

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lenvatinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 19.09.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben.

Der G-BA hat im Anwendungsgebiet von Lenvatinib zwischen 2 Patientenpopulationen unterschieden und für diese jeweils unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Daraus ergeben sich für die Nutzenbewertung von Lenvatinib 2 Fragestellungen, die in der Tabelle 2 dargestellt sind.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Lenvatinib

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die noch keine systemische Therapie erhalten haben: <ul style="list-style-type: none">▪ mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose	Sorafenib
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die noch keine systemische Therapie erhalten haben: <ul style="list-style-type: none">▪ mit Child-Pugh B	BSC ^c

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionäre Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo-)Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommt. Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Therapie mit Lenvatinib infrage kommen.

b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

c: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TACE: transarterielle Chemoembolisation; TAE: transarterielle Embolisation

Der pU weicht von der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, indem er zwischen den Fragestellungen nicht differenziert und für das gesamte Anwendungsgebiet von Lenvatinib als Vergleichstherapie Sorafenib betrachtet.

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.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose

Beschreibung der eingeschlossenen Studie 304

Für die Nutzenbewertung von Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib zur Behandlung von Erwachsenen mit HCC und Child-Pugh A oder ohne Leberzirrhose wird die Studie REFLECT (E7080-G000-304, Kurzbezeichnung 304) herangezogen.

Die Studie 304 ist eine offene RCT zum Vergleich von Lenvatinib mit Sorafenib. In die Studie wurden Erwachsene mit HCC in dem Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Stadium B oder C eingeschlossen, die zuvor noch keine systemische Therapie für die fortgeschrittene oder nicht operable Erkrankung erhalten haben. Zum Studieneinschluss durfte eine Leberzirrhose vorliegen, ungeachtet deren Ätiologie. Die Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B durften nicht für eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) geeignet sein. Weitere Voraussetzungen für den Studieneinschluss waren eine Klassifikation in Child-Pugh-Stadium A und ein allgemeiner Leistungsstatus nach Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1.

Insgesamt wurden 478 Patientinnen und Patienten in den Lenvatinib-Arm und 476 in den Sorafenib-Arm eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Kriterien Region (Asien-Pazifik / westliche Regionen), ECOG-PS (0 / 1), Körpergewicht (< 60 kg / \geq 60 kg) sowie abhängig von der Präsenz einer makroskopischen Invasion der Pfortader (MPVI) und / oder extrahepatischer Ausbreitung (ES) (ja / nein).

Die Studie 304 gliedert sich insgesamt in 3 Studienphasen: eine Prä-Randomisierungsphase, eine Randomisierungsphase, die in eine Behandlungs- und eine Beobachtungsphase unterteilt ist, und eine analog gestaltete Extensionsphase.

Die Randomisierungsphase begann zum Zeitpunkt der Randomisierung und endete zum 13. November 2016, nachdem insgesamt 700 Todesfälle über beide Studienarme, entsprechend dem prädefinierten Datenschnitt für den primären Endpunkt Gesamtüberleben, aufgetreten sind. Die Behandlung wurde bis zum Eintreten eines der folgenden Kriterien durchgeführt: objektiv bestätigte Krankheitsprogression, inakzeptable Toxizität, anderweitige Entscheidung der Teilnehmenden, Widerruf der Einwilligung oder Studienterminierung durch den Sponsor. Die Behandlung und eventuelle Dosisanpassungen erfolgten in beiden Studienarmen gemäß der jeweils geltenden Fachinformation.

Nach der Randomisierungsphase begann eine Extensionsphase, in der die Patientinnen und Patienten entweder die Studienmedikation weiterhin gemäß ursprünglicher Zuteilung erhalten, oder im Falle einer bereits im Laufe der Randomisierungsphase beendeten Behandlung

nachbeobachtet werden. Hinsichtlich des Designs besteht zwischen der Randomisierungs- und der Extensionsphase kein inhaltlicher Unterschied. Die Extensionsphase ist noch laufend.

Nach Abbruch der Studienmedikation konnten medikamentöse und nicht medikamentöse Folgetherapien durchgeführt werden. Ein Therapiewechsel von der Kontroll- auf die Prüfintervention war dabei nicht vorgesehen. Insgesamt haben 25,5 % der Personen im Lenvatinib-Arm und 27,3 % im Sorafenib-Arm nach Abbruch der Studienmedikation eine chirurgische oder sonstige medizinische Maßnahme erhalten, von denen die TACE mit etwa 15 % (bezogen auf die Gesamtpopulation) die häufigste war. Etwa 31 % der Patientinnen und Patienten haben eine nachfolgende systemische Therapie erhalten, am häufigsten Sorafenib, mit 25 % im Lenvatinib-Arm und 12 % im Sorafenib-Arm.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Die Studie 304 ist noch laufend. Angesichts ihres aktiven Status wurden im Dossier des pU ausschließlich Daten aus der Randomisierungsphase vorgelegt und für die Bewertung herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie 304 wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben als niedrig, für alle anderen Endpunkte, für die verwertbare Daten vorliegen, als hoch eingeschätzt.

Ergebnisse

Mortalität

- Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

- Symptomatik

Endpunkte zur Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen des Fragebogens European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) und des krankheitsspezifischen Fragebogens European Organization for Research and Treatment of Cancer - HCC-specific Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-HCC18) erhoben. Betrachtet wird in beiden Fällen die Zeit bis zur Verschlechterung, definiert als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.

Bei den mittels **EORTC QLQ-C30** erhobenen Symptomen zeigt sich für Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung und Obstipation jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Beim Endpunkt Schmerz erhoben über den EORTC QLQ-C30 liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lenvatinib vor. Dieser Effekt ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich für den Endpunkt Schmerz kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib.

