



(20416) KEYTRUDA, MSD Merck Sharp & Dohme AG

Änderung der Limitierung von KEYTRUDA (2L Endometriumkarzinom (EC)) in Kombination mit LENVIMA per 1. Juli 2025

1 Zulassung Swissmedic

Für KEYTRUDA wurde von Swissmedic zusätzlich zu den bereits zugelassenen Indikationen per 7. Dezember 2022 die folgende Indikation zugelassen:

„Endometriumkarzinom (EC)

KEYTRUDA in Kombination mit Lenvatinib ist indiziert zur Behandlung des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms, das nicht MSI-H oder dMMR ist, bei erwachsenen Patientinnen, bei denen die Erkrankung nach einer vorherigen platinbasierten Therapie progredient ist und für die ein kurativer chirurgischer Eingriff oder Bestrahlung nicht in Frage kommt (siehe «Klinische Wirksamkeit»).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit der Kombinationstherapie KEYTRUDA + LENVIMA in der Indikation 2L Endometriumkarzinom für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Standard of Care

Das **Endometriumkarzinom** ist ein bösartiger, von der inneren Schleimhautschicht der Uterus ausgehender Tumor der Gebärmutter. Es ist die häufigste maligne Erkrankung des Genitaltraktes bei der Frau. Das Endometriumkarzinom wird auf molekularer Ebene auf vier Gruppen unterteilt:

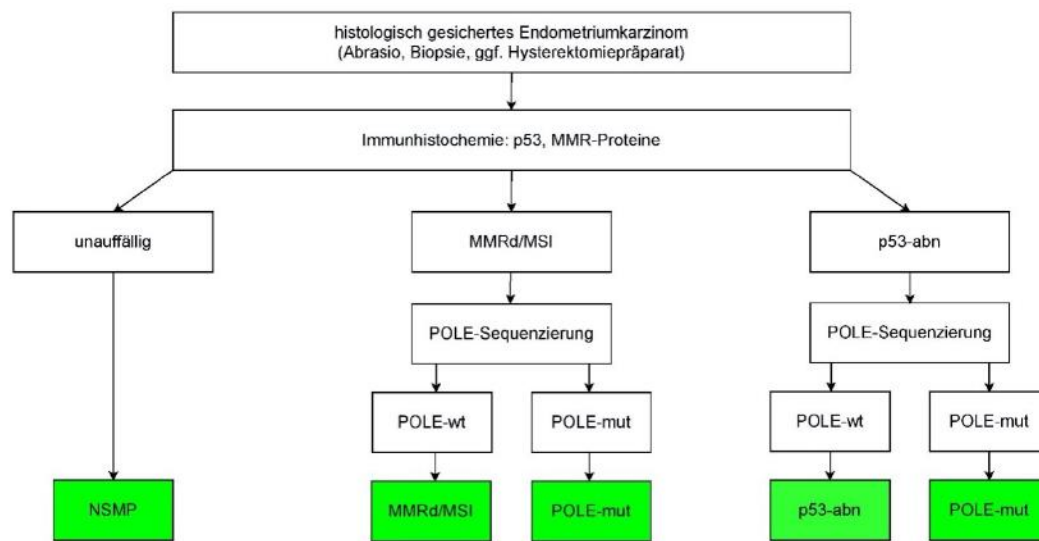
Tabelle

Einteilung des Endometriumkarzinoms in 4 Gruppen

	POLE-mutiert	MMR-defizient	p53-mutiert	NSMP
Molekulare Eigenschaften	> 100 Mutationen/Mb, SCNA sehr gering, MSS	10–100 Mutationen/Mb, SCNA gering, MSI	< 10 Mutationen/Mb, SCNA hoch, MSS	< 10 Mutationen/Mb, SCNA gering, 30–40% mit CTNNB1-Mutation
Histologie	häufig high-grade, Tumorzellen, reichlich TIL	häufig high-grade, reichlich TIL, muzinöse Differenzierung, MELF-Typ Invasionsmuster	meist high-grade mit diffusen Atypien, teils glanduläre, teils solide Architektur	meist low-grade, häufig mit squamöser Differenzierung oder Morula, keine TIL
Diagnostische Tests	NGS / Sanger-Sequenzierung zur POLE-Hotspot-Analyse: p.Pro286Arg, p.Val411Leu, p.Ser297Phe, p.Ala456Pro, p.Ser459Phe	MMR-Immunhistologie: MLH1, PMS, MSH2, MSH6; MSI-Analyse; NGS	p53-Immunhistologie: aberrantes Färbemuster (Überexpression oder Nulltyp)	MMR-intakt, p53-Wildtyp-Immunhistologie, keine POLE-Hotspot-Mutation
Klinik	jüngere Patientinnen	evtl. mit Lynch-Syndrom assoziiert	höheres Alter	höherer BMI
Prognose	exzellent	intermediär	ungünstig	intermediär bis exzellent

BMI: Body Mass Index; CTNNB1: Beta-Catenin-Gen; EC: Endometriumkarzinom; POLE: Polymerase epsilon-Gen; MMR: Mismatch-Reparatur; MELF: microcystic, elongated, and fragmented; MSI: Mikrosatelliteninstabilität; MSS: Mikrosatellitenstabilität; NSMP: No Specific Molecular Profile; SCNA: Somatic Copy Number Alteration; TIL: Tumor-infiltrierende Lymphozyten; NGS: Next-Generation Sequencing

Entsprechend S3-Leitlinie Endometriumkarzinom 2022 wird folgender Algorithmus zur molekularen Klassifikation des Endometriumkarzinoms empfohlen:



NSMP = no special molecular profile; p53 = TP53; p53-abn = p53-abnorm; MMR = mismatch repair Proteine; MMRd = mismatch repair deficient; MSI = mikrosatelliteninstabil; POLE = Polymerase-Epsilon; - wt = Wildtyp; - mut = mutiert

Cave: bei allen nach histologischen Kriterien EC mit intermediate, high intermediate oder high risk (Tabelle 11) soll POLE sequenziert werden.

Die Behandlung des EC erfolgt je nach Grad, Histologie, Stadium der Erkrankung und MSI/MMR-Status. Die Erstlinienbehandlung des EC besteht aus chirurgischen Eingriffen mit oder ohne Strahlentherapie und/oder Chemotherapie. Eine platinbasierte Chemotherapie ist die standardmäßige systemische Erstlinientherapie für Patienten mit metastasiertem, rezidivierendem oder Hochrisikoerkrankung. Für die Zweitlinien-Chemotherapie gibt es keine Standardbehandlung. Doxorubicin und Paclitaxel gelten als die aktivsten Therapien. Zudem kann eine erneute Platintherapie in Erwägung gezogen werden.

