



IQWiG-Berichte – Nr. 1369

**Lenvatinib
(Endometriumkarzinom) –
Addendum zum Auftrag A21-162**

Addendum

Auftrag: A22-57
Version: 1.0
Stand: 15.06.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Lenvatinib (Endometriumkarzinom) – Addendum zum Auftrag A21-162

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

24.05.2022

Interne Auftragsnummer

A22-57

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sascha Abbas
- Lars Beckmann
- Volker Vervölgyi
- Katharina Wölke

Schlagwörter

Lenvatinib, Pembrolizumab, Endometriumtumoren, Nutzenbewertung, NCT03517449

Keywords

Lenvatinib, Pembrolizumab, Endometrial Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03517449

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	2
2.1.1 Ergebnisse.....	2
2.1.2 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	5
2.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	5
2.3 Zusammenfassung.....	6
3 Literatur	7

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel	3
Tabelle 2: Lenvatinib + Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 24.05.2022 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-162 (Lenvatinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Auswertungen zur Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 775 / 309 inklusive der Daten zu Subgruppenanalysen zum Datenschnitt 26.10.2020 (1. Interimsanalyse), unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab (im Folgenden Lenvatinib + Pembrolizumab) 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, wurde die randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Studie KEYNOTE 775 / 309 [2-5] herangezogen. In der Studie wurde Lenvatinib + Pembrolizumab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel verglichen. Eine ausführliche Beschreibung der Studie KEYNOTE 775 / 309 findet sich in der Dossierbewertung A21-162 [1].

Für die Nutzenbewertung ist die Gesamtpopulation der Studie relevant. Der pU hatte ausgehend von der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ohne die Paclitaxel-Monotherapie als Behandlungsoption) in seinem Dossier Ergebnisse für die Teilpopulation der Patientinnen, für die vor Randomisierung von der Prüffärztin bzw. vom Prüfarzt eine Behandlung mit Doxorubicin ausgewählt wurde, vorgelegt [6]. Mit seiner Stellungnahme hat der pU die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 775 / 309 inklusive Subgruppenanalysen zum Datenschnitt 26.10.2020 nachgereicht [7]. Die nachgereichten Daten werden nachfolgend bewertet.

2.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.1.1 Ergebnisse

Die vom pU in der Stellungnahme nachgereichten Ergebnisse zur Gesamtpopulation sind identisch zu den Ergebnissen, die in der Dossierbewertung A21-164 Pembrolizumab dargestellt wurden [8]. Der pU gibt jedoch im Gegensatz zur Darstellung in der Dossierbewertung A21-164 keine p-Werte für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen an.

Tabelle 1 fasst die Ergebnisse zur Mortalität und zu Nebenwirkungen zum Vergleich von Lenvatinib + Pembrolizumab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel 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, zusammen. Bezüglich der Ergebnisse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird auf die Dossierbewertung A21-164 Pembrolizumab [8] verwiesen.

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lenvatinib + Pembrolizumab		Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel)		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel) HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
KEYNOTE 775 / 309					
Mortalität					
Gesamtüberleben	411	18,3 [15,2; 20,5] Monate 188 (45,7)	416	11,4 [10,5; 12,9] Monate 245 (58,9)	0,62 [0,51; 0,75]; < 0,001 ^b
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^c	406	0,6 [0,4; 0,7] 405 (99,8)	388	0,6 [0,4; 0,7] 386 (99,5)	-
SUEs ^c	406	40,9 [30,0; 53,6] 214 (52,7)	388	n. e. [55,7; n. e.] 118 (30,4)	1,67 [1,33; 2,09]; k. A.
schwere UEs ^{c, d}	406	5,1 [3,9; 6,3] 361 (88,9)	388	3,6 [2,3; 5,1] 282 (72,7)	1,07 [0,91; 1,25]; k. A.
Abbruch wegen UEs ^{c, e}	406	n. e. [77,4; -] 134 (33,0)	388	n. e. [59,1; n. e.] 31 (8,0)	2,81 [1,89; 4,20]; k. A.
immunvermittelte SUEs ^f	406	n. e. 41 (10,1)	388	n. e. 1 (0,3)	29,55 [4,05; 215,69]; k. A.
immunvermittelte schwere UEs ^{d, f}	406	n. e. 53 (13,1)	388	n. e. 1 (0,3)	29,93 [4,11; 217,76]; k. A.
Hypertonie (PT, schwere UEs ^d)	406	n. e. 154 (37,9)	388	n. e. 9 (2,3)	17,49 [8,92; 34,30]; k. A.
Blutungen	keine verwertbaren Daten ^g				
Kardiotoxizität (operationalisiert als SOC Herzerkrankungen, schwere UEs ^d)	406	n. e. 11 (2,7)	388	n. e. 12 (3,1)	0,42 [0,17; 1,00]; k. A.
Kopfschmerzen (PT, UEs)	406	n. e. 101 (24,9)	388	n. e. 34 (8,8)	2,59 [1,75; 3,84]; k. A.
Alopezie (PT, UEs)	406	n. e. 22 (5,4)	388	n. e. 120 (30,9)	0,12 [0,07; 0,18]; k. A.
Harnwegsinfektion (PT, SUEs)	406	n. e. 13 (3,2)	388	n. e. 2 (0,5)	5,04 [1,13; 22,58]; k. A.

