

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

10. Mai 2022

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib (Endometriumkarzinom)

veröffentlicht am 19. April 2022

Vorgangsnummer 2021-12-15-D-759

IQWiG Bericht Nr. 1332

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab (Keytruda®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Keytruda®) in Kombination mit Lenvatinib (Kisplyx®) ist das zweite Verfahren seit 2021 zu neuen Arzneimitteln beim Endometriumkarzinom. Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib ist zugelassen für die Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Progress während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subpopulationen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	nach Maßgabe des behandelnden Arztes	erheblich	Hinweis	für Doxorubicin oder Paclitaxel geeignet	beträchtlich	Hinweis
				für andere Therapie geeignet	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes. Dies entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE 755, eine randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab + Lenvatinib versus Chemotherapie (Doxorubicin oder Paclitaxel).
- Pembrolizumab / Lenvatinib führte zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit sowie zur Erhöhung der Gesamtüberlebensrate nach 2 Jahren.
- Die Nebenwirkungsrate ist hoch, auch die Rate schwerer Nebenwirkungen. Die Nebenwirkungen sind substanzklassenspezifisch für Immuncheckpoint-Inhibitoren und VEGFR-Multikinase-Inhibitoren. Dosisreduktionen von Lenvatinib sind häufig erforderlich.
- Eine zusätzliche Subgruppenbildung innerhalb der zugelassenen Indikation ist nicht sinnvoll.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pembrolizumab / Lenvatinib den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Pembrolizumab + Lenvatinib ist ein Durchbruch beim rezidivierten/fortgeschrittenen Endometriumkarzinom nach platinhaltiger Chemotherapie, unabhängig von dem Nachweis einer Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H). Die hohe Rate belastender Nebenwirkungen macht ein sorgfältiges Nebenwirkungsmanagement mit häufigen Patientenkontakten erforderlich.

2. Einleitung

Das Endometriumkarzinom gehört weltweit zu den häufigsten Malignomen der Frauen. In Deutschland werden jährlich etwa 11.000 Neuerkrankungen diagnostiziert. Die Erkrankungshäufigkeit nimmt mit steigendem Alter zu. Das mittlere Alter bei Diagnose liegt bei 69 Jahren [1], der Erkrankungsgipfel zwischen dem 75. und dem 79. Lebensjahr.

3. Stand des Wissens

Behandlungsstandards in der Erstlinie des rezidierten oder fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms (Stadium III/IV) sind die kombinierte Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel oder die zytostatische Monotherapie [2-4]. Bei Nichtansprechen oder im Rezidiv gibt es derzeit keine allgemeingültige Behandlung. Behandlungsstandard bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie ein Fortschreiten der Krankheit aufweisen und keine Kandidatinnen für eine kurative Operation oder Bestrahlung sind, ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes.

Eine der Optionen ist die systemische Chemotherapie bei Patientinnen, die keine Kandidatinnen für eine kurative Operation oder Bestrahlung sind. Die Remissionsraten für die Monotherapie (Alkylanzien, Platinderivate, Taxane u. a.) liegen zwischen 0 und 37%, die mediane Gesamtüberlebenszeit <12 Monaten [2, 3]. Eine retrospektive Analyse von 216 Patientinnen hatte gezeigt, dass die Sequenz Platin/Taxan nach Platin/Taxan wirksamer war als Platin/Taxan nach Anthrazyklin/Platin oder Anthrazyklin/Platin nach Platin/Taxan [4]. Somit ist die beste Wirkung noch von einer Platin/Taxankombination zu erwarten.

Bei Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor-positiven Tumoren kann eine palliative endokrine Therapie eingesetzt werden. Eingesetzt werden hoch dosiertes Medroxyprogesteronacetat (derzeit aufgrund eines Lieferengpasses nicht verfügbar), Megestrolacetat oder Tamoxifen (derzeit aufgrund eines Lieferengpasses eingeschränkt verfügbar). In einer Metaanalyse von 39 Studien lag die Ansprechrate in klinischen Studien bei 20,4%, in Beobachtungsstudien bei 25,3%, und in der Zweitlinientherapie bei 18,5%. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 2,8 – 2,9 Monaten, die mediane Gesamtüberlebenszeit zwischen 9,2 und 12,2 Monaten [2, 3].

Die erste Erweiterung der therapeutischen Optionen fand im letzten Jahr durch die Zulassung von Dostarlimab statt [5]. Dostarlimab ist ein PD-1-Inhibitor und zugelassen für die Behandlung von Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) im Progress während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie.