Doxorubicin ist für gynäkologische Tumore zugelassen, Paclitaxel und die Kombination Carboplatin/Paclitaxel sind nicht für die Behandlung des Endometriumkarzinoms zugelassen.

Studienlage

Es liegt eine randomisierte, multizentrische, offene, aktiv-kontrollierte Phase III Studie vor.

Studie 1 – Makker V. et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2022 Feb 3;386(5):437-448. doi: 10.1056/NEJMoa2108330. Epub 2022 Jan 19.

Die Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib wurde in Keynote-775 untersucht, einer randomisierten, multizentrischen, offenen, aktiv-kontrollierten Phase III Studie, die an Patienten mit fortgeschrittenem EC durchgeführt wurde, die mit mindestens einem Platin-basierten Chemotherapieregime in jeglichem Setting, inklusive dem neoadjuvanten und adjuvanten Setting vorbehandelt wurden.

Wichtige Einschlusskriterien:

- histologisch bestätigte Diagnose eines Endometriumkarzinoms (EG)
- Dokumentierter Nachweis einer fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten EC.
- Hat röntgenologische Nachweis für eine Krankheitsprogression nach 1 vorheriger systemischer, platinbasiertes Chemotherapieschema (inkl. dem neoadjuvanten und adjuvanten Setting).
- eine historische oder frische Tumorbiopsieprobe zur Bestimmung von Mismatch-Reparatur (MMR)-Status.
- Hat mindestens 1 messbare Läsion gemäß RECIST 1.1 und bestätigt durch Blinded Independent Central Review BICR.

- ECOG Status 0 oder 1

Ausschlusskriterien:

Von der Studie ausgeschlossen waren Patientinnen mit Endometriumsarkom, Karzinosarkom; unkontrollierter Blutdruck (>150/90 mmHg); signifikante kardiovaskuläre Störung oder Ereignis innerhalb der letzten 12 Monate und linksventrikuläre Auswurfraction unterhalb des normalen Bereichs; vorbestehende gastrointestinale oder nicht-gastrointestinale Fisteln Grad ≥ 3 ; erhöhtes Blutungsrisiko aufgrund einer Tumordinvasion grosser Blutgefässe und/oder erheblicher Blutungen aus dem Tumor; Proteinurie ≥ 1 g/24 h; Vorbehandlung mit Anti-VEGF-, Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2-Wirkstoffen oder mit Wirkstoffen, die auf einen stimulierenden oder co-inhibitorischen T-Zell-Rezeptor wirken (z.B. CTLA-4, OX 40, CD137); Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor Behandlungsbeginn oder Patientinnen mit einer aktiven Autoimmunerkrankung oder mit einer medizinischen Situation, die eine Immunsuppression erforderte.

Insgesamt wurden 827 weibliche Teilnehmer mit fortgeschrittenem EC randomisiert, davon 411 in die Lenvatinib plus Pembrolizumab-Gruppe und 416 in die Chemotherapie-Gruppe. Nachfolgend werden lediglich die Auswertungen der 697 mit pMMR Tumoren aufgeführt. Davon wurden 346 in den Studienarm Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib randomisiert und 351 in die Chemotherapie-Gruppe (gemäss Wahl des Studienarztes zu Doxorubicin (n=255, 73%) oder Paclitaxel (n=96, 27%)). Die Baseline-Charakteristika dieser Patientinnen waren: medianes Alter 65 Jahre (Bereich: 30 bis 86 Jahre), 62% weisser Hautfarbe, 22% Asiatinnen und 3% schwarzer Hautfarbe; ECOG-PS 0 (60%) oder 1 (40%); 42% mit Pelvisbestrahlung in der Anamnese. Die histologischen Subtypen waren endometrioides Karzinom (55%), seröses Karzinom (30%), Klarzellenkarzinom (7%), gemischt (4%) und andere (3%). Alle 697 dieser Patientinnen erhielten zuvor eine systemische Therapie für EC: 67% hatten eine, 30% hatten zwei und 3% hatten drei oder mehr systemische Vortherapien. 37% der Patientinnen erhielten nur eine neoadjuvante oder adjuvante Vortherapie.

Intervention:

- Pembrolizumab 200 mg intravenös alle 3 Wochen in Kombination mit Lenvatinib 20 mg oral einmal täglich.

vs.

- gemäss Wahl des Studienarztes entweder Doxorubicin 60 mg/m² alle 3 Wochen oder Paclitaxel 80 mg/m² wöchentlich verabreicht während 3 Wochen/1 Woche Pause.

Die Behandlung mit Pembrolizumab und Lenvatinib wurde fortgeführt bis zur RECIST 1.1-definierten Krankheitsprogression verifiziert durch BICR, Auftreten unzumutbarer Toxizität oder für Pembrolizumab bis zu maximal 24 Monaten. Die Beurteilung des Tumorstatus erfolgte alle 8 Wochen.

Primärer Endpunkt:

Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren OS und PFS (beurteilt durch BICR gemäss RECIST 1.1). Zum Zeitpunkt der ersten vordefinierten Wirksamkeitsanalyse betrug die Anzahl der OS-Ereignisse bei Patientinnen unter Kombinationstherapie mit Pembrolizumab plus Lenvatinib 165/346 (48%) versus 203/351 (58%) unter Doxorubicin oder Paclitaxel. Die OS Hazard Ratio bei Patientinnen unter Kombinationstherapie mit Pembrolizumab plus Lenvatinib gegenüber Doxorubicin oder Paclitaxel betrug 0,68 (95% KI: 0,56; 0,84; p=0,0001).

Das mediane OS bei Patientinnen unter Kombinationstherapie mit Pembrolizumab plus Lenvatinib betrug **17,4 Monate (95% KI: 14,2; 19,9) versus 12,0 Monate (95% KI: 10,8; 13,3)** unter Chemotherapie. Die OS-Raten nach 12 Monaten betrugen 62% versus 50% bei Patientinnen unter Kombinationstherapie mit Pembrolizumab plus Lenvatinib versus Chemotherapie.

In der post-hoc Subgruppenanalyse zeigten die folgenden Subgruppen für das OS eine HR über 1: Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab versus Monotherapie mit Paclitaxel sowie bei Patientinnen, die keine vorgängige Taxantherapie erhalten hatten. Aufgrund der geringen Patientenzahl und des explorativen Charakters dieser Analyse können jedoch keine endgültigen Schlussfolgerungen aus diesen Daten gezogen werden.

