

## 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 Pembrolizumab 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 Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib (im Folgenden als Pembrolizumab + Lenvatinib bezeichnet) im Vergleich mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßiger 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 Pembrolizumab + Lenvatinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
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 <sup>b</sup>
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, wenige Tage vor Eingang des Dossiers am 10.12.2021, 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 auf Basis der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund des hohen therapeutischen Stellenwerts auf die Behandlungsoption Doxorubicin einschränkt. Dies bleibt ohne Konsequenz für die Identifikation relevanter Studien, da der pU seine Informationsbeschaffung nicht auf bestimmte Behandlungsoptionen einschränkt und durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools neben der vom pU vorgelegten Studie KEYNOTE 775 / 309 keine weitere relevante Studie identifiziert wurde.

Der pU beschreibt allerdings, dass auch die Paclitaxel-Monotherapie (keine Option der ursprünglich durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie) eine bedeutende Therapieoption im Anwendungsgebiet sei, eine endokrine Therapie und eine platinbasierte Re-Therapie hingegen nur eine untergeordnete Bedeutung hätten. Im Folgenden weist der pU auf das Nutzenbewertungsverfahren zu Dostarlimab hin, aus dem die Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Tabelle 2 resultiert ist. Die Aufnahme der Paclitaxel-Monotherapie als Behandlungsoption führe dazu, dass die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 775 / 309 für die Nutzenbewertung relevant sei und nicht nur die Teilpopulation der Patientinnen, für die vor Randomisierung von der Prüferärztin bzw. vom Prüferarzt eine Therapie mit Doxorubicin ausgewählt wurde. Aufgrund der Kurzfristigkeit der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sei eine Anpassung des Dossiers jedoch nicht mehr möglich gewesen, die Ergebnisse der Gesamtpopulation seien jedoch in Anhang 4G dargestellt.

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 Pembrolizumab + Lenvatinib mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel verglichen. Für die Nutzenbewertung ist daher die Gesamtpopulation der Studie relevant.

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

Randomisierung in den Vergleichsarm behandelt werden sollte. Die Patientinnen wurden daraufhin im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab + Lenvatinib (N = 411) oder einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (N = 416, davon N = 307 Doxorubicin und N = 109 Paclitaxel) zugeteilt.

Die Behandlung mit Pembrolizumab und Lenvatinib 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/m<sup>2</sup> 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 Pembrolizumab + Lenvatinib 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.

### **Verzerrungspotenzial**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE 775 / 309 als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse des

Endpunkts Gesamtüberleben ebenfalls als niedrig und für die Ergebnisse aller anderen patientenrelevanten Endpunkte, für die verwertbare Daten vorliegen, als hoch eingestuft.

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel.

### ***Morbidität***

*Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 [EORTC QLQ-C30] und European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Endometrial Cancer Modul 24 [EORTC QLQ-EN24])*

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 erfasst. Es werden jeweils die Auswertungen mit einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) betrachtet.

*Schmerzen, Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), gastrointestinale Symptome, Rücken- und Beckenschmerzen (EORTC QLQ-EN24)*

Für die Skalen Schmerzen und Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30, sowie die Skalen gastrointestinale Symptome sowie Rücken- und Beckenschmerzen des EORTC QLQ-EN24 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

*Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung (EORTC QLQ-C30), urologische Symptome (EORTC QLQ-EN24)*

Für die Skalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen und Verstopfung des EORTC QLQ-C30, sowie für die Skala urologische Symptome des EORTC QLQ-EN24 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil vom Pembrolizumab + Lenvatinib. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

*Appetitverlust (EORTC QLQ-C30), muskulärer Schmerz (EORTC QLQ-EN24)*

Für die Skalen Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 und muskulärer Schmerz des EORTC QLQ-EN24 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Lenvatinib. Das 95 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

*Dyspnoe (EORTC QLQ-C30) Lymphödem, Kribbel-/Taubheitsgefühl, Geschmacksveränderung (EORTC QLQ-EN24)*

Für die Skala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30, sowie die Skalen Lymphödem, Kribbel-/Taubheitsgefühl und Geschmacksveränderung des EORTC QLQ-EN24 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil vom Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. Das 95 %-KI der SMD liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ . Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel.

*Diarrhö (EORTC QLQ-C30)*

Für die Skala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. Das 95 %-KI der SMD liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ . Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel.

