE 775 eingesetzten Vergleichstherapie mit der vom G-BA festgelegten zVT dar und besteht in der Subpopulation jener Patientinnen, für die eine Monotherapie mit Doxorubicin durch den Prüfarzt ausgewählt wurde. Somit wird für die vorliegende Nutzenbewertung die Doxorubicin-Subpopulation als Bestandteil der Therapie nach Maßgabe des Arztes herangezogen.

**Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Veröffentlichung mit Beschlussfassung zu Dostarlimab**

Am 02. Dezember 2021 wurde der Beschluss zum Nutzenbewertungsverfahren zu Dostarlimab veröffentlicht. In den Tragenden Gründen wurde die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt ausgeführt:

*Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird als weiterer geeigneter Komparator eine Monotherapie mit Paclitaxel ergänzt (...)*

Bei der Aufnahme der Monotherapie Paclitaxel als geeignete Option der zVT handelt es sich um eine signifikante Änderung, der MSD folgt und bereits in den Ausführungen zum hohen

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

therapeutischen Stellenwert der Monotherapien Doxorubicin und Paclitaxel im vorliegenden Dossier beschrieben hat. Die Änderung führt allerdings dazu, dass die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 775 relevant ist und nicht allein die Subpopulation der mit Doxorubicin-behandelten Patientinnen.

Die formale Vorprüfung für das vorliegende Dossier erfolgte entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA vor dem Zeitpunkt der Veröffentlichung des Beschlusses und der Tragenden Gründe von Dostarlimab, da die Zulassung am 15. November 2021 erteilt wurde.

Bis zum Zeitpunkt der Anpassung der zVT mit dem Beschluss vom 02. Dezember 2021 hat sich MSD an der für das hier zu bewertende Anwendungsgebiet zugrunde liegenden G-BA Beratung und der dort vom G-BA aufgeführten zVT orientiert.

Aufgrund der offensichtlichen Kurzfristigkeit dieser Änderung und der gegebenen Fristen zur Einreichung eines Nutzendossiers ist eine Umstrukturierung des gesamten Dossiers nicht möglich. Die für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 775 [Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber der Therapie nach Maßgabe des Arztes (Doxorubicin oder Paclitaxel)] sind in Anhang 4-G dargestellt.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib stehen in Form der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) KEYNOTE 775 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 775 ist eine offene, multizentrische, randomisierte und aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie. Im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes konnte der Prüfarzt bereits vor Randomisierung entweder Doxorubicin oder Paclitaxel für jede eingeschlossene Patientin individuell wählen.

MSD erachtet die zur Auswahl stehenden Komparatoren der Studie als geeignet, die Therapie nach Maßgabe des Arztes im vorliegenden Anwendungsgebiet abzubilden (siehe Abschnitt 1.4).

Da die zVT gemäß G-BA Beratungsgespräch Paclitaxel als Monotherapie jedoch nicht umfasst, stellt die bestverfügbare Evidenz die Schnittmenge der in der Studie KEYNOTE 775 eingesetzten Vergleichstherapie mit der vom G-BA festgelegten zVT dar und besteht in der Subpopulation jener Patientinnen, für die eine Monotherapie mit Doxorubicin durch den Prüfarzt ausgewählt wurde. Somit wird für die vorliegende Nutzenbewertung (Anwendungsgebiet A) die Doxorubicin-Subpopulation als Bestandteil der Therapie nach Maßgabe des Arztes herangezogen<sup>2</sup>.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach MMR-Status, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens.

---

<sup>2</sup>Die Daten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber der Therapie nach Maßgabe des Arztes (Doxorubicin oder Paclitaxel) werden unterstützend in Anhang 4-G dargestellt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Eine entsprechende Übersicht liefert Tabelle 1-7.

Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 775

Studie: KEYNOTE 775 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Lenvatinib <sup>b</sup>			Doxorubicin <sup>b</sup>			Pembrolizumab + Lenvatinib <sup>b</sup> vs. Doxorubicin <sup>b</sup>	
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c,d</sup> [95 %-KI]	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c,d</sup> [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e,f</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f,g</sup>
<b>Mortalität</b>								
Gesamtüberleben	298 <sup>h</sup>	134 (45,0)	18,5 [16,1; 21,3]	307 <sup>h</sup>	202 (65,8)	10,0 [8,4; 11,3]	0,49 [0,39; 0,61]	< 0,001
<b>Morbidität</b>								
<b>Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)</b>								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	298 <sup>h</sup>	179 (60,1)	11,1 [9,4; 12,3]	307 <sup>h</sup>	270 (87,9)	5,5 [4,8; 6,2]	0,36 [0,30; 0,44]	< 0,001
<b>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</b>								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	282 <sup>i</sup>	232 (82,3)	1,35 [0,79; 1,41]	267 <sup>i</sup>	202 (75,7)	1,18 [0,76; 1,41]	1,01 [0,83; 1,22]	0,957
Übelkeit und Erbrechen	282 <sup>i</sup>	201 (71,3)	2,10 [1,71; 2,79]	267 <sup>i</sup>	164 (61,4)	1,54 [1,41; 2,10]	0,82 [0,66; 1,01]	0,062
Schmerzen	282 <sup>i</sup>	194 (68,8)	1,48 [1,41; 2,10]	267 <sup>i</sup>	162 (60,7)	2,10 [1,64; 2,53]	1,11 [0,90; 1,38]	0,320
Atemnot (Dyspnoe)	282 <sup>i</sup>	134 (47,5)	8,35 [5,65; 11,04]	267 <sup>i</sup>	121 (45,3)	3,78 [2,60; 4,93]	0,67 [0,52; 0,88]	0,003
Schlaflosigkeit	282 <sup>i</sup>	163 (57,8)	3,52 [2,76; 4,86]	267 <sup>i</sup>	125 (46,8)	4,04 [2,46; 5,55]	0,97 [0,76; 1,24]	0,812
Appetitverlust	282 <sup>i</sup>	208 (73,8)	1,64 [1,41; 2,10]	267 <sup>i</sup>	157 (58,8)	2,10 [1,61; 2,76]	1,22 [0,99; 1,51]	0,068
Verstopfung	282 <sup>i</sup>	152 (53,9)	4,86 [3,48; 6,11]	267 <sup>i</sup>	139 (52,1)	2,23 [1,94; 3,06]	0,70 [0,55; 0,89]	0,003
Diarrhö	282 <sup>i</sup>	180 (63,8)	3,29 [2,76; 3,94]	267 <sup>i</sup>	100 (37,5)	5,03 [3,48; -]	1,46 [1,14; 1,87]	0,003
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-EN24 Symptomskalen								
Lymphödem	240 <sup>i</sup>	135 (56,3)	4,11 [2,79; 5,82]	233 <sup>i</sup>	116 (49,8)	2,56 [2,04; 3,55]	0,77 [0,59; 1,00]	0,051
Urologische Beschwerden	240 <sup>i</sup>	102 (42,5)	9,73 [5,55; -]	233 <sup>i</sup>	75 (32,2)	Nicht erreicht [3,98; -]	0,94 [0,69; 1,28]	0,703
Gastrointestinale Beschwerden	240 <sup>i</sup>	138 (57,5)	4,17 [2,89; 4,93]	233 <sup>i</sup>	100 (42,9)	4,17 [2,89; 5,78]	0,95 [0,73; 1,24]	0,712
Negatives Körperbild	240 <sup>i</sup>	108 (45,0)	6,34 [4,21; -]	233 <sup>i</sup>	126 (54,1)	2,10 [1,48; 2,37]	0,54 [0,41; 0,70]	< 0,001
Sexuelle Probleme	58 <sup>i</sup>	10 (17,2)	3,55 [1,48; -]	41 <sup>i</sup>	11 (26,8)	4,83 [2,10; 5,88]	1,23 [0,43; 3,55]	0,701
Rücken- und Beckenschmerzen	240 <sup>i</sup>	134 (55,8)	4,11 [2,99; 5,52]	233 <sup>i</sup>	91 (39,1)	4,60 [2,83; -]	1,07 [0,81; 1,41]	0,644
Kribbel-/Taubheitsgefühl	240 <sup>i</sup>	102 (42,5)	11,27 [4,30; -]	233 <sup>i</sup>	84 (36,1)	6,11 [3,65; -]	0,89 [0,66; 1,19]	0,427
Muskulärer Schmerz	240 <sup>i</sup>	150 (62,5)	2,10 [1,48; 2,76]	233 <sup>i</sup>	104 (44,6)	3,06 [2,33; 4,63]	1,33 [1,03; 1,72]	0,028
Haarausfall	240 <sup>i</sup>	81 (33,8)	12,45 [8,25; -]	233 <sup>i</sup>	170 (73,0)	0,72 [0,72; 0,76]	0,12 [0,09; 0,17]	< 0,001
Geschmacksveränderung	240 <sup>i</sup>	162 (67,5)	1,61 [1,41; 2,10]	233 <sup>i</sup>	161 (69,1)	1,41 [0,95; 1,45]	0,73 [0,58; 0,91]	0,006
Zeit bis zur ersten bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 7 bzw. 10 Punkte der EQ-5D VAS								