Die Ergebnisse der finalen OS-Analyse mit einer zusätzlichen Nachbeobachtungsdauer von etwa 16 Monaten (mediane Nachbeobachtungszeit 14,7 Monate [Bereich: 0,3 bis 43,0 Monate]) waren konsistent mit denen der ersten vordefinierten Wirksamkeitsanalyse. Die mediane Behandlungsdauer für

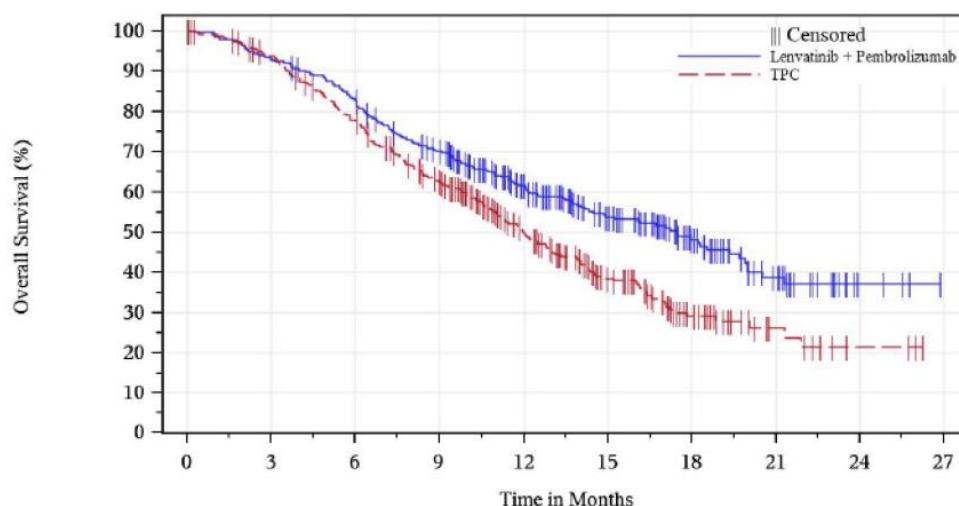
Pembrolizumab plus Lenvatinib betrug 7,4 Monate versus 3,5 Monate für Doxorubicin oder Paclitaxel gemäss Wahl des Studienarztes.

Table 41 – Analysis of overall survival in pMMR participants (ITT population)

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-month	Event Rate/ 100 Person-months	Median OS ^a (months) (95% CI)	OS Rate at 12 months in % ^a (95% CI)
Lenvatinib + Pembrolizumab	346	165 (47.7)	4128.6	4.0	17.4 (14.2, 19.9)	61.6 (56.1, 66.6)
TPC	351	203 (57.8)	3564.8	5.7	12.0 (10.8, 13.3)	49.5 (43.8, 55.0)
Pairwise Comparisons					Hazard Ratio ^b (95% CI) ^b	p-Value
Lenvatinib + Pembrolizumab vs. TPC					0.68 (0.56, 0.84)	0.0001 ^c

^a From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
^b Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation.
^c One-sided p-value based on log-rank test stratified by ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation.
Analysis includes one participant who was stratified with a dMMR status, but actually had a pMMR status; stratification factors for this participant are derived from actual ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation.
TPC = Treatment Physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel.
Database Cutoff Date: 26OCT2020

**Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival
In pMMR Participants
(ITT Population)**



n at risk

Lenvatinib + Pembrolizumab	346	322	285	232	160	109	62	28	5	0
TPC	351	319	262	201	120	70	33	11	3	0

TPC = Treatment Physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel.
Database Cutoff Date: 26OCT2020

Zum Zeitpunkt der ersten vordefinierten Wirksamkeitsanalyse betrug die Anzahl der PFS-Ereignisse bei Patientinnen unter Kombinationstherapie mit Pembrolizumab plus Lenvatinib 247/346 (71%) versus 238/351 (68%) unter Doxorubicin oder Paclitaxel.

Die PFS Hazard Ratio bei Patientinnen unter Kombinationstherapie mit Pembrolizumab plus Lenvatinib gegenüber Doxorubicin oder Paclitaxel betrug 0,60 (95% KI: 0,50; 0,72; p<0,0001).

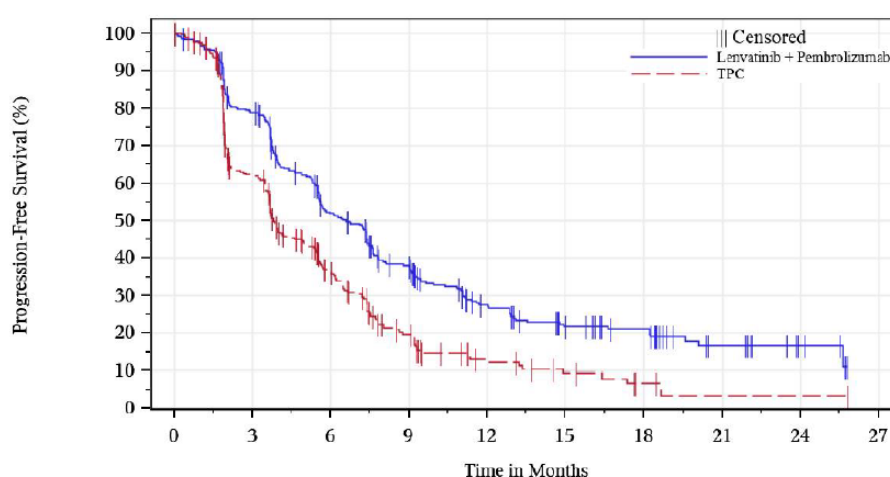
Das mediane PFS bei Patientinnen unter Kombinationstherapie mit Pembrolizumab plus Lenvatinib betrug 6,6 Monate (95% KI: 5,6; 7,4) versus 3,8 Monate (95% KI: 3,6; 5,0) unter Chemotherapie. Die PFS-Raten nach 6 Monaten betrugen 52% versus 36% und nach 12 Monaten 28% versus 13% bei Patientinnen unter Kombinationstherapie mit Pembrolizumab plus Lenvatinib versus Chemotherapie.

