

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lenvatinib in Kombination mit Everolimus (im Folgenden Lenvatinib + Everolimus) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.09.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus (im Folgenden Lenvatinib + Everolimus) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung.

Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lenvatinib + Everolimus

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	Everolimus
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wurde anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Studiencharakteristika

In die Nutzenbewertung wird die Studie E7080-G000-205 (im Folgenden Studie 205 genannt) eingeschlossen.

In die Phase-2-Studie wurden erwachsene Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem oder metastasiertem, vorwiegend klarzelligem, Nierenzellkarzinom eingeschlossen. Die Erkrankung der Patienten sollte während oder innerhalb der letzten 9 Monate nach der letzten Behandlung fortgeschritten sein. Darüber hinaus sollten die Patienten eine Krankheitsprogression nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen

Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung der inoperablen fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung gehabt haben. Die Patienten mussten sich in einem guten Allgemeinzustand befinden (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status [ECOG-PS] 0 oder 1).

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert einer Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus, Lenvatinib-Monotherapie oder Everolimus-Monotherapie zugeteilt. Insgesamt wurden 153 Patienten (51 Patienten im Lenvatinib + Everolimus-Arm, 52 Patienten im Lenvatinib-Arm und 50 Patienten im Everolimus-Arm) randomisiert.

Die Patienten im Lenvatinib + Everolimus-Arm erhielten täglich oral 18 mg Lenvatinib und 5 mg Everolimus. Die Patienten im Everolimus-Arm erhielten täglich oral 10 mg Everolimus. Dosismodifikationen waren in beiden relevanten Behandlungsarmen erlaubt und entsprachen den Anforderungen der jeweiligen Fachinformation.

Die Behandlung von Lenvatinib + Everolimus oder Everolimus sollte in beiden Studienarmen maximal bis zum Krankheitsprogress oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden. Nach Abbruch der Studienmedikation (z. B. wegen Krankheitsprogression) konnten die Patienten in beiden Behandlungsarmen mit Folgetherapien behandelt werden.

Die geplante Dauer der Studie 205 hing von dem Erreichen einer vorab definierten Anzahl an Progressionsereignissen ab. Zu diesem Zeitpunkt sollte eine primäre Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) erfolgen. Darüber hinaus wurde die Studie nach der primären Analyse fortgeführt. Patienten, die zum Zeitpunkt der primären Analyse noch unter Behandlung waren, wurden wie randomisiert weiterbehandelt.

Zur Studie 205 lagen 3 Datenschnitte vor. Relevant für die Nutzenbewertung ist der 3. Datenschnitt zum 31.07.2015. Dieser wurde post hoc auf Empfehlung der Zulassungsbehörden vorgenommen, um reifere Daten mit höherer Aussagekraft zu erhalten.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte außer dem Gesamtüberleben als hoch eingeschätzt.

Ergebnisse

Mortalität

Die Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus ergab für den maßgeblichen 3. Datenschnitt zum 31.07.2015 einen statistisch signifikanten Vorteil für Lenvatinib + Everolimus. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Everolimus.

Morbidität

In der Studie 205 wurden keine patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie Morbidität erhoben. Daraus ergibt sich für die Morbidität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie 205 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht. Daraus ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE); schwere UE (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Everolimus, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- spezifische UE

Für die Endpunkte Anämie und Hypertonie (CTCAE-Grad 3 oder 4) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Everolimus, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt Diarrhö (CTCAE-Grad 3 oder 4) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Lenvatinib + Everolimus. Unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Everolimus.

Für die weiteren ausgewählten spezifischen UE Infektionen, Pneumonitis und Blutungen standen keine verwertbaren Daten zur Verfügung. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Everolimus, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

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 Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich ein positiver und ein negativer Effekt unterschiedlicher Ergebnissicherheit.

Auf der Seite der positiven Effekte liegt in der Kategorie Mortalität ein Hinweis auf einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering vor. Dem gegenüber steht auf der Seite der negativen Effekte in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt Diarrhö (CTCAE-Grad 3 oder 4) ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich.

Anzumerken ist, dass durch die geringe Patientenzahl in der Studie und die damit verbundene geringe Power zur Identifizierung statistisch signifikanter Effekte sowohl positive als auch negative Effekte unter- oder überschätzt werden können. Die Abwägung der Effekte ist dadurch erschwert. Darüber hinaus fehlen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten, wird die Ergebnissicherheit insgesamt auf einen Anhaltspunkt abgesenkt.

Aufgrund des Mortalitätsvorteils verbleibt trotz des Anhaltspunkts für einen höheren Schaden beträchtlichen Ausmaßes und der fehlenden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität insgesamt ein geringer Zusatznutzen. Dies ist durch den Verlauf der Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in Verbindung mit dem absoluten Anteil von Patienten mit schwerer Diarrhö begründet.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Lenvatinib + Everolimus gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib + Everolimus.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	Everolimus	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

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