

IQWiG-Berichte – Nr. 735

**Lenvatinib
(hepatozelluläres Karzinom) –
Addendum zum Auftrag A18-57**

Addendum

Auftrag: A19-15
Version: 1.0
Stand: 01.03.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Lenvatinib (hepatozelluläres Karzinom) – Addendum zum Auftrag A18-57

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

11.02.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-15

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Natalia Wolfram
- Ulrich Grouven
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Lenvatinib, Karzinom – Hepatozelluläres, Nutzenbewertung, NCT01761266

Keywords: Lenvatinib, Carcinoma – Hepatocellular, Benefit Assessment, NCT01761266

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Zusammenfassung.....	7
3 Literatur	9
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven für die häufigen Nebenwirkungen	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (häufige Nebenwirkungen mit statistisch signifikanten und mehr als geringfügigen Unterschieden zwischen den Studienarmen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib, Studie 304.....	3
Tabelle 2: Positive und negative Effekte von Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib aus der Bewertung der häufigen Nebenwirkungen.....	6
Tabelle 3: Lenvatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	8

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC endokrine Erkrankungen (UE), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	10
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose (UE), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib.....	10
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Nervensystems (UE), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	11
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Nervensystems (SUE), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	11
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den PT hepatische Enzephalopathie (SUE), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	12
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Nervensystems (schwere UE mit CTCAE-Grad 3–4), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib.....	12
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den PT hepatische Enzephalopathie (schwere UE mit CTCAE-Grad 3–4), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	13
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Aspartataminotransferase erhöht (schwere UE mit CTCAE-Grad 3–4), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	13
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (UE), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib.....	14
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Proteinurie (UE), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib.....	14
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (schwere UE mit CTCAE-Grad 3–4), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib.....	15
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Proteinurie (schwere UE mit CTCAE-Grad 3–4), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	15
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib.....	16
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hand-Fuß-Syndrom (UE), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib.....	16
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag (UE), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib.....	17
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Alopezie (UE), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	17
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (schwere UE mit CTCAE-Grad 3–4), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	18
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hand-Fuß-Syndrom (schwere UE mit CTCAE-Grad 3–4), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib.....	18
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UE), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	19

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dysphonie (UE), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib.....	19
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Gefäßerkrankungen (schwere UE mit CTCAE-Grad 3–4), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib.....	20
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypertonie (schwere UE mit CTCAE-Grad 3–4), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	20
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	21
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Appetit vermindert (SUE), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib.....	21
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Appetit vermindert (schwere UE mit CTCAE-Grad 3–4), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib.....	22
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypokalaemia (schwere UE mit CTCAE-Grad 3–4), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	22
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Diarrhö (UE), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	23
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Erbrechen (UE), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CMQ	Customised MedDRA Query
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HCC	hepatozelluläres Karzinom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.02.2019 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A18-57 (Lenvatinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) beauftragt.

Für die Bewertung von Lenvatinib gegenüber Sorafenib für die Therapie von systemisch nicht vorbehandelten Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC) und mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose (Fragestellung 1) wurde die randomisierte kontrollierte Studie 304 eingeschlossen. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zu Lenvatinib lagen keine verwertbaren Daten zu spezifischen unerwünschten Ereignissen (UEs), schweren UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) aus dieser Studie vor [1].

Mit seiner Stellungnahme reicht der pU Analysen für die häufigen Nebenwirkungen der Studie 304 nach [2,3]. Der G-BA hat das IQWiG mit einer Bewertung dieser Daten beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Ausgangssituation im Dossier des pU

In der Nutzenbewertung A18-57 war die Auswahl und Bewertung spezifischer UEs auf Basis der Daten des pU nicht möglich. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen waren für die Bewertung der Ergebnisse zu UEs Ereigniszeitanalysen erforderlich. Der pU hat solche Analysen im Modul 4 B für eine Auswahl von schweren UEs mit CTCAE-Grad 3 oder 4 vorgelegt, die mit Häufigkeit $\geq 2\%$ in mindestens 1 Arm auftraten. Seine Auswahl hat der pU auf die Ebene von bevorzugten Begriffen (PT) des medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) beschränkt. Ereigniszeitanalysen für häufige UEs und SUEs sowie Analysen für die schweren UEs auf Ebene der Systemorganklasse (SOC) legte der pU nicht vor.

Bei der Sichtung der Ergebnisse der spezifischen UEs auf Basis der Ereignisanteile wurden jedoch potenzielle Nachteile von Lenvatinib identifiziert, die möglicherweise Auswirkungen auf die Gesamtaussage zum Zusatznutzen haben, etwa bei Betrachtung des PT Hypothyreose (siehe Anhang A in [4]). Durch den Abgleich mit den Studienunterlagen ist zudem deutlich geworden, dass in der vom pU im Modul 4 B vorgelegten Auswahl nicht alle schweren UEs enthalten waren, welche die eigene Bedingung des pU ($\geq 2\%$ in mindestens 1 Arm) erfüllten. Auch dadurch konnten potenzielle Nachteile von Lenvatinib bei den schweren UEs (wie etwa PT Hypertonie) übersehen werden. Eine adäquate Bewertung und Abwägung aller positiven und negativen Effekten von Lenvatinib war schließlich nicht möglich.

Zu der mangelhaften Datensituation im Dossier wurde zudem angemerkt, dass im Studienbericht Auswertungen in Form von Customised bzw. Standardised MedDRA Query (CMQ bzw. SMQ) zu einer Reihe prädefiniertes UEs vorliegen, die für eine abschließende Auswahl und Bewertung spezifischer UEs betrachtet werden sollten.

Nachgereichte Daten

Mit seiner Stellungnahme reicht der pU Ereigniszeitanalysen auf SOC- und PT-Ebene für die häufigen UEs, SUEs und schwere UEs mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ein. Ereignisse vom Grad 5 sind in der Studie 304 nur vereinzelt aufgetreten, sodass davon auszugehen ist, dass deren Mitberücksichtigung das vorliegende Ergebnis für die schweren UEs nicht relevant ändern würde. Nachfolgend werden die Ergebnisse zu den häufigen Nebenwirkungen auf Ebene der SOC und PT bewertet.

Ergebnisse zu den häufigen UEs, SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad 3–4)

In den Auswertungen des pU auf der SOC- und PT-Ebene zeigen sich mehrere statistisch signifikante Effekte. In der nachfolgenden Tabelle 1 werden von diesen Auswertungen diejenigen Ereignisse dargestellt, bei denen sich statistisch signifikante Unterschiede zeigen und die das Kriterium der Patientenrelevanz erfüllen. Nicht dargestellt werden zudem diejenigen UEs, bei denen das Ausmaß des höheren oder geringeren Schadens ausgehend von der oberen Grenze des Konfidenzintervalls 0,9 nicht mehr als geringfügig ist [5]. Dies betrifft

das UE Oedem peripher (PT) und das UE Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC). Kaplan-Meier-Kurven zu den entsprechenden Ereignissen befinden sich in Anhang A.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den häufigen Nebenwirkungen wird maßgeblich aufgrund potenziell informativer Zensierung und unterschiedlich langen Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen als hoch eingestuft. Aus diesem Grund können für alle häufigen Nebenwirkungen maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Bei großen Effekten wird die Aussagesicherheit der Ergebnisse jedoch nicht herabgestuft, sodass maximal Hinweise abgeleitet werden.

Tabelle 1: Ergebnisse (häufige Nebenwirkungen mit statistisch signifikanten und mehr als geringfügigen Unterschieden zwischen den Studienarmen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib, Studie 304

SOC oder PT ^a	Lenvatinib	Sorafenib	Lenvatinib vs. Sorafenib
	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) N = 476	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) N = 475	HR [95 %-KI]; p-Wert
Endokrine Erkrankungen (UE, SOC), darunter	n. e. 84 (17,6)	n. e. 12 (2,5)	6,64 [3,63; 12,17]; k. A.
Hypothyreose (UE, PT)	n. e. 78 (16,4)	n. e. 8 (1,7)	9,17 [4,43; 18,99]; k. A.
Erkrankungen des Nervensystems (UE, SOC)	970 [484; n. e.] 163 (34,2)	n. e. 106 (22,3)	1,45 [1,13; 1,85]; k. A.
Erkrankungen des Nervensystems (SUE, SOC), darunter	n. e. [970; n. e.] 44 (9,2)	n. e. 12 (2,5)	3,14 [1,66; 5,96]; k. A.
hepatische Enzephalopathie (SUE, PT)	n. e. 21 (4,4)	n. e. 3 (0,6)	6,27 [1,87; 21,04]; k. A.
Erkrankungen des Nervensystems (schwere UE ^b , SOC), darunter	n. e. [970; n. e.] 45 (9,5)	n. e. 20 (4,2)	1,95 [1,15; 3,31]; k. A.
hepatische Enzephalopathie (schwere UE ^b , PT)	n. e. 23 (4,8)	n. e. 7 (1,5)	3,01 [1,29; 7,02]; k. A.
Aspartatamino-transferase erhöht (schwere UE ^b , PT)	n. e. 24 (5,0)	n. e. 38 (8,0)	0,54 [0,32; 0,91]; k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Ergebnisse (häufige Nebenwirkungen mit statistisch signifikanten und mehr als geringfügigen Unterschieden zwischen den Studienarmen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib, Studie 304 (Fortsetzung)