**Table 36 – Analysis of progression free survival on BICR assessment per RECIST 1.1
(Primary censoring rule) in pMMR participants (ITT population)**

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-month	Event Rate/100 Person-months	Median PFS ^a (months) (95% CI)	PFS Rate at 6 months in % ^a (95% CI)
Lenvatinib + Pembrolizumab	346	247 (71.4)	2538.0	9.7	6.6 (5.6, 7.4)	52.1 (46.5, 57.3)
TPC	351	238 (67.8)	1458.8	16.3	3.8 (3.6, 5.0)	36.2 (30.5, 41.9)
Pairwise Comparisons					Hazard Ratio ^b (95% CI) ^b	p-Value
Lenvatinib + Pembrolizumab vs. TPC					0.60 (0.50, 0.72)	<0.0001 ^c

^a From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
^b Based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation.
^c One-sided p-value based on log-rank test stratified by ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation.
Analysis includes one participant who was stratified with a dMMR status, but actually had a pMMR status; stratification factors for this participant are derived from actual ECOG performance status, geographic region, and prior history of pelvic radiation.
BICR= Blinded Independent Central Review.
TPC = Treatment Physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel.
Database Cutoff Date: 26OCT2020

Kaplan-Meier Estimates of Progression-Free Survival
Based on BICR Assessment per RECIST 1.1 (Primary Censoring Rule)
in pMMR Participants
(ITT Population)



n at risk

Lenvatinib + Pembrolizumab	346	264	165	112	60	39	30	12	5	0
TPC	351	177	83	37	15	8	3	1	1	0

TPC = Treatment Physician's Choice of doxorubicin or paclitaxel.
Database Cutoff Date: 26OCT2020

Sekundärer Endpunkt:

Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte umfassten ORR beurteilt durch BICR gemäss RECIST 1.1. Die ORR betrug 30% (95% KI: 26; 36; p<0,0001) bei Patientinnen unter Kombinationstherapie mit Pembrolizumab plus Lenvatinib gegenüber 15% (95% KI: 12; 19) unter Chemotherapie. Die komplette Ansprechrate betrug 5% bei Patientinnen unter Kombinationstherapie mit Pembrolizumab plus Lenvatinib versus 3% unter Chemotherapie. Die partielle Ansprechrate betrug 25% bei Patientinnen unter Kombinationstherapie mit Pembrolizumab plus Lenvatinib versus 13% unter Chemotherapie.

Makker V. et. al – Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Endometrial Cancer: Updated Efficacy and Safety From the Randomized Phase III Study 309/KEYNOTE-775. J Clin Oncol. 2023 Jun 1;41(16):2904-2910. doi: 10.1200/JCO.22.02152. Epub 2023 Apr 14. PMID: 37058687; PMCID: PMC10414727.

Die finale Analyse der KN-775 berichtet über die endgültige vordefinierte Analyse des Gesamtüberlebens (OS) sowie über das aktualisierte progressionsfreie Überleben (PFS) und objektive Ansprechrate (ORR) sowie die Sicherheit der offenen, randomisierten Phase-III-Studie KEYNOTE-775. Der Data-Cutoff war am 1. März 2022 (16 Monate zusätzliche Nachbeobachtung aus der primären Analyse). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 18,7 Monate im der Lenvatinib-plus Pembrolizumab-Arm und 12,2 Monate in der Chemotherapie Arm (14,7 Monate insgesamt.)

Das OS in der pMMR-Population war länger in dem Lenvatinib-plus Pembrolizumab-Arm (Median, 18,0 Monate; 95% CI, 14,9 bis 20,5) im Vergleich zum Chemotherapie-Arm (Median, 12,2 Monate; 95% CI, 11,0 bis 14,1; HR, 0,70; 95% CI, 0,58 bis 0,83). Das PFS in der pMMR-Population war in der Lenvatinib plus Pembrolizumab-Gruppe länger (Median, 6,7 Monate; 95% CI, 5,6 bis 7,4) gegenüber dem Chemotherapie-Arm (Median, 3,8 Monate; 95% CI, 3,6 bis 5,0; HR, 0,60; 95% CI, 0,50 bis 0,72). Die Ergebnisse stimmten mit den Ergebnissen der ersten Analyse überein.

TEAEs des Grades ≥ 3 traten bei 90,1% der Patienten, die Lenvatinib plus Pembrolizumab erhielten, und 73,7% der Patienten, die eine Chemotherapie erhielten auf (TEAEs des Grades 5 traten bei 6,4 % bzw. 5,2 % der Patienten auf).

Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet, und die Sicherheitsergebnisse waren vergleichbar mit denen, die in der primären Analyse berichtet wurden.

Studie 2 – Makker V. et al. (2022). 525MO – Updated efficacy and safety of lenvatinib (LEN) + pembrolizumab (pembro) vs. treatment of physician choice. Annals of Oncology (2022) 33 (suppl_7): S235-S282. 10.1016/annonc/annonc1054.

Update (Datenschnitt März 2022) der Daten nach der primären Analyse der Studie 1 Keynote-775

Resultate der pMMR Patientinnen:

Das progressionsfreie Überleben nach RECIST der Patientinnen lag mit Pembrolizumab + Lenvatinib signifikant höher mit im Median 6.6. Monaten (95% KI: 5.6 – 7.4) verglichen mit Chemotherapie mit im Median 3.8 Monaten (95% KI: 3.6 – 5.0). Die Hazard Ratio lag bei 0.6 (95% KI: 0.5 – 0.72; $p < 0.001$). Das mediane OR betrug im Versuchsarm mit Pembrolizumab plus Lenvatinib 17.4 Monate (95% KI: 14.2 – 19.9 vs. 12 Monate im Vergleichsarm (95% KI: 10.8 – 13.3); HR 0.68 (95% KI: 0.56 – 0.84. $p < 0.001$. Die mediane Ansprechrate in der pMMR Population lag bei 9.2 Monaten (1.6 – 23.7) vs. 5.7 Monaten (0.0 – 24.2) im Vergleichsarm. Die ORR betrug 30.3% vs. 15.1% im Vergleichsarm.

Fazit BAG zur Wirksamkeit

70.9 % aller Patienten der Lenvatinib + Pembrolizumab-Gruppe hatten mindestens eine Dosisreduktion von Lenvatinib, 45.6% der Patienten hatten zwei oder mehr Dosisreduktionen, die mediane Zeit bis zur ersten Dosisreduktion von Lenvatinib betrug 1.9 Monate. 66.5% der Patienten hatten eine Dosisreduktion von Lenvatinib aufgrund von Nebenwirkungen. Daten zu Dosisreduktionen von Pembrolizumab liegen nicht vor.