Diese Entwicklung wird jetzt durch die Kombinationstherapie von einem Immuncheckpoint-Inhibitor (Pembrolizumab) mit dem Multikinase-Inhibitor (Lenvatinib) fortgesetzt. Daten zur Kombinationstherapie bei Patientinnen mit rezidiertem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und Progress während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Therapie mit Pembrolizumab + Lenvatinib bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiertem Endometriumkarzinom nach Vortherapie mit platinhaltiger Chemotherapie

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
Makker et al., 2022 [7]	rezidiert, nach platinhaltiger Chemotherapie	Doxorubicin oder Paclitaxel	Pembrolizumab + Lenvatinib	827	14,7 vs 31,9	3,8 vs 7,2 ⁶ 0,56 ⁷ p < 0,001	11,0 vs 18,3 0,62 p < 0,001

Dossier	rezidiert, nach platinhal- tiger Chemo- therapie	Doxorubicin	Pembrolizumab + Lenvatinib	605	9,8 vs 29,9	3,7 vs 7,2 0,47 p < 0,001	10,0 vs 18,5 0,49 p < 0,001
---------	---	-------------	-------------------------------	-----	-------------	---------------------------------	-----------------------------------

¹ N - Anzahl Patientinnen; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit oder TTP – Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für neue Therapie;

Aufgrund dieser Studiendaten wurde die Kombination Pembrolizumab + Lenvatinib von der FDA im September 2019, von der EMA im November 2021 zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab / Lenvatinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes festgelegt, unter Berücksichtigung von:

- Antihormonelle Therapie
 - o Medroxyprogesteronacetat
 - o Megestrolacetat
- Systemische Chemotherapie, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann:
 - o Cisplatin (Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin)
 - o Doxorubicin (Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin)
 - o Carboplatin in Kombination Paclitaxel,
 - o Paclitaxel (Monotherapie).

Wir unterstützen diese Festlegung. Aktuell ist anzumerken, dass es einen Lieferengpass bei der anti-hormonellen Therapie gibt. Zudem ist der Einsatz von endokriner Therapie sehr eingeschränkt auf Patientinnen mit hoher Expression des Östrogenrezeptors sowie geringer Tumor- und Symptomlast.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE 755, eine internationale, aktiv-kontrollierte Phase III-Studie. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6]. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Verteilung der Therapie im Kontrollarm war:

Datenschnitt für das Dossier war der 26. Oktober 2020. Der finale Datenschnitt ist für März 2022 geplant.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patientinnen mit rezidiertem/fortgeschrittenem Endometriumkarzinom.

Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war einer der beiden koprimären Endpunkte der Zulassungsstudie. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit einem Median von 7,3 Monaten in der Gesamtstudie und von 8,5 Monaten in der Doxorubicin-Subgruppe ist statistisch signifikant.

Von hoher patientenbezogener Relevanz ist die Überlebensrate unter Pembrolizumab / Lenvatinib von 41% nach 24 Monaten, verglichen mit 16,9% im Doxorubicin-Arm.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war der zweite, koprimäre Endpunkt von KEYNOTE 755. Sowohl in der Gesamtstudie als auch in der Analyse des Dossiers zeigte sich eine Verlängerung der medianen, progressionsfreien Überlebenszeit der Zulassungsstudie auf etwa das Doppelte. Darüberhinaus deutet sich ein Plateau bei etwa 20% an.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels der validierten Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 erhoben. Hier zeigten sich weder im globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen von EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 statistisch signifikante Unterschiede zwischen Pembrolizumab / Lenvatinib und Doxorubicin.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

In der Gesamtstudie lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 bei 88,9% unter Pembrolizumab / Lenvatinib versus 72,7% im Doxorubicin-Arm. Häufigste Nebenwirkungen aller Schweregrade unter Pembrolizumab / Lenvatinib waren Hypertonie (37,9%), Gewichtsabnahme (10,3%), Appetitlosigkeit (7,9%), Diarrhoe (7,6%) und Anämie (6,2%). Die insgesamt häufigste Nebenwirkung war eine Hypothyreose bei 57,4% der Patientinnen.

Dosisreduktion von Lenvatinib waren häufig, die mittlere Dosierung von Lenvatinib lag bei 13 mg/Tag, die initiale Dosierung bei 20 mg/Tag.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Patientinnen erstellt. Die Subgruppenbildung ist aufgrund des primären Studiendesigns von KEYNOTE 755 kritisch zu hinterfragen.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Pembrolizumab / Lenvatinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [7, 8].