SOC oder PT ^a	Lenvatinib	Sorafenib	Lenvatinib vs. Sorafenib
	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) N = 476	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) N = 475	HR [95 %-KI]; p-Wert
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (UE, SOC), darunter	771 [532; n. e.] 151 (31,7)	n. e. [867; n. e.] 84 (17,7)	1,70 [1,30; 2,22]; k. A.
Proteinurie (UE, PT)	n. e. 117 (24,6)	n. e. [867; n. e.] 54 (11,4)	2,05 [1,49; 2,84]; k. A.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (schwere UE ^b , SOC), darunter	n. e. 37 (7,8)	n. e. 14 (2,9)	2,24 [1,21; 4,15]; k. A.
Proteinurie (schwere UE ^b , PT)	n. e. 27 (5,7)	n. e. 8 (1,7)	2,89 [1,31; 6,39]; k. A.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE, SOC), darunter	171 [131; 259] 237 (49,8)	18 [15; 22] 353 (74,3)	0,39 [0,33; 0,46]; k. A.
Hand-Fuß-Syndrom ^c (UE, PT)	n. e. 128 (26,9)	57 [41; 225] 249 (52,4)	0,36 [0,29; 0,45]; k. A.
Ausschlag (UE, PT)	n. e. 46 (9,7)	n. e. 76 (16,0)	0,52 [0,36 0,76]; k. A.
Alopezie (UE, PT)	n. e. 14 (2,9)	n. e. 119 (25,1)	0,09 [0,05; 0,16]; k. A.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (schwere UE ^b , SOC), darunter	n. e. 17 (3,6)	n. e. 64 (13,5)	0,23 [0,13; 0,39]; k. A.
Hand-Fuß-Syndrom ^c (schwere UE ^b , PT)	n. e. 14 (2,9)	n. e. 54 (11,4)	0,23 [0,13; 0,42]; k. A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UE, SOC), darunter	427 [252; n. e.] 213 (44,7)	n. e. [534; n. e.] 148 (31,2)	1,49 [1,21; 1,84]; k. A.
Dysphonie (UE, PT)	n. e. 113 (23,7)	n. e. 57 (12,0)	2,06 [1,50; 2,84]; k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Ergebnisse (häufige Nebenwirkungen mit statistisch signifikanten und mehr als geringfügigen Unterschieden zwischen den Studienarmen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib, Studie 304 (Fortsetzung)

SOC oder PT ^a	Lenvatinib	Sorafenib	Lenvatinib vs. Sorafenib
	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) N = 476	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) N = 475	HR [95 %-KI]; p-Wert
Gefaesserkran- kungen (schwere UE ^b , SOC), darunter	968 [968; n. e.] 116 (24,4)	n. e. 73 (15,4)	1,53 [1,14; 2,06]; k. A.
Hypertonie (schwere UE ^b , PT)	968 [968; n. e.] 111 (23,3)	n. e. 68 (14,3)	1,58 [1,17; 2,14]; k. A.
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoe- rungen (SUE, SOC), darunter	n. e. 21 (4,4)	n. e. 5 (1,1)	3,60 [1,35; 9,58]; k. A.
Appetit ver- mindert (SUE, PT)	n. e. 11 (2,3)	n. e. 2 (0,4)	4,63 [1,02; 20,98]; k. A.
Appetit vermindert (schwere UE ^b , PT)	n. e. 22 (4,6)	n. e. 6 (1,3)	3,07 [1,24; 7,58]; k. A.
Hypokalaemia (schwere UE ^b , PT)	n. e. 5 (1,1)	n. e. 12 (2,5)	0,33 [0,12; 0,94]; k. A.
Diarrhoe (UE, PT)	365 [280; 476] 184 (38,7)	166 [136; 226] 220 (46,3)	0,60 [0,49; 0,73]; k. A.
Erbrechen (UE, PT)	n. e. 77 (16,2)	n. e. 36 (7,6)	1,96 [1,32; 2,92]; k. A.
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: operationalisiert als CTCAE-Grad 3 oder 4 c: PT palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom der MedDRA CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus			

Aus den vom pU nachgereichten Daten zu den häufigen Nebenwirkungen ergeben sich sowohl positive als auch negative Effekte für Lenvatinib. Diese werden in der Tabelle 2, zusammengefasst nach Schweregrad dargestellt. Sofern das Ergebnis sowohl auf der Ebene der SOC als auch der PT statistisch signifikant ist, wird in der Zusammenstellung das Ereignis abgebildet, das für den statistisch signifikanten Unterschied maßgeblich ist.

Tabelle 2: Positive und negative Effekte von Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib aus der Bewertung der häufigen Nebenwirkungen

Positive Effekte ^a	Negative Effekte ^a
Nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen^b	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausschlag : Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß beträchtlich ▪ Alopezie: Hinweis^c auf einen geringeren Schaden, Ausmaß beträchtlich ▪ Diarrhö: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß beträchtlich 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypothyreose: Hinweis^c auf einen höheren Schaden, Ausmaß beträchtlich ▪ Erbrechen: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß beträchtlich ▪ Dysphonie: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß beträchtlich
Schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen^b	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hand-Fuß-Syndrom^d: Hinweis^c auf einen geringeren Schaden, Ausmaß erheblich ▪ Aspartataminotransferase erhöht: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß gering ▪ Hypokalaemia: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß gering 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ hepatische Enzephalopathie: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß beträchtlich (schweres UE) bis erheblich (SUE) ▪ Hypertonie: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß beträchtlich ▪ Proteinurie: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß beträchtlich ▪ Appetit vermindert: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß gering (SUE) bis beträchtlich (schweres UE)
<p>a: SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA-Version 19.1 übernommen</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀) [5]</p> <p>c: Aufgrund der Größe des Effekts trotz des hohen Verzerrungspotenzials keine Herabstufung der Ergebnissicherheit</p> <p>d: PT palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom der MedDRA</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

In der Gegenüberstellung der Effekte aus der Bewertung der häufigen Nebenwirkungen von Lenvatinib lassen sich, wie in der Dossierbewertung A18-57 beschrieben, Nachteile bei den spezifischen UEs identifizieren, die aus den Daten des pU im Modul 4 B nicht hervorgingen. Diese Nachteile umfassen auch schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen und haben ein Ausmaß gering bis erheblich. Gleichzeitig zeigen sich auch Vorteile für Lenvatinib, die für schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zum Teil erhebliches Ausmaß erreichen.

Es ist an dieser Stelle anzumerken, dass zu einer Reihe dieser Ereignisse, wie beispielsweise hepatische Enzephalopathie, Hand-Fuß-Syndrom, Hypertonie, Hypothyreose oder Proteinurie im Studienbericht sensitivere Auswertungen auf Basis der CMQs bzw. SMQs vorliegen. Notwendige Ereigniszeitanalysen sowie Informationen, welche MedDRA-Terms in diese Auswertung eingegangen sind, liefert der pU trotz der expliziten Anforderung in der Dossierbewertung nicht. Auf Basis der verfügbaren Informationen wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass sich dadurch die Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Lenvatinib (siehe nachfolgenden Textabschnitt) ändern würde.

Gesamtaussage zum Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Ergebnisse des Addendums

In der Dossierbewertung [4] zeigte sich auf der Seite der positiven Effekte für einzelne Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Rollenfunktion, Körperbild, Ernährung) ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Lenvatinib. Ein positiver Effekt mit einem größeren Ausmaß (beträchtlich) lag zudem für den Endpunkt Diarrhö, bei Patientinnen und Patienten < 75 Jahren vor. Der Effekt für den Endpunkt Diarrhö wird durch die im Addendum bewerteten Analysen der häufigen UEs bestätigt. Allerdings ist aufgrund der fehlenden Subgruppenanalysen für die häufigen UEs unklar, ob und wie sich dieser Vorteil in den Subgruppen widerspiegelt. Dem gegenüber stand in der Dossierbewertung bei der Dimension kognitive Funktion der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen [4].

Aus der Nachbewertung der mit der Stellungnahme nachgereichten Daten zu den häufigen Nebenwirkungen ergeben sich sowohl weitere Vorteile als auch Nachteile für Lenvatinib unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit.

In der Gesamtschau aller positiven und negativen Effekte von Lenvatinib ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib für die Therapie von systemisch nicht vorbehandelten Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC und mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose (Fragestellung 1), der Zusatznutzen ist nicht belegt.

2.1 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Lenvatinib aus der Dossierbewertung A18-57 für Fragestellung 1 nicht: Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib für die Therapie von systemisch nicht vorbehandelten Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC und mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose. Ein Zusatznutzen ist für die Fragestellung 1 nicht belegt. Auch für die Fragestellung 2 ergibt sich keine Änderung im Vergleich zur Dossierbewertung A18-57.

Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Lenvatinib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A18-57 und des vorliegenden Addendums.

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: ▪ mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose	Sorafenib	Zusatznutzen nicht belegt ^c
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die noch keine systemische Therapie erhalten haben: ▪ mit Child-Pugh B	BSC ^d	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: In die relevante Studie wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen.

d: 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; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TACE: transarterielle Chemoembolisation; TAE: transarterielle Embolisation

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Eisai. Lenvatinib (Lenvima): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 18.09.2018 [Zugriff: 09.01.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/395/#dossier>.
2. Eisei. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 694: Lenvatinib (hepatozelluläres Karzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-57. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/395/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Eisai. A multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial to compare the efficacy and safety of lenvatinib (E7080) versus sorafenib in first-line treatment of subjects with unresectable hepatocellular carcinoma: study E7080-G000-304; Analysen zu unerwünschten Ereignissen [unveröffentlicht]. 2019.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lenvatinib (hepatozelluläres Karzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-57 [online]. 20.12.2018 [Zugriff: 04.01.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 694). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-57_Lenvatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven für die häufigen Nebenwirkungen

Endokrine Erkrankungen

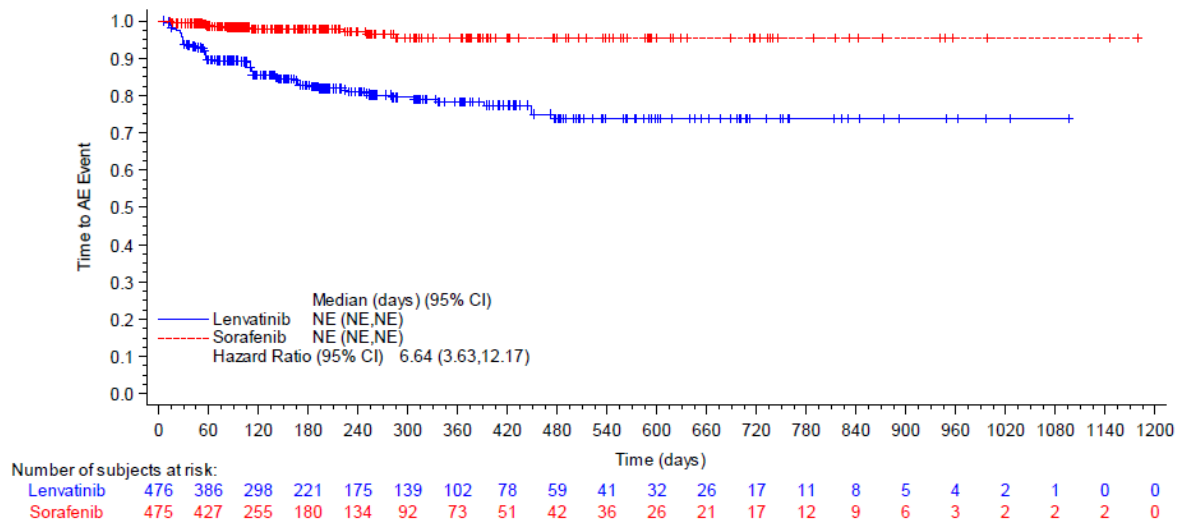


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC endokrine Erkrankungen (UE), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

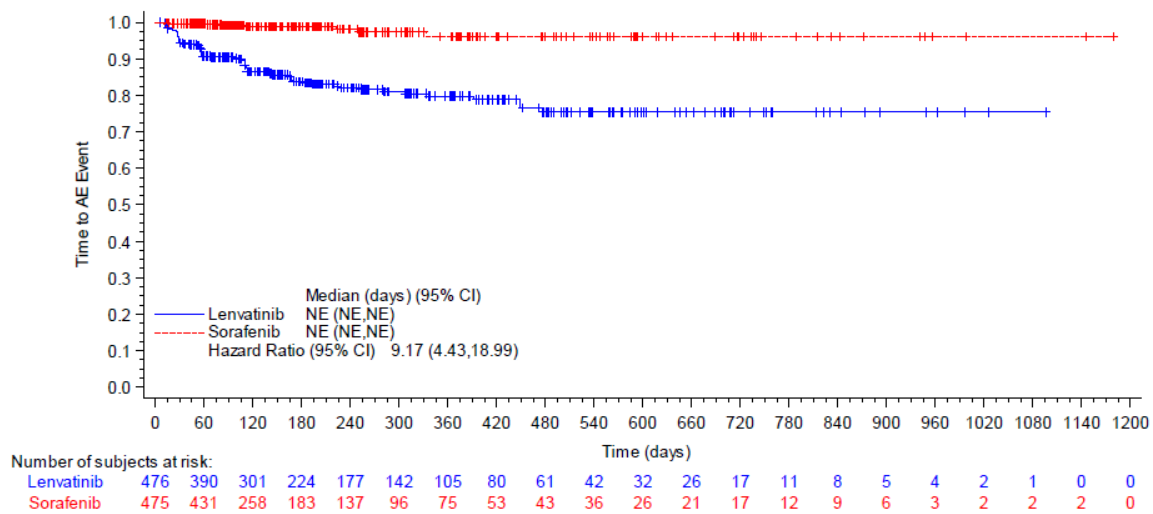


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose (UE), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

Erkrankungen des Nervensystems

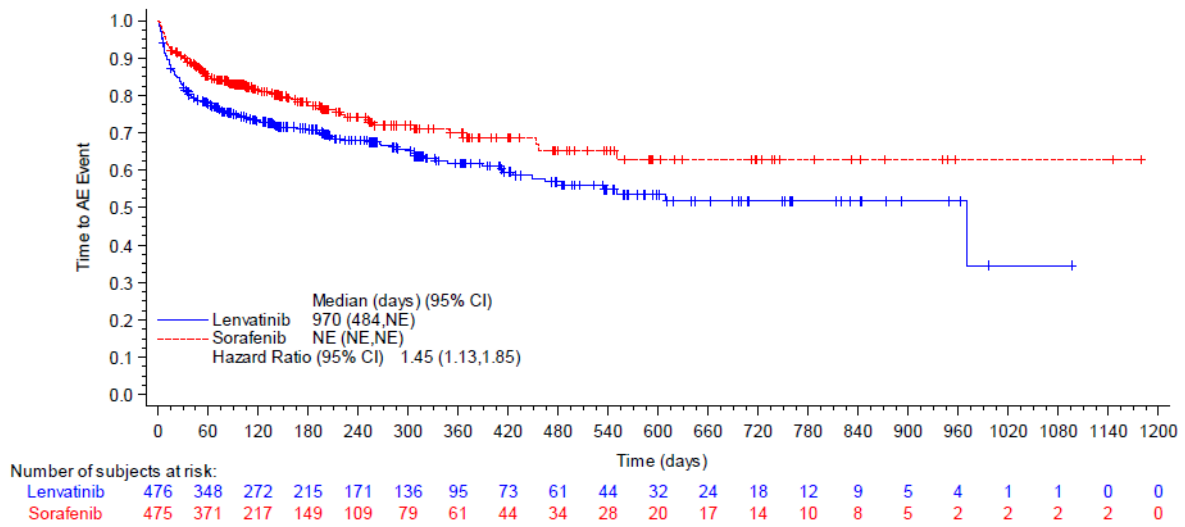


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Nervensystems (UE), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

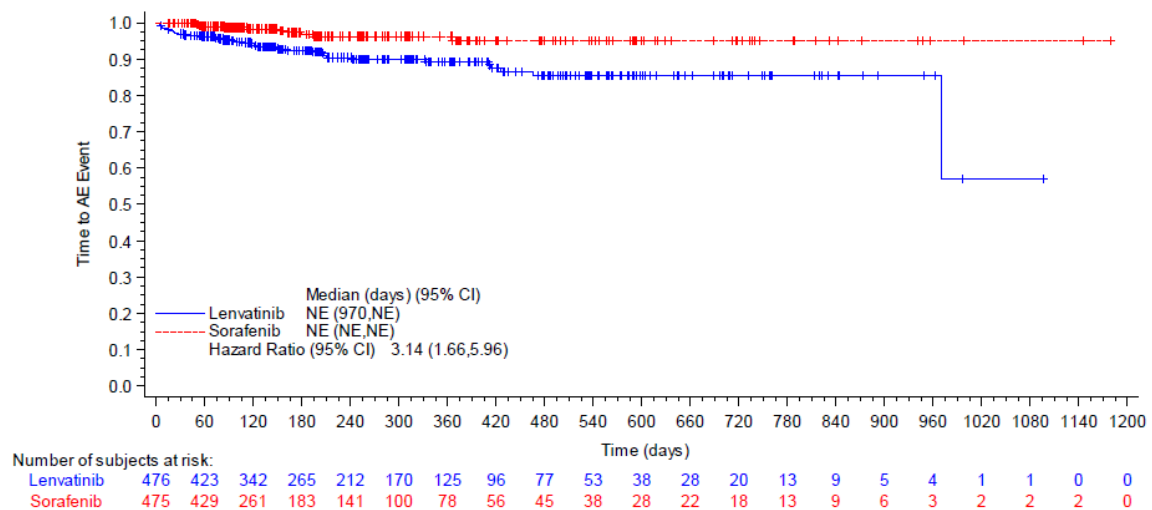


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Nervensystems (SUE), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