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lenvatinib + Pembrolizumab		Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel)		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel)
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs ^d)	406	n. e. 45 (11,1)	388	n. e. [25,9; n. e.] 159 (41,0)	0,18 [0,13; 0,26]; k. A.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs ^d)	406	n. e. [85,4; n. e.] 106 (26,1)	388	n. e. 41 (10,6)	1,63 [1,12; 2,37]; k. A.
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs ^d)	406	n. e. 27 (6,7)	388	n. e. 1 (0,3)	13,95 [1,87; 103,91]; k. A.
Lipase erhöht (PT, schwere UEs ^d)	406	n. e. 26 (6,4)	388	n. e. 5 (1,3)	3,08 [1,15; 8,29]; k. A.
Gewicht erniedrigt (PT, schwere UEs ^d)	406	n. e. 42 (10,3)	388	n. e. 1 (0,3)	16,29 [2,21; 119,86]; k. A.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs ^d)	406	n. e. 97 (23,9)	388	n. e. 27 (7,0)	2,44 [1,58; 3,77]; k. A.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs ^d)	406	n. e. 30 (7,4)	388	n. e. 5 (1,3)	3,65 [1,39; 9,57]; k. A.
Proteinurie (PT, schwere UEs ^d)	406	n. e. 22 (5,4)	388	n. e. 1 (0,3)	16,16 [2,16; 120,89]; k. A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs ^d)	406	n. e. 20 (4,9)	388	n. e. 26 (6,7)	0,44 [0,23; 0,82]; k. A.
Palmar-plantares Erythrodsaesthesie-syndrom (PT, schwere UEs ^d)	406	n. e. 11 (2,7)	388	n. e. 0 (0,0)	k. A.; k. A.

a. HR, 95 %-KI mittels Cox Proportional Hazards Regression
b. HR, 95 %-KI und p-Wert (Wald-Test) mittels Cox Proportional Hazards Regression, stratifiziert nach MMR-Status, ECOG-PS, Region und vorheriger Strahlentherapie des Beckens
c. gemäß Angaben im Studienbericht ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung
d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
e. Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente im Interventionsarm
f. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU-spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse („AEOSI“).
g. Es liegt keine geeignete Operationalisierung vor.

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lenvatinib + Pembrolizumab		Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel)		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Doxorubicin oder Paclitaxel)
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
AEOSI: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; MMR: Mismatch Repair; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Da die vom pU nachgereichten Ergebnisse, abgesehen von den fehlenden p-Werten zu den Endpunkten zu Nebenwirkungen, wie oben beschrieben, identisch zu den in der Dossierbewertung A21-164 dargestellten Ergebnissen sind, wird für die Ergebnisbeschreibung auf die Dossierbewertung A21-164 Pembrolizumab [8] verwiesen.

2.1.2 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren zu Lenvatinib nachgereichten Daten zu Subgruppenanalysen [7] sind identisch zu den im Nachgang zur mündlichen Anhörung nachgereichten Subgruppenanalysen im Nutzenbewertungsverfahren zu Pembrolizumab [9]. Für Ergebnisse zu Subgruppenanalysen wird daher auf das Addendum A22-58 Pembrolizumab verwiesen [10].

2.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens wird auf das Addendum A22-58 Pembrolizumab verwiesen [10].

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Lenvatinib + Pembrolizumab aus der Dossierbewertung A21-162 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Lenvatinib + Pembrolizumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A21-162 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 2: 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>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lenvatinib (Endometriumkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 19.04.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-162_lenvatinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. 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.
3. 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>.
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. 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>.
6. Eisai. Lenvatinib (Lenvima); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 03.05.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/776/#dossier>.
7. Eisai. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1331: Lenvatinib (Endometriumkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/776/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Endometriumkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Version 1.1 [online]. 2022. URL: <https://www.iqwig.de/projekte/a21-164.html>.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Pembrolizumab: mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V - stenografisches Wortprotokoll [online]. 2022. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/769/#stellungennahmen>.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Endometriumkarzinom) – Addendum zum Auftrag A21-164 [online]. 2022. URL: <https://www.iqwig.de/projekte/a22-58.html>.