69.2% hatten einen Therapieunterbruch von Lenvatinib, Pembrolizumab oder beider Therapien (50% bei Pembrolizumab, 58.6% bei Lenvatinib, 30.8% beider Therapien). Bei 33.0% der Patienten total wurde die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen (30.8% unter Lenvatinib, 18.7% unter Pembrolizumab und 14% unter beiden Therapien).

Die Kombinationstherapie Lenvatinib + Pembrolizumab wurde bei einer Dosisreduktion, Therapieabbruch oder - unterbruch eines Kombinationspartners nicht in Kombination abgebrochen, sondern konnte weitergegeben werden.

Die Therapiedauer mit Pembrolizumab war limitiert auf 35 Zyklen. Patienten, die die Behandlung mit Pembrolizumab abgeschlossen hatten, konnten die Behandlung mit Lenvatinib alleine weiterführen.

Die Zulassungsinhaberin reichte Unterlagen zu den Dosisreduktionen, Unterbrüchen-und Abbrüchen der Therapie mit Lenvatinib und Pembrolizumab ein.

70.9% aller Patienten hatten mindesten eine Dosisreduktion von Lenvatinib, wobei Lenvatinib in Schritten von 20 mg/Tag auf 14, 10 und dann 8 mg/Tag reduzierte wurde, 66.5% davon waren auf UAW zurückzuführen. Die mediane Dosierung von Lenvima betrug 13.8 mg pro Tag.

30.8% aller Patienten brachen die Therapie mit Lenvatinib ab, bei Pembrolizumab waren es 18.7%. Pembrolizumab wurde nach Abbruch der Lenvatinib-Therapie noch durchschnittlich 5.1 Monate weitergegeben. Lenvatinib wurde nach Abbruch der Therapie mit Pembrolizumab noch 1.5 Monate und nach Abschluss der Therapie mit Pembrolizumab noch 6.8 Monate weitergeführt.

Sicherheit / Verträglichkeit

Fachinformation:

In der Phase-III-Studie mit Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib bei 406 Patientinnen mit fortgeschrittenem EC trat ein Absetzen von Pembrolizumab, Lenvatinib oder beider Arzneimittel aufgrund einer unerwünschten Wirkung (Grad 1-4) bei 30% der Patientinnen auf; 15% unter Pembrolizumab und 11% unter beiden Arzneimitteln.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen, die zum Absetzen von Pembrolizumab führten, waren Diarrhö, erhöhte Werte von ALT und Darmobstruktion (je 1,0%).

Eine Dosisunterbrechung von Pembrolizumab, Lenvatinib oder beider Arzneimittel aufgrund einer unerwünschten Wirkung trat bei 69% der Patientinnen auf; 50% unter Pembrolizumab und 31% unter beiden Arzneimitteln (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen (≥2%), die zur Dosisunterbrechung von Pembrolizumab führten, waren Diarrhö (8%), erhöhte Werte von ALT (3,9%), Hypertonie (3,4%), erhöhte Werte von AST (3,2%), verminderter Appetit (2,2%), Müdigkeit/Erschöpfung (2,2%), Harnwegsinfektion (2,2%), Proteinurie (2,0%) und Asthenie (2,0%).

Unter Kombinationstherapie mit Pembrolizumab und Lenvatinib für das fortgeschrittene EC wurden folgende unerwünschte Wirkungen häufiger beobachtet als für die beiden Monotherapien zu erwarten gewesen wäre: Hypothyreose, Anämie, Harnwegsinfektion, Erhöhungen der ALT- und AST-Werte und Hypomagnesiämie. [...]

Zulassungsstudie:

Almost all the patients in the two treatment groups (>99%) had adverse events during treatment, with the most common being hypertension (in 64.0% of the patients) with lenvatinib plus pembrolizumab and anemia (in 48.7%) with chemotherapy (Table 3). Grade 3 or higher adverse events occurred in 88.9% of the patients receiving lenvatinib plus pembrolizumab and in 72.7% of those receiving chemotherapy. The most common serious adverse events were hypertension (in 4.2% of the patients) with lenvatinib plus pembrolizumab and febrile neutropenia (in 4.1%) with chemotherapy. Grade 5 adverse events (regardless of the investigator's assessment of relation to treatment) occurred in 5.7% of the patients receiving lenvatinib plus pembrolizumab and in 4.9% of those receiving chemotherapy.

EMA (EPAR 14. Oktober 2021)

3.4. Unfavourable effects:

Compared to standard chemotherapy, lenvatinib+pembrolizumab displayed a worse safety profile, as shown by higher proportions of subjects with drug-related AEs (97.3% versus 93.8%, respectively), Grade 3-5 drug-related AEs (77.8% versus 59%), drug-related SAEs (33.3% versus 14.2%), who had dose interruption of any drug due to an AE (69.2% versus 27.1%) or who discontinued any drug due to an AE (33% versus 8%). Proportions of fatal events and drug-related fatal events were comparable across study arms. [...]

The most common AEs in the KN-775 lenvatinib+pembrolizumab group were: hypertension (64%), hypothyroidism (57.4%), diarrhoea (54.2%), nausea (49.5%), decreased appetite (44.8%), vomiting (36.7%), weight decreased (34%), fatigue (33%), arthralgia (30.5%).

The frequency and severity of CSAEs in the KN-775 lenvatinib+pembrolizumab group was generally consistent with those found in the non-EC lenvatinib plus pembrolizumab group and the lenvatinib monotherapy SD, with the exception of the CSAEs of hepatotoxicity (33.7% versus 17.5% and 19.6%, respectively), hypothyroidism (68.2% versus 19.8% and 43.5%), and renal events (18.2% versus 10.0% and 18.7%). Most CSAEs resolved, and only few resulted in treatment discontinuation.

3.6.1. Importance of favourable and unfavourable effects

In elderly individuals, for pembrolizumab an increased toxicity for several AE categories (drug-related grade 3-5 AEs, drug-related SAE, death due to AE, discontinuation due to AE) is noted when the drug is administered in combination with lenvatinib as compared to pembrolizumab monotherapy.