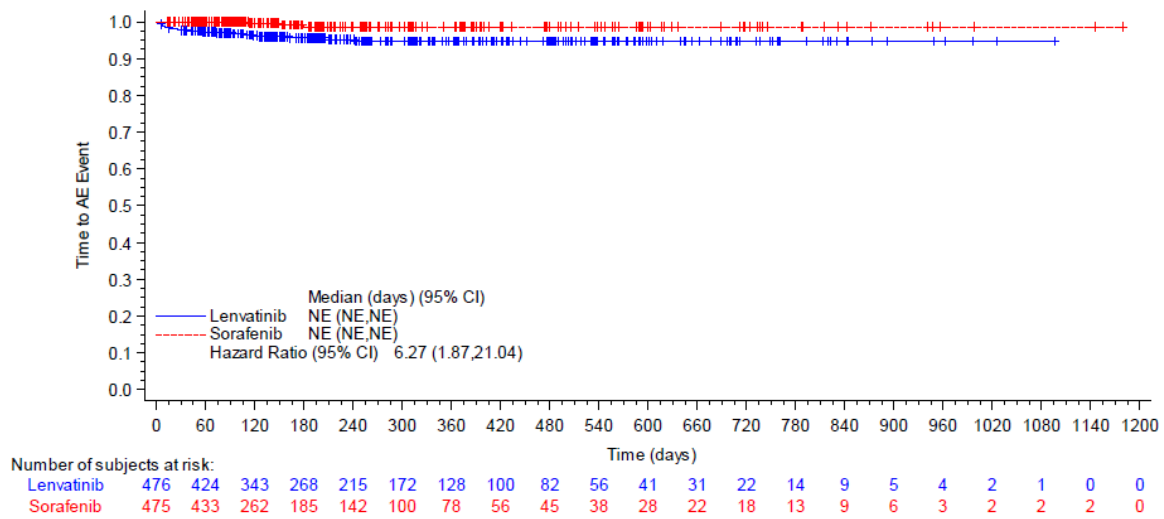


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den PT hepatische Enzephalopathie (SUE), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

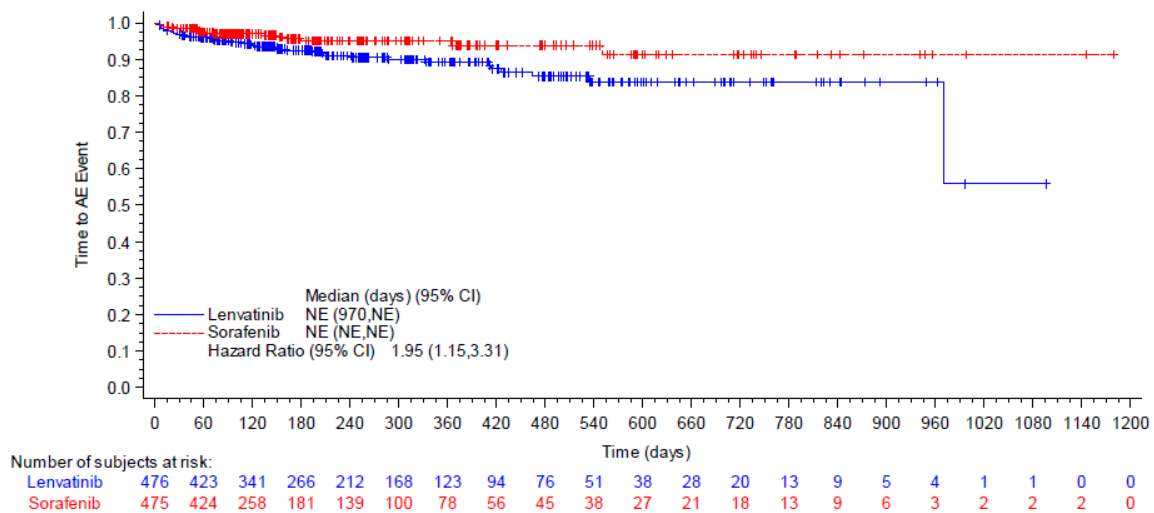


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Nervensystems (schwere UE mit CTCAE-Grad 3–4), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

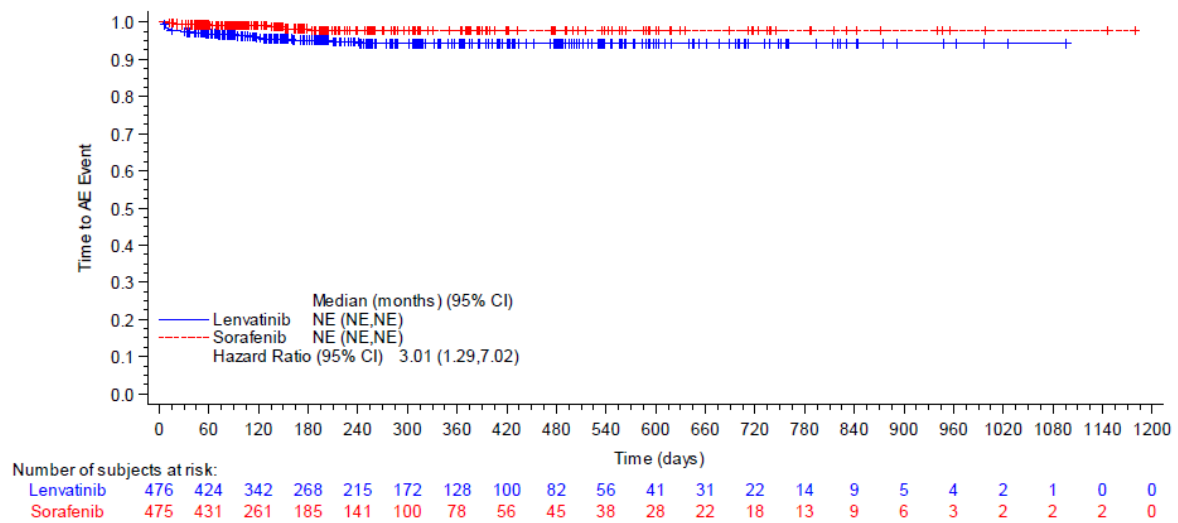


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den PT hepatische Enzephalopathie (schwere UE mit CTCAE-Grad 3–4), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

Untersuchungen

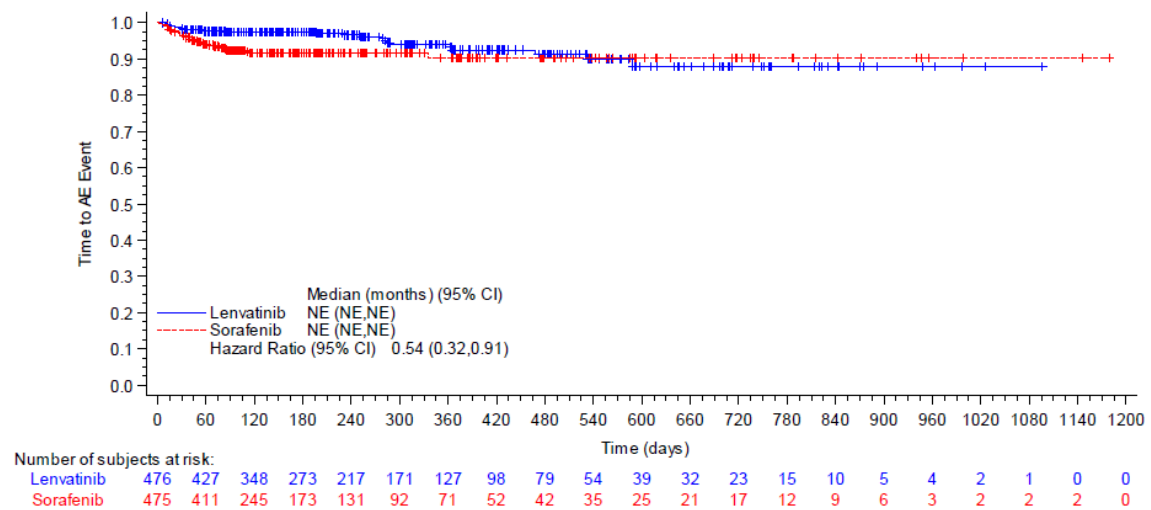


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Aspartataminotransferase erhöht (schwere UE mit CTCAE-Grad 3–4), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