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 775 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Lenvatinib <sup>b</sup>			Doxorubicin <sup>b</sup>			Pembrolizumab + Lenvatinib <sup>b</sup> vs. Doxorubicin <sup>b</sup>	
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c,d</sup> [95 %-KI]	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c,d</sup> [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e,f</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f,g</sup>
EQ-5D VAS (7 Punkte)	282 <sup>i</sup>	207 (73,4)	1,84 [1,45; 2,30]	267 <sup>i</sup>	193 (72,3)	1,51 [1,35; 2,07]	0,84 [0,69; 1,02]	0,085
EQ-5D VAS (10 Punkte)	282 <sup>i</sup>	199 (70,6)	2,10 [1,58; 2,76]	267 <sup>i</sup>	184 (68,9)	1,94 [1,45; 2,20]	0,86 [0,70; 1,06]	0,149
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus	282 <sup>i</sup>	200 (70,9)	2,07 [1,45; 2,10]	267 <sup>i</sup>	162 (60,7)	2,17 [2,04; 2,79]	1,02 [0,82; 1,26]	0,870
Körperliche Funktion	282 <sup>i</sup>	208 (73,8)	1,45 [1,41; 1,81]	267 <sup>i</sup>	162 (60,7)	2,10 [1,61; 2,56]	1,18 [0,96; 1,46]	0,123
Rollenfunktion	282 <sup>i</sup>	202 (71,6)	1,45 [1,41; 2,10]	267 <sup>i</sup>	177 (66,3)	1,41 [1,41; 2,07]	0,95 [0,77; 1,17]	0,642
Emotionale Funktion	282 <sup>i</sup>	146 (51,8)	5,52 [4,17; 8,08]	267 <sup>i</sup>	112 (41,9)	4,14 [2,79; -]	0,82 [0,63; 1,06]	0,135
Kognitive Funktion	282 <sup>i</sup>	183 (64,9)	3,32 [2,63; 4,17]	267 <sup>i</sup>	143 (53,6)	2,27 [2,10; 2,96]	0,93 [0,74; 1,16]	0,514
Soziale Funktion	282 <sup>i</sup>	194 (68,8)	2,07 [1,45; 2,33]	267 <sup>i</sup>	172 (64,4)	1,77 [1,41; 2,23]	0,89 [0,72; 1,10]	0,289
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-EN24 Funktionsskalen								
Sexuelles Interesse	239 <sup>i</sup>	42 (17,6)	Nicht erreicht [-; -]	229 <sup>i</sup>	31 (13,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,62; 1,62]	0,995
Sexuelle Aktivität	239 <sup>i</sup>	40 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	229 <sup>i</sup>	28 (12,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,67; 1,80]	0,714
Sexueller Genuss	58 <sup>i</sup>	9 (15,5)	12,88 [0,76; -]	41 <sup>i</sup>	7 (17,1)	5,52 [2,10; -]	1,67 [0,44; 6,29]	0,447
<b>Nebenwirkungen</b>								
<i>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</i>								
Unerwünschte Ereignisse	295 <sup>j</sup>	294 (99,7)	0,6 [0,4; 0,7]	289 <sup>j</sup>	287 (99,3)	0,4 [0,4; 0,6]	0,92 [0,78; 1,08]	0,305
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	295 <sup>j</sup>	156 (52,9)	41,6 [28,6; 56,1]	289 <sup>j</sup>	105 (36,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,26 [0,98; 1,63]	0,071
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	295 <sup>j</sup>	267 (90,5)	5,1 [3,7; 6,6]	289 <sup>j</sup>	241 (83,4)	2,3 [2,1; 2,3]	0,69 [0,58; 0,83]	< 0,001
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	295 <sup>j</sup>	96 (32,5)	93,0 [64,4; -]	289 <sup>j</sup>	25 (8,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,23 [1,41; 3,55]	< 0,001
a: Datenschnitt: 26. Oktober 2020								
b: Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes; die Therapierationale wurde prospektiv mittels Prüfarztbefragung ermittelt. Die Population beinhaltet eine Doxorubicin-behandelte Patientin, die vor Randomisierung einer Therapie mit Paclitaxel zugewiesen wurde.								
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode								
d: Für die Wirksamkeitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Sicherheitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen.								
e: Für Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach MMR-Status, ECOG-Leistungsstatus, geographischer Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens.								
f: Für die Sicherheitsendpunkte: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate.								
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme).								
h: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat, nutzenbewertungsrelevante Population.								
i: Anzahl der Patienten: FAS, nutzenbewertungsrelevante Population.								
j: Anzahl der Patienten: APaT, nutzenbewertungsrelevante Population.								
APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-EN24: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Endometrial Cancer-24; FAS: Full-Analysis-Set; ITT: Intention-to-Treat; MMR: Mismatch repair; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala								