Medizinische Leitlinien

Die **NCCN Guidelines** (Uterine Neoplasms Version 1.2023) führen die Kombinationstherapie Pembrolizumab/Lenvatinib als Zweitlinientherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms für pMMR Tumore auf:

Endometrial Carcinoma

SYSTEMIC THERAPY FOR ENDOMETRIAL CARCINOMA	
Recurrent Disease ^{c,d}	
First-Line Therapy ^e	Second-Line or Subsequent Line Therapy
Preferred • Carboplatin/paclitaxel (category 1 for carcinosarcoma)³ • Carboplatin/paclitaxel/trastuzumab^b (for recurrent HER2-positive uterine serous carcinoma)^{a,4} • Carboplatin/paclitaxel/trastuzumab^b (category 2B for HER2-positive carcinosarcoma)^{a,4} Other Recommended Regimens • Carboplatin/docetaxel^f • Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab^{g,h,5,6} Useful in Certain Circumstances (Biomarker directed: after prior systemic therapy) • Lenvatinib/pembrolizumab (category 1) for mismatch repair proficient (pMMR) tumors^{i,j,7} • Pembrolizumab^j (category 1) for TMB-H^{k,8} or MSI-H/dMMR^l tumors⁹	Other Recommended Regimens • Cisplatin/doxorubicin¹⁰ • Cisplatin/doxorubicin/paclitaxel^{g,m,10} • Cisplatin • Carboplatin • Doxorubicin • Liposomal doxorubicin • Paclitaxel¹¹ • Albumin-bound paclitaxelⁿ • Topotecan • Bevacizumab^{h,o,12} • Temsirolimus¹³ • Cabozantinib • Docetaxel^f (category 2B) • Ifosfamide (for carcinosarcoma) • Ifosfamide/paclitaxel (for carcinosarcoma)¹⁴ • Cisplatin/ifosfamide (for carcinosarcoma) Useful in Certain Circumstances (Biomarker directed: after prior systemic therapy) • Lenvatinib/pembrolizumab (category 1) for mismatch repair proficient (pMMR) tumors^{j,7} • Pembrolizumab^j (category 1) for TMB-H^{k,8} or MSI-H/dMMR tumors^{i,9} • Dostarlimab-gxly for dMMR/MSI-H tumors (category 1)^{j,p,15} • Larotrectinib or entrectinib for NTRK gene fusion-positive tumors (category 2B)⁹ • Avelumab for dMMR/MSI-H tumors^j • Nivolumab for dMMR/MSI-H tumors^{j,16}

Die **NCCN Guidelines** (Uterine Neoplasms Version 3.2025) halten fest:



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 3.2025 Endometrial Carcinoma

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

SYSTEMIC THERAPY FOR ENDOMETRIAL CARCINOMA ^a	
RECURRENT DISEASE ^{h,i}	
First-Line Therapy for Recurrent Disease ^j	Second-Line or Subsequent Therapy ^j
Preferred Regimens • Carboplatin/paclitaxel/pembrolizumab (except for carcinosarcoma) (category 1)^{c,d,k,7} • Carboplatin/paclitaxel/dostarlimab-gxly (category 1)^{c,d,k,9} • Carboplatin/paclitaxel/durvalumab (for dMMR only) (category 1)^{c,d,k,10} • Carboplatin/paclitaxel/trastuzumab (for HER2-positive uterine serous carcinoma or carcinosarcoma)^{d,g,11} • Carboplatin/paclitaxel (category 1 for carcinosarcoma)^{i,14} Other Recommended Regimens • Carboplatin/docetaxel^m • Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab^{d,12,13} Useful in Certain Circumstances (Biomarker-directed therapy: after prior platinum-based therapy including neoadjuvant and adjuvant) • MMR-proficient (pMMR) tumors ▶ Lenvatinib/pembrolizumab (category 1)^{c,15,16} • TMB-high (TMB-H) tumorsⁿ ▶ Pembrolizumab^{c,17} • MSI-H/dMMR tumors^o ▶ Pembrolizumab^{c,18} ▶ Dostarlimab-gxly^{c,19}	Other Recommended Regimens • Cisplatin/doxorubicin²⁰ • Cisplatin/doxorubicin/paclitaxel^{p,20} • Cisplatin/gemcitabine²¹ • Cisplatin • Carboplatin • Doxorubicin • Liposomal doxorubicin • Paclitaxel²² • Albumin-bound paclitaxel^q • Topotecan • Bevacizumab^{r,23} • Temsirolimus²⁴ • Cabozantinib • Lenvatinib²⁵ • Gemcitabine²⁶ • Docetaxel (category 2B) • Ifosfamide (for carcinosarcoma) • Ifosfamide/paclitaxel (for carcinosarcoma)²⁷ • Cisplatin/ifosfamide (for carcinosarcoma) Useful in Certain Circumstances (Biomarker-directed therapy) • pMMR tumors ▶ Lenvatinib/pembrolizumab (category 1)^{c,15,16} • TMB-H tumorsⁿ ▶ Pembrolizumab^{c,17} • MSI-H/dMMR tumors^o ▶ Pembrolizumab^{c,18} ▶ Dostarlimab-gxly^{c,19} ▶ Avelumab^c ▶ Nivolumab^{c,s,28} • HER2-positive tumors (IHC 3+ or 2+) ▶ Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki²⁹ • NTRK gene fusion-positive tumors ▶ Larotrectinib ▶ Entrectinib ▶ Repotrectinib^{t,30}

Footnotes on ENDO-D 2A of 5

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Continued
References
ENDO-D
2 OF 5

Version 3.2025, 03/07/25 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

ESMO Guidelines (Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, June 2022):

Nach der Erstlinientherapie wird keinen Behandlungsstandard aufgeführt. Für pMMR-Tumore werden neben der beantragten Kombinationstherapie Pembrolizumab/Lenvatinib auch Chemotherapien (Paclitaxel, Docetaxel oder eine Platinbasierende Chemotherapie) aufgeführt:

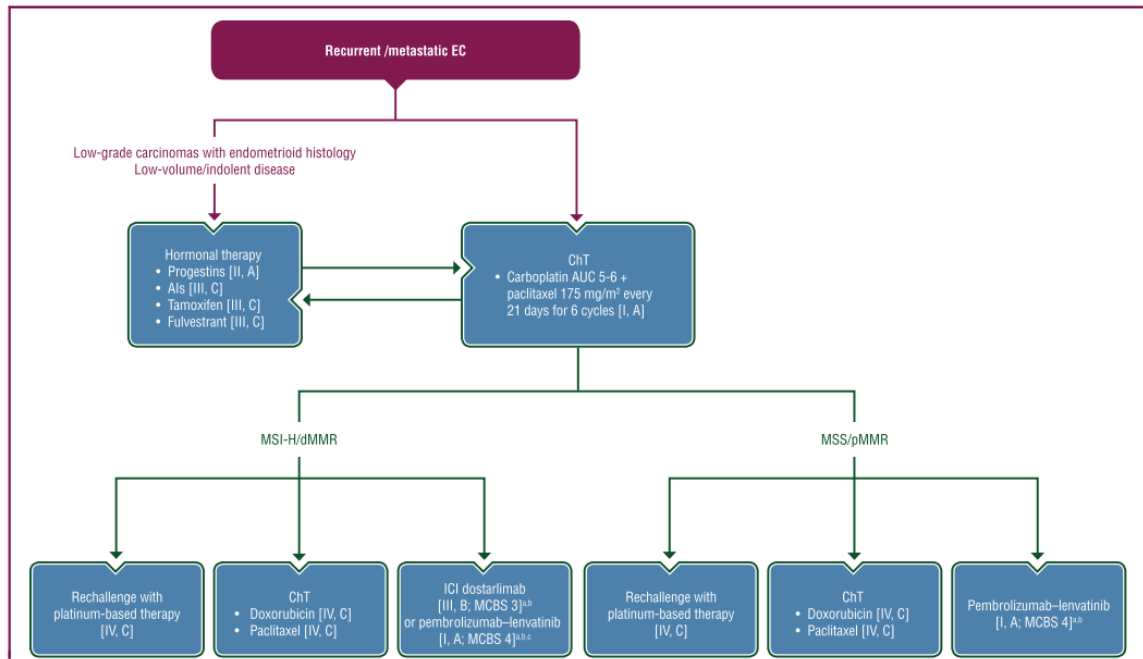


Figure 6. Metastatic EC.

Purple: general categories or stratification; blue: systemic anticancer therapy.

AI, aromatase inhibitor; AUC, area under the curve; ChT, chemotherapy; dMMR, mismatch repair deficient; EC, endometrial cancer; ICI, immune checkpoint inhibitor; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; MSI-H, microsatellite instability-high; MSS, microsatellite stable; pMMR, mismatch repair proficient.

^aIn patients eligible for further treatment after failure of platinum-based therapy.

^bESMO-MCBS v1.1¹⁶ was used to calculate scores for new therapies/indications approved by the European Medicines Agency or Food and Drug Administration (FDA). The scores have been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

^cFDA approval is restricted to patients whose tumours are not MSI-H or dMMR.

S-3 Leitlinie Endometriumkarzinom Version 2.0 September 2022

9.6 Immuntherapie beim Rezidiv des Endometriumkarzinoms

Bei Patientinnen mit rezidiertem oder primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit mikrosatelliten-stabilem/mismatch-repair-funktionellem Tumorgewebe und Progression nach mindestens einer Linie Chemotherapie sollte eine kombinierte Immun- und Multikinase-Inhibitortherapie mit Pembrolizumab (200 mg i.v. d1, q21 oder 400 mg i.v. d1, q42) und Lenvatinib (20 mg p.o. 1 x tgl.) durchgeführt werden. Die hohe Toxizität ist zu beachten.

<https://www.onkologie2023.de>, B4 Endometriumkarzinom vom 18.04.23 (abgerufen 15.6.23) schreibt:

Palliative Systemtherapie: Wirksame Substanzen sind Anthrazykline, Platinderivate, Taxane. Wenn möglich sollte die Kombination Carboplatin/Paclitaxel (Kap. B24, Schema 2) eingesetzt werden. Nach Platin-Vorbehandlung bei Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hoher MSI (MSI-H) ist Dostarlimab mono (Schema 3), bei Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR) Lenvatinib plus Pembrolizumab (Schema 4) (Cave Tox.!) indiziert, bei HER2-Amplifikation eine Kombination von Trastuzumab (Kap. B17, Schema 36) und Pertuzumab off-label zu diskutieren (Kap. 17, Schema 37).

3	Dostarlimab <i>dann:</i>	500 1000	mg mg	Inf. (30') Inf. (30')	d 1; q3w, Zyklus 1–4; d 1; q6w, ab Zyklus 5
4	Pembrolizumab + Lenvatinib				
	Pembrolizumab	200	mg	Inf. (30')	d 1; q3w
	Lenvatinib	20	mg	p. o.	kontinuierlich
5	Cisplatin (PORTEC-3-Schema)				
	Cisplatin	50	mg	Inf. (60')	d 1; q3w

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Studie 1 (Keynote-775) vergleicht die beantragte Kombinationstherapie Pembrolizumab plus Lenvatinib mit den Chemotherapien Doxorubicin und Paclitaxel.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In Studie 1 (Keynote-775) konnte ein signifikanter Vorteil auf das OS und das PFS von KEYTRUDA plus Lenvatinib vs. Chemotherapie (Doxorubicin oder Paclitaxel) gezeigt werden. Das Nebenwirkungsprofil der Kombinationstherapie ist beträchtlich und erfordert häufig Dosisreduktionen oder führt zum Therapieabbruch.

Bei älteren Menschen wird für Pembrolizumab eine erhöhte Toxizität für mehrere AE-Kategorien festgestellt, wenn das Arzneimittel in Kombination mit Lenvatinib im Vergleich zur Pembrolizumab-Monotherapie verabreicht wird.

Das Studiendesign ohne Monotherapie-Arme erschwert die Bewertung des Beitrags der einzelnen Komponenten zur Kombination, was durch einen indirekten Vergleich mit einarmigen Pembrolizumab- und Lenvatinib-Studien unterstützt wurde. Der indirekte Vergleich legt den Schluss nahe, dass sowohl Pembrolizumab als auch Lenvatinib, die beide für sich genommen eine begrenzte Wirksamkeit in diesem Setting aufweisen, zum Behandlungseffekt des Kombinationsschemas in der pMMR-EK-Population beitragen. (EMA EPAR)

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Es wird eine Packung mit zwei Durchstechflaschen à 100 mg angeboten. Mit dieser 2er Packung ist die Erwachsenenendosis von 200 mg intravenös alle drei Wochen abgedeckt.

Für die vorliegende Indikation ist die Behandlung mit KEYTRUDA bis zur Krankheitsprogression bzw. bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizitätserscheinungen oder bis zu 24 Monate fortzusetzen.

Es werden keine Dosisreduktionen für KEYTRUDA empfohlen. Bei Auftreten unerwünschter Wirkungen ist in Abhängigkeit des Schweregrades gemäss Fachinformation vorzugehen und ein Aussetzen bis dauerhaftes Absetzen vorzunehmen.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA (EPAR 14. Oktober 2021)

2.4.4. Conclusions on the clinical efficacy

Overall, favourable efficacy of the pembrolizumab with lenvatinib combination is observed consistently for primary and secondary endpoints. Study 309/KEYNOTE-775 study showed a statistically significant and clinically meaningful advantage in OS and PFS of the combination pembrolizumab + lenvatinib as compared to standard chemotherapy (doxorubicin or paclitaxel, TPC) in advanced endometrial cancer patients progressed to at least one prior platinum-based therapy. Even though the median OS improvement was found in the lenvatinib plus pembrolizumab group over TPC, OS data is not fully mature yet and this limits the efficacy estimation at this moment. Therefore the MAH is recommended to submit the results from the final OS analysis in the overall population and by MMR biomarker (expected in Q4 2022).