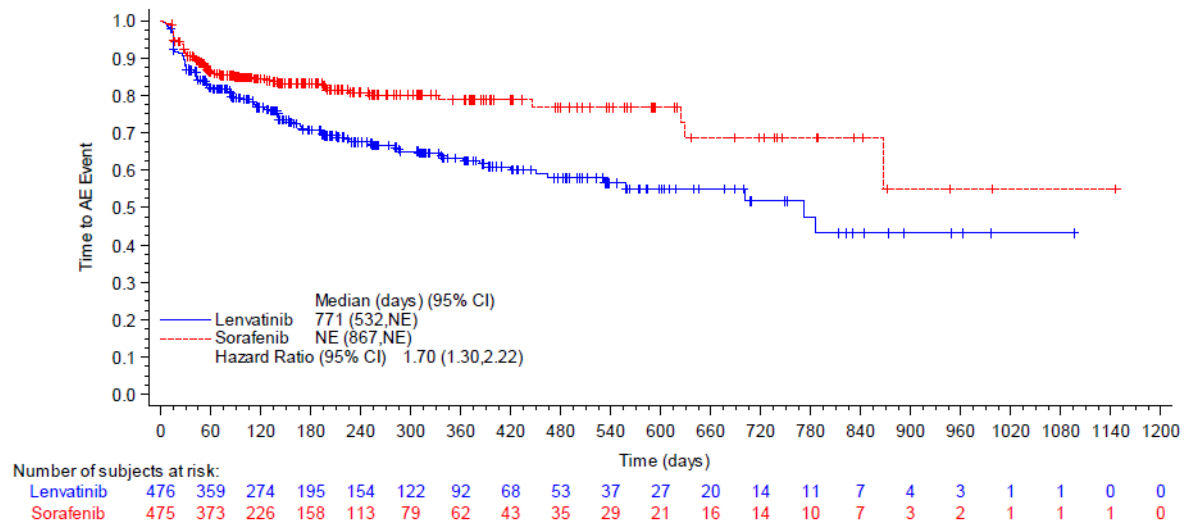


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (UE), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

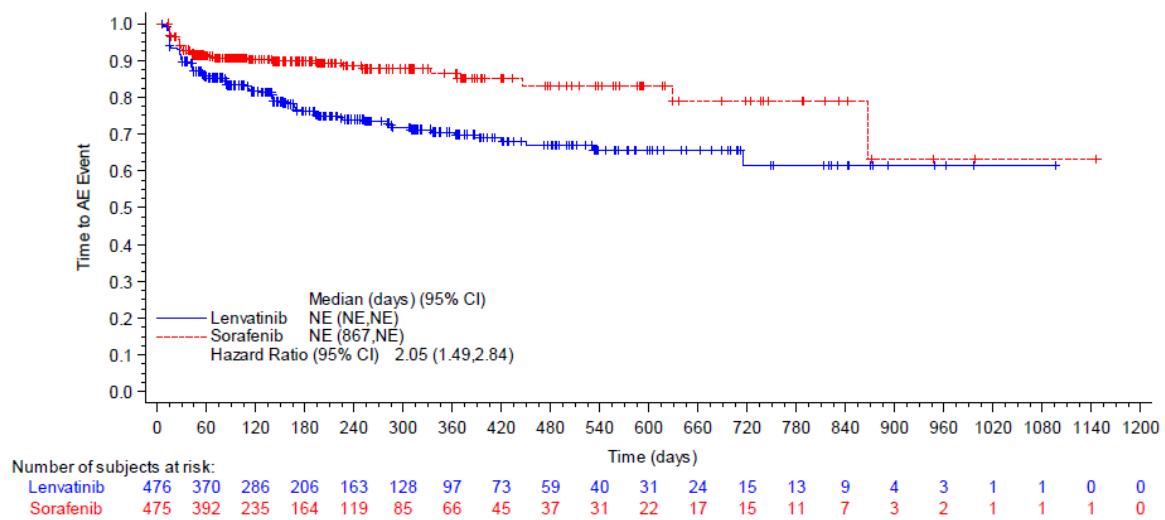


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Proteinurie (UE), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

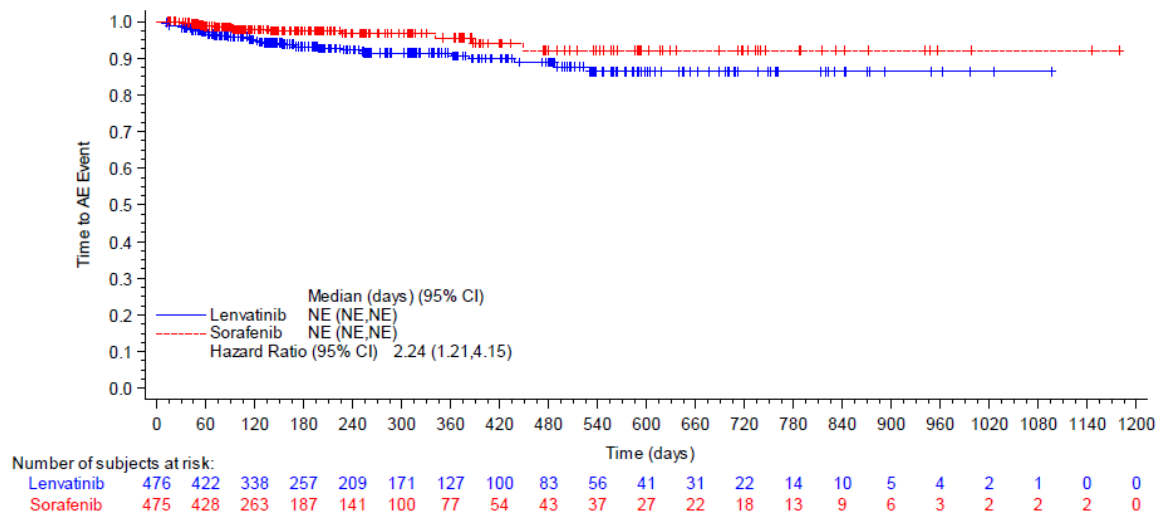


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (schwere UE mit CTCAE-Grad 3–4), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

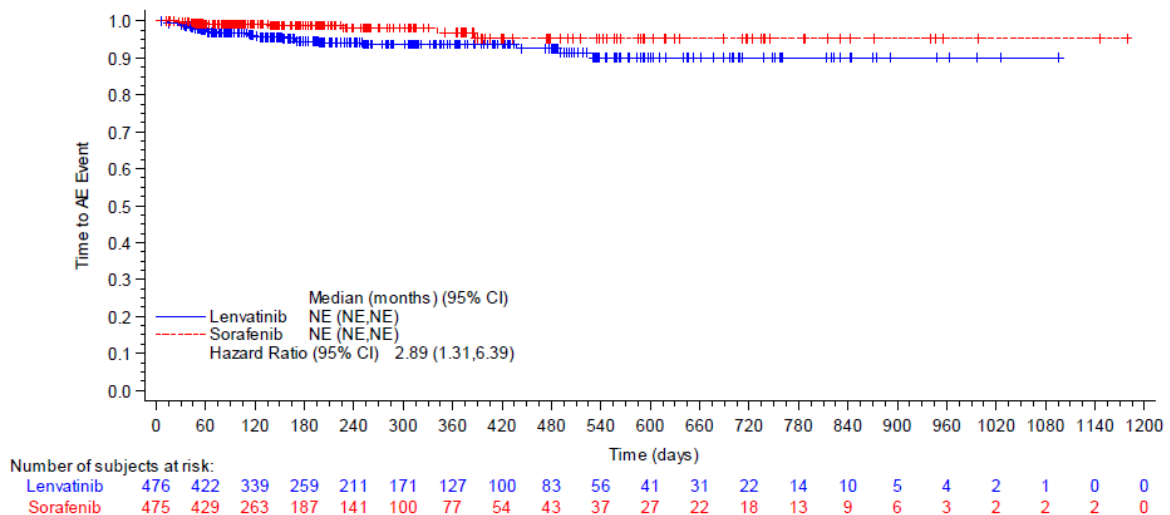


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Proteinurie (schwere UE mit CTCAE-Grad 3–4), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