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

### Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

## Mortalität

### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,39; 0,61];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. Das Sterberisiko für die Patientinnen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm ist um 51,0 % verringert. Die Überlebenszeit liegt bei Patientinnen, die mit Pembrolizumab + Lenvatinib behandelt wurden, im Median bei 18,5 Monaten und bei Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhalten haben, bei 10,0 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 12/18 beträgt 64,1 %/52,7 % im Interventionsarm und 42,1 %/20,5 % im Kontrollarm.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patientinnen konnte erheblich durch eine Behandlung mit der Kombinationstherapie verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für die Therapie Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber der Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes.

## Morbidität

### *Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)*

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes (HR [95 %-KI]: 0,36 [0,30; 0,44];  $p < 0,001$ ). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patientinnen, die mit Pembrolizumab + Lenvatinib behandelt wurden, bei 11,1 Monaten und bei Patientinnen, die die Vergleichsintervention erhalten haben, bei 5,5 Monaten. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie wird ergänzend dargestellt und zeigt vergleichbare Ergebnisse.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) ist als niedrig zu bewerten.

### *Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand*

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 (EORTC QLQ-C30) in den Symptomskalen Atemnot (Dyspnoe) (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,52; 0,88];  $p = 0,003$ ) sowie Verstopfung (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,55; 0,89];  $p = 0,003$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. In der Symptomskala Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,46 [1,14; 1,87];  $p = 0,003$ )

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-EN24 (EORTC QLQ-EN24), lässt sich in der Symptomskala negatives Körperbild (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,41; 0,70];  $p < 0,001$ ), Haarausfall (HR [95 %-KI]: 0,12 [0,09; 0,17];  $p < 0,001$ ) sowie Geschmacksveränderung (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,58; 0,91];  $p = 0,006$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib feststellen. In der Symptomskala muskulärer Schmerz zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,33 [1,03; 1,72];  $p = 0,028$ ) zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-EN24 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands bei der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D) zeigt sich sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ist aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und wegen der potenziell informativen Zensurierung als hoch zu bewerten.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich, dass durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom von einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zur zVT ausgegangen werden kann. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod konnte verdoppelt werden im Vergleich zu einer Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes. Im Hinblick auf die Krankheitssymptomatik stehen sich die deutliche Hinauszögerung der Symptome Dyspnoe, negatives Körperbild, Haarverlust sowie Geschmacksveränderung und die Verschlechterung des Symptoms muskulärer Schmerz gegenüber. Es ist hervorzuheben, dass für Patientinnen der Verlust der Haare und das „Nicht-Wohlfühlen in und mit dem eigenen Körper“ bedeutende Symptome sind, die sich bei einer Vermeidung/Verzögerung positiv auf das Wohlbefinden und den Krankheitsverlauf auswirken. Das Hinauszögern des unangenehmen und bedrohlichen Symptoms der Dyspnoe unter der Kombinationstherapie kann weiterhin als bedeutender Vorteil für betroffene Patientinnen genannt werden. Unter einer Behandlung mit Pembrolizumab + Lenvatinib zeigten die Patientinnen früher eine Verschlechterung bezüglich des Symptoms Diarrhö, unter der Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes früher eine Verschlechterung des Symptoms Verstopfung.

Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich in der Gesamtschau ein **Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen beträchtlichen Ausmaßes** für die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber der Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes.

#### *Ergänzende Morbiditätsendpunkte*

Die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen werden als ergänzende Morbiditätsendpunkte dargestellt und zeigen ebenfalls Ergebnisse zugunsten der Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib. Diese Analysen bestätigen die klinische Relevanz der Kombinationstherapie.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte weder im globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in keiner der Funktionsskalen des EORTC QLQ-EN24 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib und Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24) ist aufgrund fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** für die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber einer Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes als **nicht belegt** anzusehen.

### **Nebenwirkungen**

#### *Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten*

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei dem Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,58; 0,83];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses liegt bei Patientinnen, die mit Pembrolizumab + Lenvatinib behandelt wurden, im Median bei 5,1 Wochen und bei Patientinnen, die Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes erhalten haben, bei 2,3 Wochen.

Bei dem Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (HR [95 %-KI]: 2,23 [1,41; 3,55];  $p < 0,001$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab + Lenvatinib. Für eine adäquate Interpretation dieses Ergebnisses ist es von

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Bedeutung, dass die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse unter Pembrolizumab + Lenvatinib 93 Wochen beträgt. Dagegen stand bereits zu Woche 35 keine Patientin der Kontrollgruppe unter Risiko, da die Patientinnen bis zu diesem Zeitpunkt entweder ein unerwünschtes Ereignis erlitten, das zum Studienabbruch führte, oder die Patientinnen wegen Krankheitsprogression, Tod oder einem anderen Grunde, der zum Abbruch der Studie oder der Studienmedikation führte, zensiert wurden. Daher wurde der Median unter der Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes nicht erreicht.

In der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurde kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird ergänzend dargestellt.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist als niedrig zu bewerten.

In der Gesamtschau zeigt sich unter einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib eine relevante Vermeidung schwerer Nebenwirkungen gegenüber einer Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes. Dagegen zeigt sich eine erhöhte Abbruchrate unter Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im Vergleich zum Kontrollarm, die allerdings aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Behandlungsrmen vorsichtig zu interpretieren ist. Insgesamt stimmt das in der Studie KEYNOTE 775 beobachtete Sicherheitsprofil mit dem etablierten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab, Lenvatinib und der Kombinationstherapie der beiden überein. Die Unterschiede zwischen der Kombinationstherapie von Lenvatinib und Pembrolizumab im Vergleich zur Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes sind aufgrund des sehr unterschiedlichen Sicherheitsprofils der Arzneimittel zu erwarten. Daher sind aus den Analysen des vorliegenden Nutzendossiers keine neuen Sicherheitssignale hervorgegangen.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist ein **Zusatznutzen** für die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber einer Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes als **nicht belegt** anzusehen.

***Weitere Auswertungen bezüglich Nebenwirkungen***

Die Endpunkte unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden ergänzend dargestellt.

Ebenfalls werden schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) und schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) sowie schwerwiegende klinisch signifikante unerwünschte Ereignisse (CSAE) und schwere CSAE (CTCAE-Grad 3-5), die im Zusammenhang mit einer Lenvatinib-Therapie stehen, ergänzend dargestellt.

### **Gesamtfazit**

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 775 zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib gegenüber der Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie.

Für Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die während oder nach Platinhaltiger Therapie einen Fortschritt der Erkrankung gezeigt haben, stehen bis dato nur eingeschränkt Therapieoptionen zur Verfügung und die einzige zugelassene Chemotherapie im Anwendungsgebiet, die kein Platinsalz darstellt, ist Doxorubicin.

Durch die erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib im Vergleich zur Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes konnte eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom erreicht werden. Zusätzlich können statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib hinsichtlich der Morbidität festgestellt werden. Hier ist eine deutliche Hinauszögerung der Krankheitssymptomatik zu erkennen. Darüber hinaus konnte eine deutliche Verzögerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod erreicht werden, was für die Patientinnen einen großen Vorteil hinsichtlich des Auftretens von körperlichen und psychosozialen Belastungen bedeutet. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen. Das beobachtete Sicherheitsprofil ist in der Gesamtschau mit den bekannten Sicherheitsprofilen der jeweiligen Monotherapien sowie der Kombinationstherapie vergleichbar; es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib steht Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie eine wirksame und verträgliche Therapieoption zur Verfügung. Es handelt sich daher um eine nachhaltige und gegenüber einer Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes **bisher nicht erreichte große Verbesserung** des therapielevanten Nutzens nach 5. Kapitel § 5 Absatz (Abs.) 7 Satz 1 VerfO des G-BA.