*Sexuelle/vaginale Probleme (EORTC QLQ-EN24)*

Für die Skala sexuelle/vaginale Probleme des EORTC QLQ-EN24 liegen keine verwertbaren Daten vor, da nur 18,4 % der Patientinnen in die Auswertung gingen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

*Haarausfall (EORTC QLQ-EN24)*

Für die Skala Haarausfall des EORTC QLQ-EN24 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil vom Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. Das 95 %-KI der SMD liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ . Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Die Betrachtung der Verlaufskurven für die mittlere Änderung

im Vergleich zu Studienbeginn für den Endpunkt Haarausfall zeigt eine unmittelbare Zunahme der Symptomatik in der Vergleichsgruppenkurve und einen fast konstanten Verlauf der Interventionsgruppenkurve. Gekoppelt mit der Größe des beobachteten Effekts und des zugehörigen 95 %-KI ergibt sich für die Skala Haarausfall ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel.

### ***Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala [VAS])***

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der VAS des EQ-5D, werden die MMRM-Auswertungen betrachtet. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Lenvatinib. Das 95 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24*

Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 erfasst. Es werden jeweils die MMRM-Auswertungen betrachtet.

#### *Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, (EORTC QLQ-C30), sexuelles Interesse, sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-EN24)*

Für die Skalen globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, und kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30, sowie die Skalen sexuelles Interesse und sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-EN24 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

#### *Emotionale Funktion, soziale Funktion (EORTC QLQ-C30)*

Für die Skalen emotionale Funktion und soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Lenvatinib. Das 95 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Sexueller Genuss (EORTC QLQ-EN24)*

Für die Skala sexueller Genuss des EORTC QLQ-EN24 liegen keine verwertbaren Daten vor, da nur 18,2 % der Patientinnen in die Auswertung eingingen. Daraus ergibt sich kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Negatives Körperbild (EORTC QLQ-EN24)*

Für die Skala negatives Körperbild zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil vom Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. Das 95 %-KI der SMD liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ . Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel.

#### **Nebenwirkungen**

##### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Abbruch wegen UEs*

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel.

##### *Schwere UEs*

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

##### *Spezifische UEs*

##### *Immunvermittelte SUEs und schwere UEs, Hypertonie (schwere UEs)*

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und schwere UEs sowie Hypertonie (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. Die Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven der Endpunkte immunvermittelte SUEs und schwere UEs sowie Hypertonie (schwere UEs) zeigt eine unmittelbare Abnahme der Interventionsgruppenkurve und einen fast ereignisfreien, konstanten Verlauf der Vergleichsgruppenkurve. Gekoppelt mit der Größe des beobachteten Effekts und des zugehörigen 95 %-KI ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel.

### Blutungen

Für den Endpunkt Blutungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### Kardiotoxizität (schwere UEs)

Für den Endpunkt Kardiotoxizität (schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### Kopfschmerzen (UEs), Harnwegsinfektion (SUEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs), Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs), Lipase erhöht (schwere UEs), Gewicht erniedrigt (schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (schwere UEs), Proteinurie (schwere UEs), Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (schwere UEs)

Für die Endpunkte Kopfschmerzen (UEs), Harnwegsinfektion (SUEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs), Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs), Lipase erhöht (schwere UEs), Gewicht erniedrigt (schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (schwere UEs), Proteinurie (schwere UEs) und Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel.

### Alopezie (UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)

Für die Endpunkte Alopezie (UEs) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. Die Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven der Endpunkte Alopezie (UEs) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) zeigt eine unmittelbare Abnahme der Vergleichsgruppenkurve und einen fast ereignisfreien, konstanten Verlauf der Interventionsgruppenkurve. Gekoppelt mit der Größe des beobachteten Effekts und des zugehörigen 95 %-KI ergibt sich ein jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel.



Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Pembrolizumab + Lenvatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte, mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunkts oder eines Hinweises und von unterschiedlichem Ausmaß.

Maßgeblich für die Ableitung des Zusatznutzens ist der Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Gesamtüberleben.

Für die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität überwiegen die positiven Effekte von Pembrolizumab + Lenvatinib. In der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen gibt es für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) zudem einen Hinweis auf einen geringeren Schaden von erheblichem Ausmaß.

Demgegenüber stehen negative Effekte insbesondere der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen, darunter Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von beträchtlichem Ausmaß für den Endpunkt SUEs und mehrere spezifische UEs sowie Hinweise auf einen höheren Schaden von erheblichem Ausmaß für die Endpunkte immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs und Hypertonie (schwere UEs). Die beobachteten Effekte für die Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Nebenwirkungen beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Beobachtungszeitraum bis zum Behandlungsende (zuzüglich 4 Zykluslängen bzw. 30 Tage oder 120 Tage).

Zusammenfassend gibt es 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, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Lenvatinib 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 Pembrolizumab + Lenvatinib.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	Patientinnen, für die Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen <sup>c</sup>
		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 <math>\geq 2</math> 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.