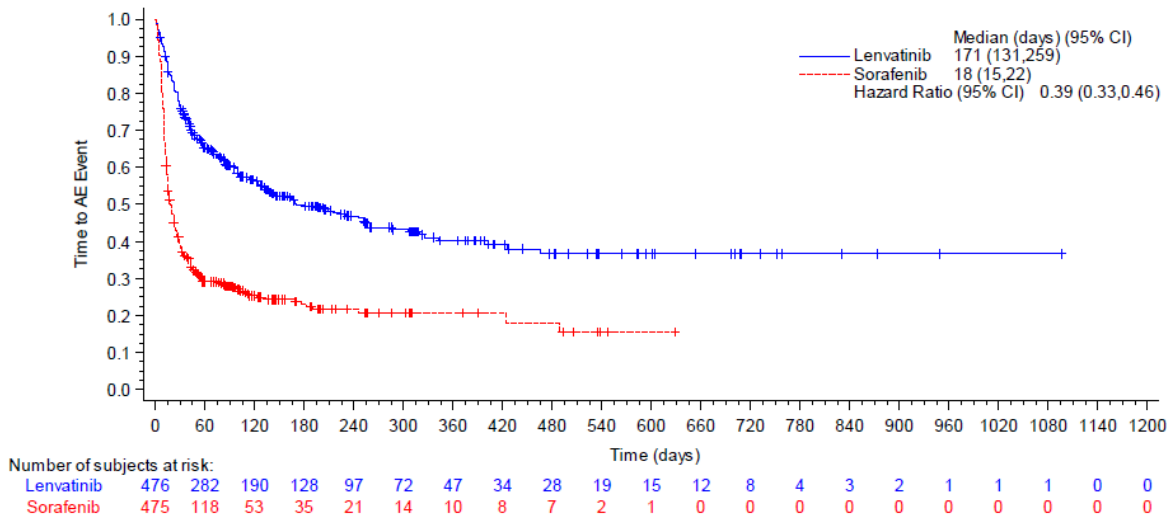


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

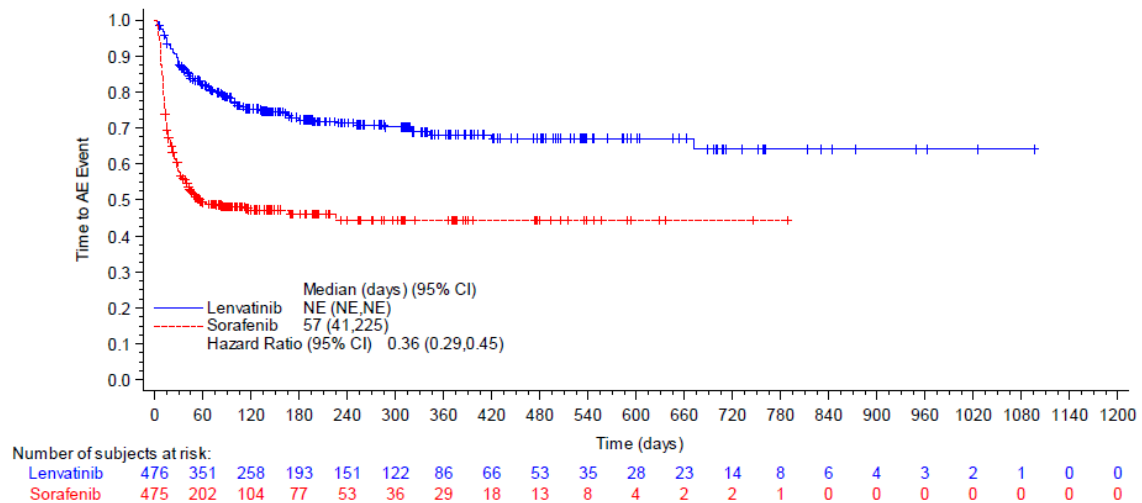


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hand-Fuß-Syndrom (UE), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

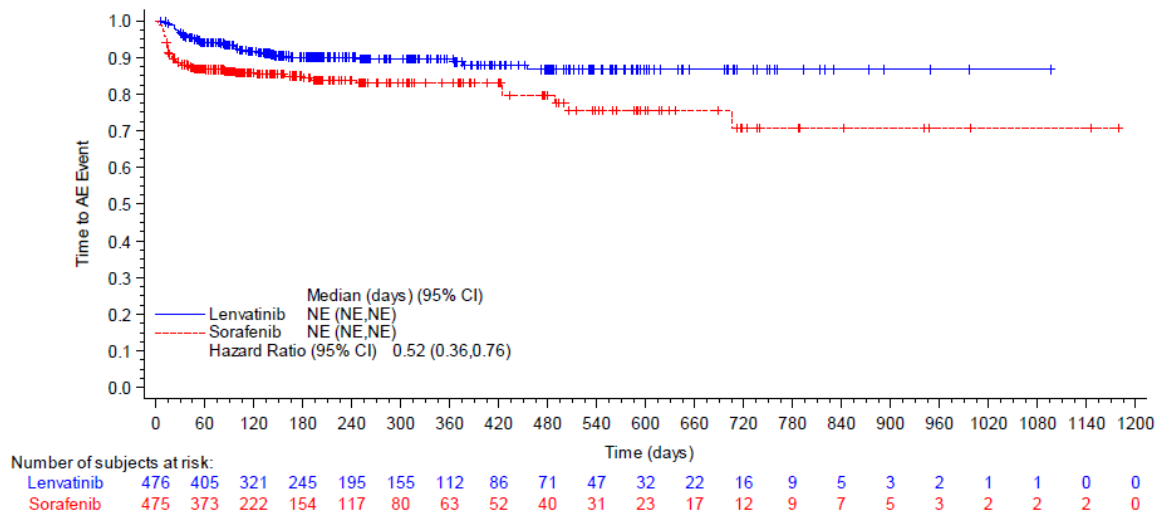


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag (UE), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

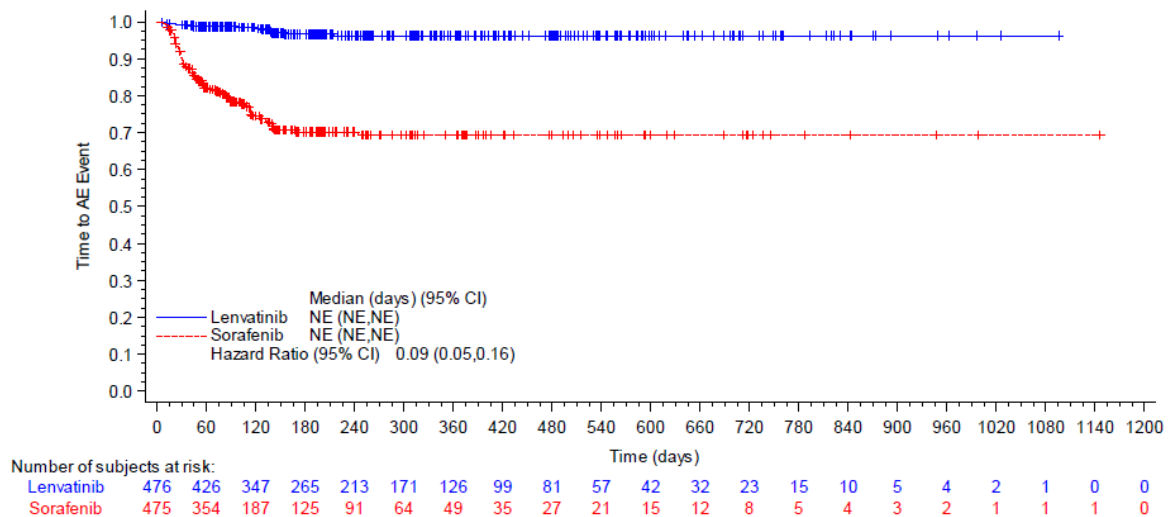


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Alopezie (UE), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

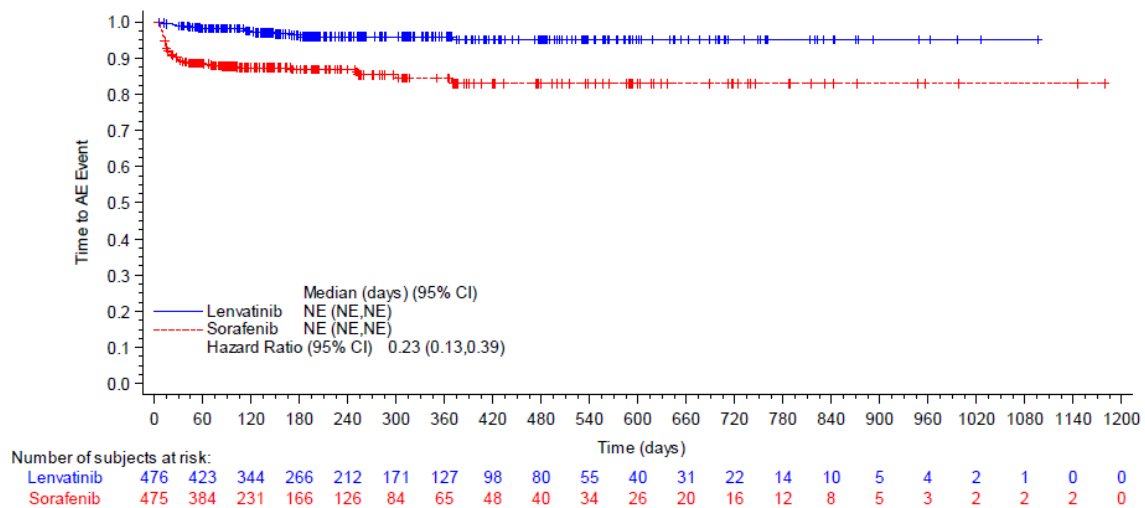


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (schwere UE mit CTCAE-Grad 3–4), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