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Es gab in den letzten Jahren nur eine Neuzulassung für ein Arzneimittel beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom [5]: Dostarlimab für die Behandlung von Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) im Progress während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platinbasierten Therapie. Andere Arzneimittel wie VEGFR- oder Multikinase-Inhibitoren haben eine gewisse Wirksamkeit, aber keine Zulassung erreicht.

Diese Situation hat sich grundlegend durch die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 146 geändert. In dieser Phase-II-Studie zur Kombination von Pembrolizumab + Lenvatinib wurde bei 108 Patientinnen eine Ansprechrate von 38% mit einer medianen Überlebenszeit von 16,7 Monaten erreicht [9]. Die FDA hatte daraufhin bereits eine Zulassung erteilt.

Die EMA hat – wie auch die wissenschaftlichen Fachgesellschaften – die Durchführung einer Phase-III-Studie gefordert. Deren Ergebnisse liegen jetzt mit den Daten von KEYNOTE 755 vor. Im Chemotherapie-Kontrollarm konnte entweder Doxorubicin oder Paclitaxel eingesetzt werden. Die Ergebnisse sind beeindruckend. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:

MSI-H

Bei Patientinnen mit hoher Mikrosatelliten-Instabilität steht mit Dostarlimab eine zugelassene Alternative zur Verfügung. Nachteil der Zulassung von Dostarlimab ist das Fehlen von Daten einer randomisierten Studie. Konkret wissen wir nicht, ob bei einer kleinen Subgruppe von Patientinnen die Kombination mit Lenvatinib die Überlebenszeit gegenüber einer Monotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitor verlängert.

Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungsrate der Kombination Pembrolizumab / Lenvatinib ist hoch. Die große Mehrzahl der Nebenwirkungen ist substanzklassenspezifisch: z. B. sind Hypertonie und Diarrhoe charakteristisch für VEGFR-gerichtete Multikinase-Inhibitoren und Autoimmunphänomene charakteristisch für Immuncheckpoint-Inhibitoren. Überlappende Nebenwirkungen sind eher selten, führen aber bei Pembrolizumab / Lenvatinib zur einer sehr hohen Rate an Hypotheseosen. Entsprechend ist vor allem in dieser Kombinationstherapie ein engmaschiges Monitoring und ein differenziertes Management der Nebenwirkungen erforderlich.

Die Kombination Pembrolizumab + Lenvatinib ist ein Durchbruch beim rezidivierten/fortgeschrittenen Endometriumkarzinom nach platinhaltiger Chemotherapie, unabhängig von dem Nachweis einer Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H). Ob die Kombination auch bei der kleinen Gruppe von Patientinnen mit MSI-H eingesetzt oder alternativ eine Monotherapie mit Immuncheckpoint gewählt werden sollte, ist offen und vor allem von Komorbidität und dem Nebenwirkungsrisiko abhängig.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer 032/034-OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/> (Abruf 5.10.21).

3. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I et al.: ESGO-ESTRO-ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 31:12-39, 2021. DOI: [10.1136/ijgc-2020-002230](https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002230)
4. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS et al.: Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol* 38:3841-3850, 2020. DOI: [10.1200/JCO.20.01076](https://doi.org/10.1200/JCO.20.01076)
5. Nagao S, Nishio S, Okada S et al.: What is an appropriate second-line regimen for recurrent endometrial cancer? Ancillary analysis of the SSGSG012/GOTIC004/Intergroup study. *Cancer Chemother Pharmacol* 76:335-342, 2015. DOI: [10.1007/s00280-015-2793-9](https://doi.org/10.1007/s00280-015-2793-9),
6. Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L et al.: Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: a nonrandomized Phase 1 clinical trial. *JAMA Oncology* 6: 1766-1772, 2020. DOI: [10.1001/jamaoncol.2020.4515](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.4515)
7. Makker V, Colombo N, Casado Herráez AC et al.: Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J med* 386:437-448, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2108330](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108330)
8. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
9. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
10. Makker V, Taylor MH, Aghajanian C et al.: Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol* 38:2981-2992, 2020. DOI: [10.1200/JCO.19.02627](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02627)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Matthias Beckmann und Dr. Julius Emons (Universitätsklinikum Erlangen, Frauenklinik), PD Dr. Antonia Busse (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Berlin), Dr. Jacek Grabowski (Charité Campus Virchow, Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie (CVK) und Klinik für Gynäkologie (CBF), Berlin), Prof. Dr. Diana Lüftner (Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Berlin), Prof. Dr. Jalid Sehoul (Charité Campus Virchow, Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie (CVK) und Klinik für Gynäkologie (CBF), Berlin), Prof. Dr. Uwe Wagner (Philipps Universität Marburg, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Marburg) und Dr. Anja Welt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen) erarbeitet.