

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 Prüferin bzw. vom Prüfer 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 Prüferin bzw. den Prüfer 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.