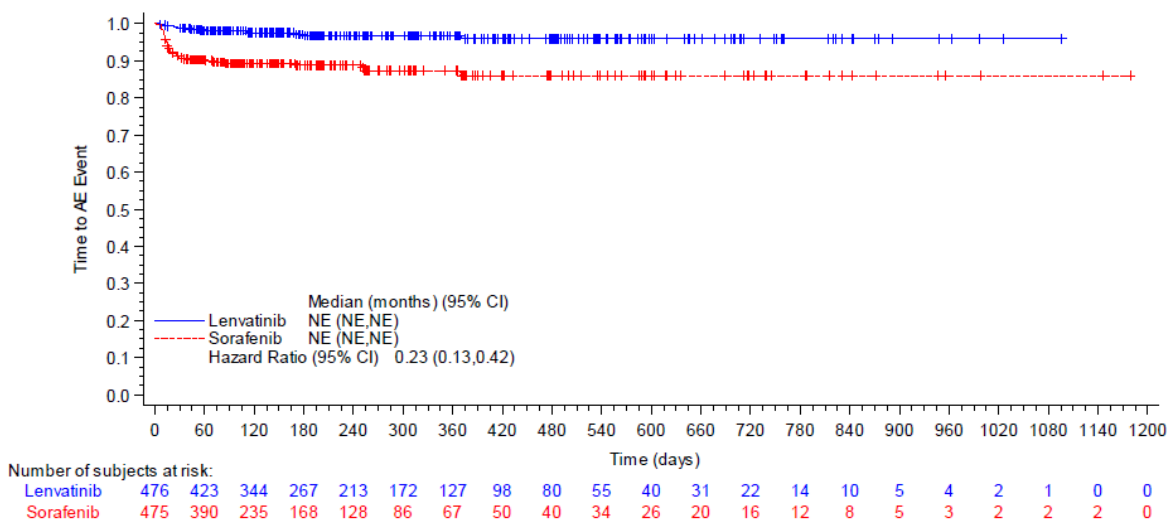


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hand-Fuß-Syndrom (schwere UE mit CTCAE-Grad 3–4), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

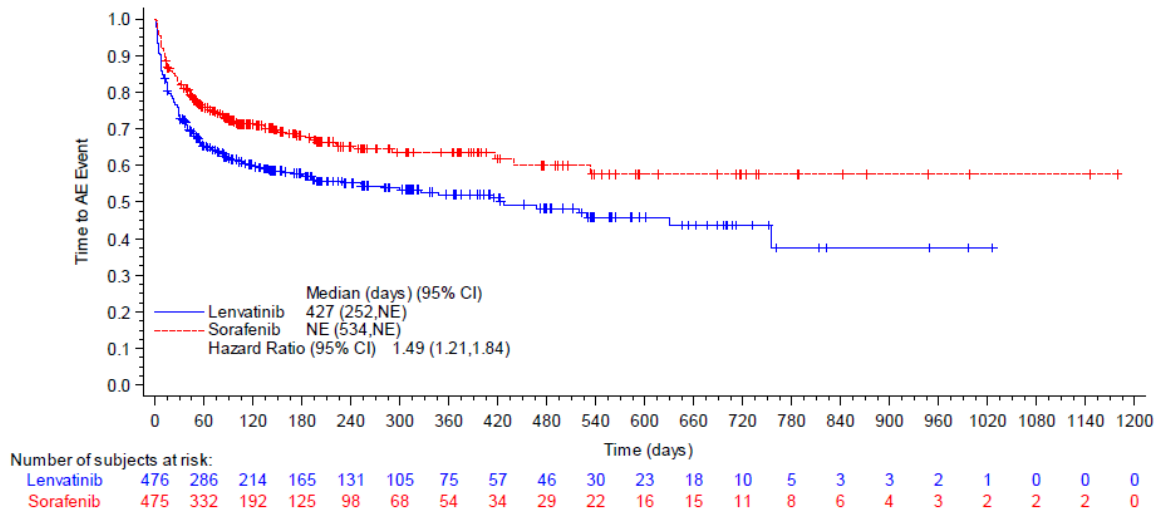


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UE), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

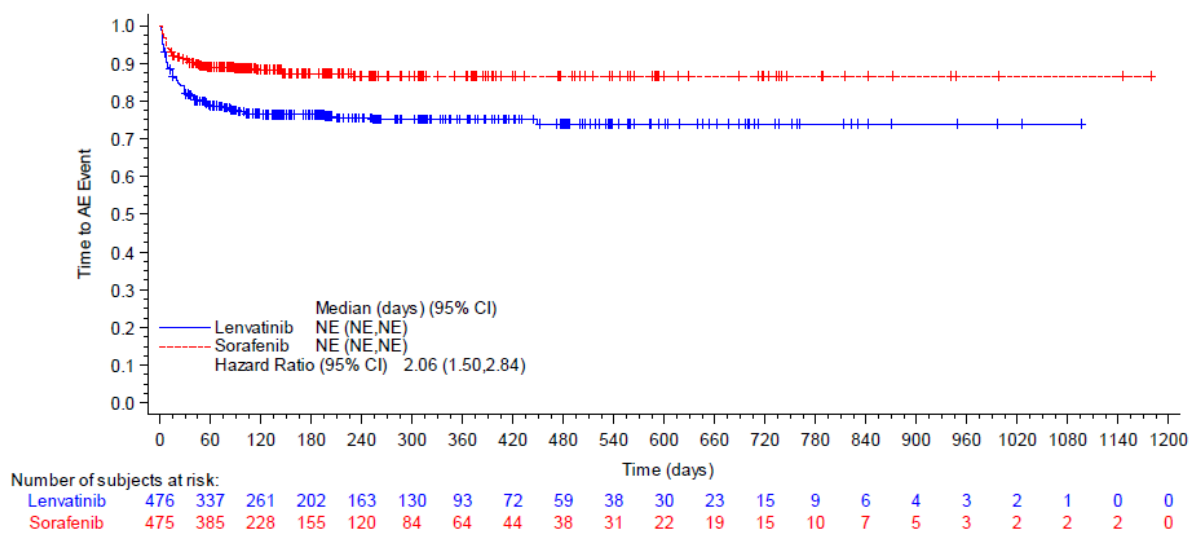


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dysphonie (UE), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

Gefäßerkrankungen

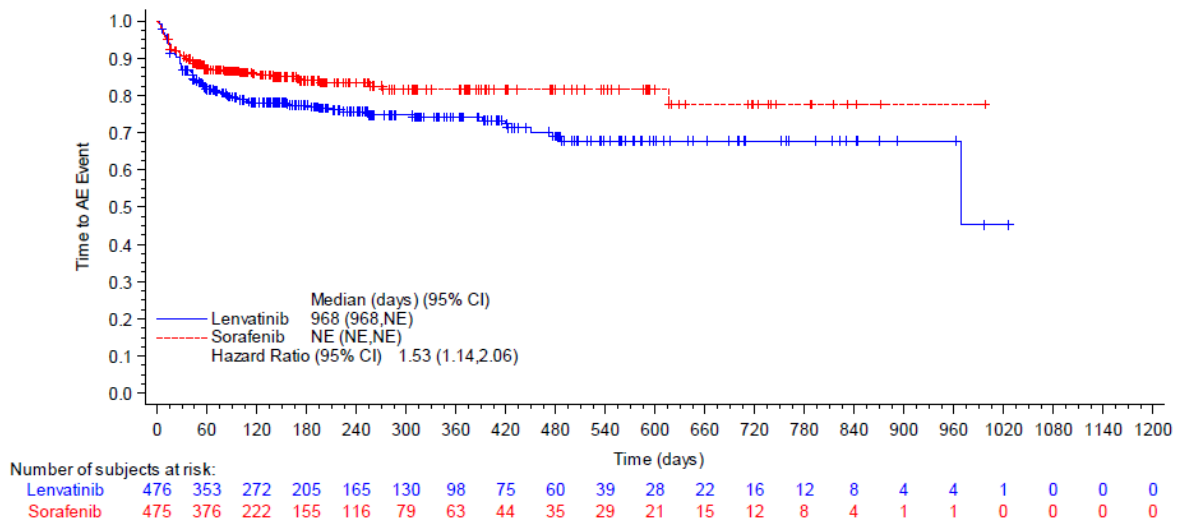


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Gefäßerkrankungen (schwere UE mit CTCAE-Grad 3–4), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

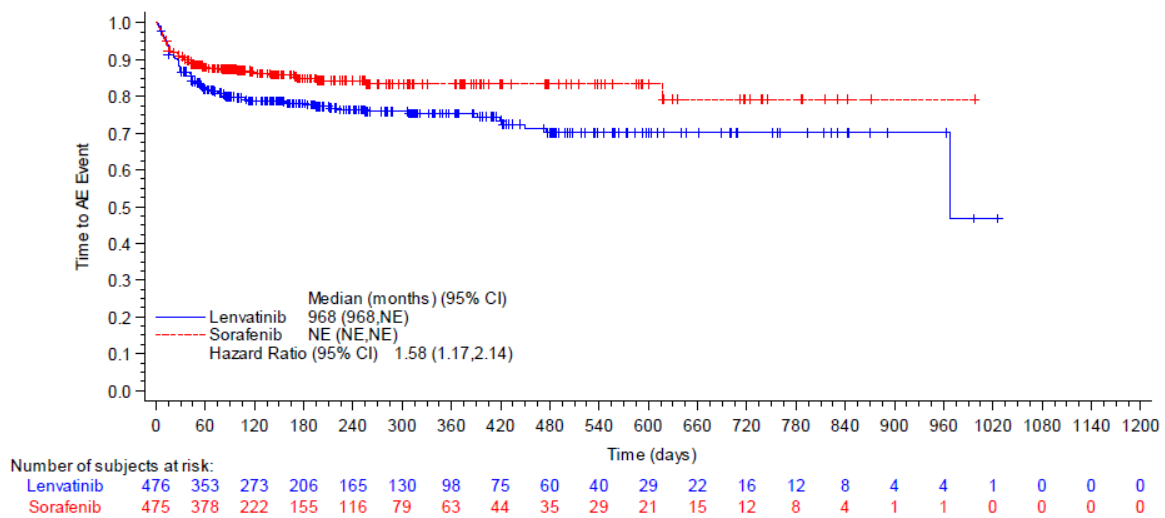


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypertonie (schwere UE mit CTCAE-Grad 3–4), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