Ebenfalls liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lenvatinib bei dem Endpunkt Diarrhö vor, für den weiterhin eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter besteht. Insgesamt ergibt sich daraus für den Endpunkt Diarrhö für Patientinnen und Patienten unter 75 Jahren ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib. Für die Patientinnen und Patienten, die 75 Jahre und älter sind, ergibt sich für den Endpunkt Diarrhö kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt in der genannten Patientengruppe damit nicht belegt.

Bei den mittels **EORTC QLQ-HCC18** erhobenen Endpunkten Fatigue, Schmerz, Ikterus, Fieber und abdominale Schwellung liegen für die Gesamtpopulation der Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib.

- Gesundheitszustand

Für den Gesundheitszustand gemessen mittels European Quality of Life – 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS) liegen keine verwertbaren Daten vor. Folglich ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität fließen der globale Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie die Funktionsskalen des EORTC QLQ-HCC18 ein. Es wird dabei jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung betrachtet, definiert als Abnahme (EORTC QLQ-C30) bzw. Zunahme (EORTC QLQ-HCC18) des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.

Für den Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des **EORTC QLQ-C30** körperliche, emotionale und soziale Funktion zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Für den Endpunkt kognitive Funktion zeigt sich in der Gesamtpopulation ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Gleichzeitig zeigt sich für diesen Endpunkt eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Region. Da die Patientinnen und Patienten aus westlichen Regionen den deutschen Versorgungskontext besser abbilden, wird die Subgruppe Asien-Pazifik nicht weiter betrachtet. Für die Patientengruppe der westlichen Regionen ergibt sich für den Endpunkt kognitive Funktion ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib.

Für die Rollenfunktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zum Vorteil von Lenvatinib. Daraus ergibt sich aufgrund des endpunktspezifisch hohen Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib.

Unter den Funktionsskalen des **EORTC QLQ-HCC18** zeigen sich für die Endpunkte Körperbild und Ernährung statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, jeweils zum Vorteil von Lenvatinib, während bei der Funktionsskala Sexualeben kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied vorliegt. Für die Endpunkte Körperbild und Ernährung ergibt sich daraus aufgrund des endpunktspezifisch hohen Verzerrungspotenzials jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib. Für den Endpunkt Sexualeben ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- schwerwiegende UEs (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein Hazard Ratio (HR) von 1,24 mit einer deutlichen Verkürzung der medianen Zeit bis zum Ereignis unter Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib (13,5 Monate bei Lenvatinib vs. 23,3 Monate bei Sorafenib), die allerdings statistisch nicht signifikant ausfällt. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- spezifische UEs

Für die Auswahl und Bewertung spezifischer UEs liegen keine verwertbaren Daten vor. Der pU präsentiert zwar im Modul 4 B ergänzend Ereigniszeitanalysen für eine Auswahl von schweren UEs mit Grad 3 oder 4 auf der Ebene von bevorzugten Begriffen (PTs) des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), diese sind jedoch unvollständig. Geeignete Ereigniszeitanalysen für die häufigen UEs und SUEs liegen komplett nicht vor.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B

Für die Bewertung von Lenvatinib bei Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B liegen keine Daten vor. In seinem Dossier unterscheidet der pU nicht zwischen den Fragestellungen 1 und 2 und sucht allgemein nach Studien zu systemisch nicht vorbehandelten Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, in denen Lenvatinib mit Sorafenib verglichen wurde. Durch eigene Informationsbeschaffung wurde für die Fragestellung 2 keine relevante Studie identifiziert.

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 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Für die **Fragestellung 1** zeigen sich in der abschließenden Betrachtung der Ergebnisse aus der Studie 304, teilweise auf der Ebene von Subgruppen, sowohl positive als auch negative Effekte von Lenvatinib.

Auf Seite der positiven Effekte gibt es für einzelne Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Rollenfunktion, Körperbild und Ernährung) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Lenvatinib. Ein positiver Effekt mit einem größeren Ausmaß (beträchtlich) liegt zudem für den Endpunkt Diarrhö, bei Patientinnen und Patienten < 75 Jahren vor. Dem gegenüber steht bei der Dimension kognitive Funktion der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen.

Darüber hinaus ist zu beachten, dass keine verwertbaren Daten für die Auswahl spezifischer UEs vorliegen. In der vorliegenden Situation ist es denkbar, dass sich die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bei Vorliegen der fehlenden Informationen relevant ändern kann, da aus den vorgelegten Ereignisraten auch potenzielle Nachteile von Lenvatinib erkennbar sind. Aus diesem Grund ist eine adäquate Abwägung aller positiven und negativen Effekte von Lenvatinib nicht möglich. Für die Fragestellung 1 ist somit der Zusatznutzen von Lenvatinib nicht belegt.

Für die **Fragestellung 2** wurde keine relevante Studie identifiziert. Ein Zusatznutzen von Lenvatinib ist für diese Fragestellung somit nicht belegt.

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

Tabelle 3: Lenvatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die noch keine systemische Therapie erhalten haben: <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose 	Sorafenib	Zusatznutzen nicht belegt ^d
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die noch keine systemische Therapie erhalten haben: <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit Child-Pugh B 	BSC ^c	Zusatznutzen nicht belegt

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionäre Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo-)Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommt. Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Therapie mit Lenvatinib infrage kommen.

b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

c: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

d: In die relevante Studie wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen.

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TACE: transarterielle Chemoembolisation; TAE: transarterielle Embolisation

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