ORR for the combination was not outstanding but was doubled compared to the standard treatment. DOR, PFS2 and PFS sensitivity analyses further support the benefit of the combination.

2.5.2. Conclusions on clinical safety

The safety profile of lenvatinib+pembrolizumab combination for treatment of advanced EC in patients who have disease progression following prior platinum-based systemic therapy in any setting and are not candidates for curative surgery or radiation was not substantially different from that of standard chemotherapy based on physician's choice, although with different types of AEs as expected from the different class of drugs.

The apparent worse safety profile of Lenvatinib+pembrolizumab for most AEs and drug-related AEs was partially reverted at exposure-adjusted incidence analysis showing slightly lower rates with the treatment of interest as compared to chemotherapy, while SAEs and deaths did not differ between groups. Dose interruptions and treatment discontinuations (mostly related to lenvatinib) occurred however more frequently in the lenvatinib+pembrolizumab arm than in controls, also when adjusted for exposure.

Well-known safety concerns associated with lenvatinib (CSAEs) and with pembrolizumab (AEOSIs) (especially the latter) were more common with the combination treatment than with the single-drug regimens, which is in line with the safety pattern found for non-EC indications of lenvatinib+pembrolizumab treatment. Most of these AEs presented with the expected severity and were managed following consolidated indications.

No new safety concerns were identified.

Overall, IV pembrolizumab 200 mg Q3W in combination with oral lenvatinib 20 mg QD showed a manageable safety profile in the advanced endometrial carcinoma population that is generally consistent with the established safety profiles of the individual pembrolizumab and lenvatinib monotherapies, and the safety profile of the combination in non-EC.

3.3. Uncertainties and limitations about favourable effects

Lack of direct comparison of the combination with each monotherapy, especially with pembrolizumab monotherapy relative to the dMMR subgroup. Results by MMR subgroup have been reflected in section 5.1 of the SmPC. Data on indirect comparison in the dMMR population are reflected in this assessment report.

Beurteilung durch ausländische Institute

G-BA Tragende Gründe 07. Juli 2022

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab wie folgt bewertet:

Für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

[...]

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Lenvatinib:

„Lenvatinib ist in Kombination mit Pembrolizumab 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.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 775 / 309 vor, in der Lenvatinib + Pembrolizumab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel verglichen wird.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Lenvatinib + Pembrolizumab, der als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Für die Symptomatik zeigen sich Vorteile für Lenvatinib + Pembrolizumab bei Dyspnoe, Lymphödem, Kribbel-/Taubheitsgefühl, Geschmacksveränderung und Haarausfall sowie ein Nachteil beim Endpunkt Diarrhö. Hinsichtlich des Gesundheitszustands liegt kein Unterschied vor.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich in der Gesamtschau aller Ergebnisse keine Verbesserung.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile von Lenvatinib + Pembrolizumab bei den SUE und Abbruch wegen UE. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE überwiegend Nachteile.

Insgesamt ist die Datengrundlage insbesondere angesichts der fehlenden Verblindung mit Unsicherheiten behaftet. Diese werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre.

Im Ergebnis stellt der G-BA Lenvatinib + Pembrolizumab einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

IQWiG (Stand 15.06.22)

Tabelle 21: Pembrolizumab + Lenvatinib – 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

a. Dargestellt ist jeweils 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.

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.

BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

HAS AVIS 30 MARS 2022

ASMR	Compte-tenu : - de la démonstration dans une étude de phase III, randomisée, en ouvert, de la supériorité de l'association KEYTRUDA (pembrolizumab) et LENVIMA (lenvatinib) par rapport à une monochimiothérapie par doxorubicine ou paclitaxel, notamment en termes de : - o survie sans progression (gain absolu de 3,4 mois, HR=0,56 [IC95% : 0,47-0,66]) - o survie globale (gain absolu de 6,9 mois, HR=0,62 [IC95% : 0,51-0,75]) et malgré : - un profil de tolérance de l'association KEYTRUDA (pembrolizumab)/LENVIMA (lenvatinib) moins favorable par rapport à la monochimiothérapie marqué par un surcroît de toxicité avec notamment plus d'événements indésirables graves (53% versus 30%) - l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie la Commission de la Transparence considère que KEYTRUDA en association au LENVIMA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à une monochimiothérapie par doxorubicine ou paclitaxel dans le traitement de deuxième ligne des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.
------	--

Medizinischer Bedarf

Die aktuell in der beantragten Indikation eingesetzten Therapien sind nur teilweise zur Behandlung des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms zugelassen. Die bisher eingesetzten Chemotherapien werden mit einer schlechten Ansprechrare assoziiert. Es besteht ein medizinischer Bedarf für neue Therapieoptionen.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandspreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

- Zu SL-Preisen von:

	FAP	PP
Inf. Konz 100mg/4ml, Durchstf 2 Stkl	Fr. 3'933.27	Fr. 4'294.10

- mit folgender indikationsspezifischer Limitierung.

Befristete Limitierung bis 30.04.2028

„2L Endometriumkarzinom (in Kombination mit Lenvatinib) (KN-775) (mit Preismodell)“

Keytruda in Kombination mit Lenvatinib ist vergütet zur Behandlung des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms, das nicht MSI-H oder dMMR ist, bei erwachsenen Patientinnen, bei denen die Erkrankung nach einer vorherigen platinbasierten Therapie progredient ist und für die ein kurativer chirurgischer Eingriff oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.

Eine Vergütung von KEYTRUDA kann nur mit dem Kombinationspartner Lenvatinib erfolgen, dessen Limitation die Kombinationstherapie (KEYTRUDA + Lenvatinib) in der Indikation 2L Endometriumkarzinom explizit aufführt.

Die MSD Merck Sharp & Dohme AG vergütet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede bezogene Packung KEYTRUDA einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Die MSD Merck Sharp & Dohme AG gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückvergütung bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20416.19“

- mit Auflagen.

5 Die Änderung der Limitierung ist befristet bis zum 30. April 2028.