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

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

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

Die Zielpopulation von Pembrolizumab umfasst erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.

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

Die therapeutischen Möglichkeiten für Patientinnen mit einem rezidivierten oder fortgeschrittenen Endometriumkarzinom, die während oder nach Platin-basierter Therapie ein Fortschreiten der Erkrankung gezeigt haben, sind nur noch begrenzt. Die meisten aktuellen chemotherapeutischen Optionen zur Behandlung des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms sind mit erheblicher Toxizität und begrenzter Wirksamkeit verbunden. Die einzige zugelassene Chemotherapie im Anwendungsgebiet, die kein Platinsalz darstellt, ist Doxorubicin.

Dies unterstreicht die Notwendigkeit, die molekularen Grundlagen und die Biologie des Endometriumkarzinoms für zielgerichtete und immuntherapeutische Ansätze weiter zu erforschen und zu nutzen.

Mit einem medianen Überlebensvorteil von 8,5 Monaten im Vergleich zu einer Therapie mit Doxorubicin nach Maßgabe des Arztes steht mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie eine neue, zielgerichtete und äußerst wirksame Kombination eines Immun-Checkpoint-Inhibitors zur Verfügung, die zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in diesem Patientenkollektiv beiträgt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	2.113-5.071
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	Erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Erheblich	2.113-5.071
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	Pembrolizumab + Lenvatinib 142.944,77 € - 143.627,29 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurz-bezeichnung			
A	Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie	Cisplatin	Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	2.768,27- 15.406,31 €
		Doxorubicin		2.826,66- 4.094,20 €
		Paclitaxel		21.021,76 €
		Cisplatin + Doxorubicin		5.258,14- 7.886,48 €
		Carboplatin + Paclitaxel		25.392,68- 26.743,27 €
		Medroxyprogesteronacetat		711,75- 1.576,80 €
		Megestrolacetat		2.832,40- 11.325,95 €
		Best-Supportive-Care		Patientenindividuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse ergeben sich aus der aktuellen Fachinformation.

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA<sup>®</sup> beträgt bei Erwachsenen entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

Bei Anwendung in Kombination sind die Fachinformationen (Summary of Product Characteristics, SmPC) der jeweiligen begleitenden Therapeutika zu berücksichtigen.

Bei Anwendung in Kombination mit Lenvatinib sollte gegebenenfalls die Behandlung mit einem oder beiden Arzneimitteln unterbrochen werden. Lenvatinib sollte unterbrochen, die Dosis reduziert oder abgesetzt werden, entsprechend den Anweisungen zur Anwendung in Kombination mit Pembrolizumab in der SmPC von Lenvatinib. Dosisreduktionen von KEYTRUDA<sup>®</sup> werden nicht empfohlen.

Die Behandlung mit KEYTRUDA<sup>®</sup> muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Jeder Arzt, der KEYTRUDA<sup>®</sup> verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA<sup>®</sup> mit dem Patienten besprechen. Der Patientenpass wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA<sup>®</sup> bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (bzw. bis zur maximalen Therapiedauer, falls diese für eine Indikation angegeben wurde) behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Patienten müssen auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung von KEYTRUDA® bei immunvermittelten Nebenwirkungen aufgeführt, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben. Die Anwendung von KEYTRUDA® wurde bei einigen besonderen Patientengruppen (z. B. bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit moderater bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion) nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden. Kortikosteroide können ebenfalls als Prämedikation zur antiemetischen Prophylaxe und/oder Linderung von chemotherapie-bedingten Nebenwirkungen gegeben werden, wenn Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde (für Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KEYTRUDA® vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA® voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten, die mit KEYTRUDA® behandelt werden sowie deren Betreuungspersonen, Zugang zu Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird.

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Patienten und/oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome, um ein frühes Erkennen/Feststellen von möglichen immunvermittelten Nebenwirkungen zu ermöglichen.