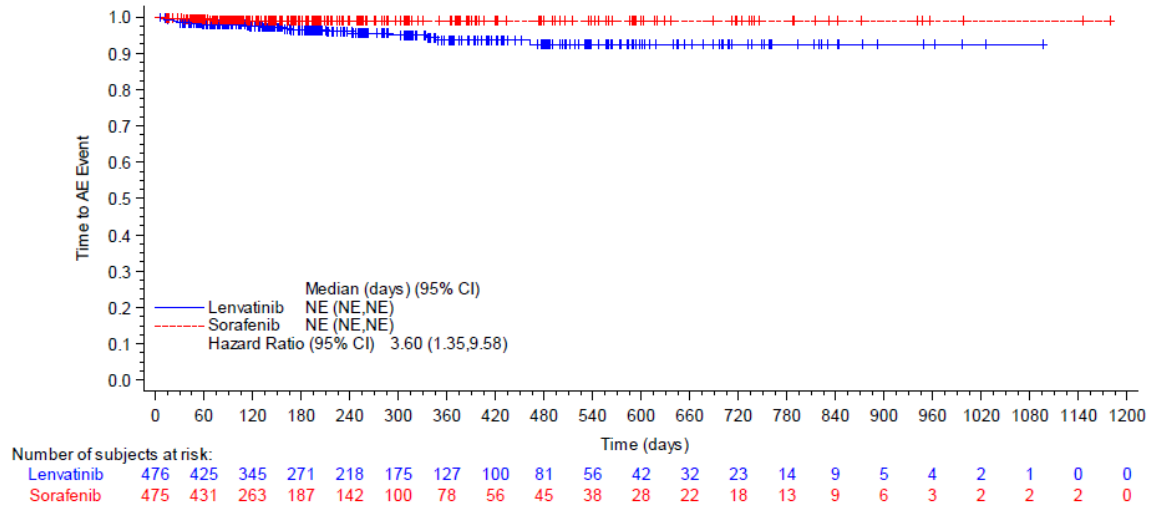


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

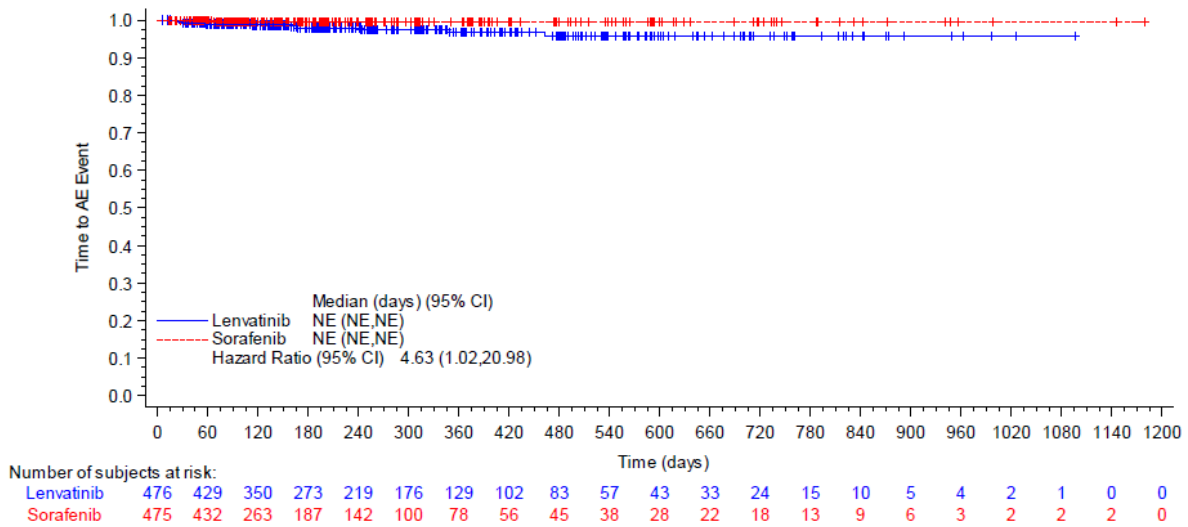


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Appetit vermindert (SUE), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

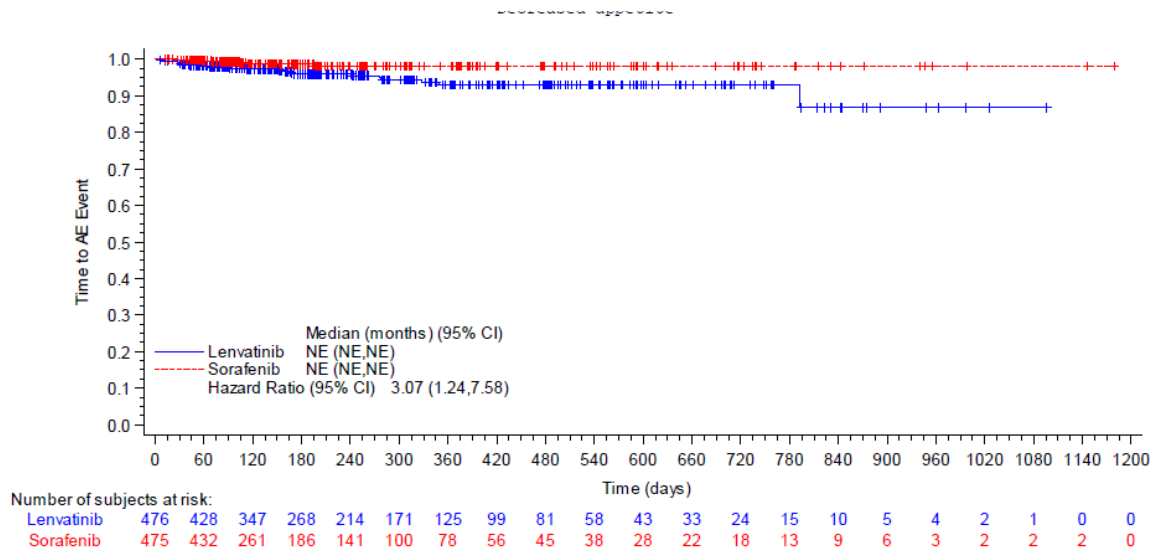


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Appetit vermindert (schwere UE mit CTCAE-Grad 3–4), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

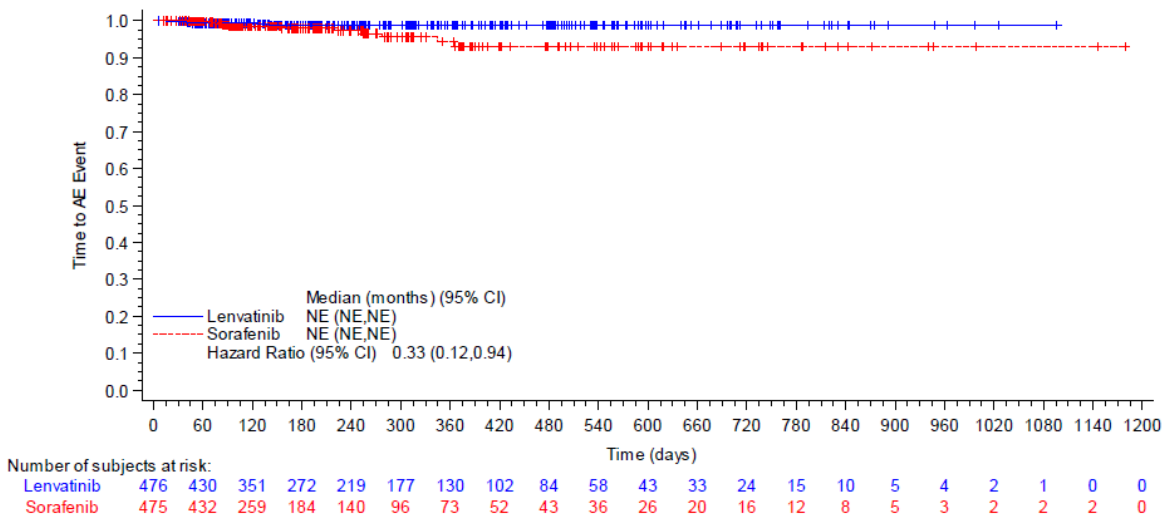


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypokalaemia (schwere UE mit CTCAE-Grad 3–4), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

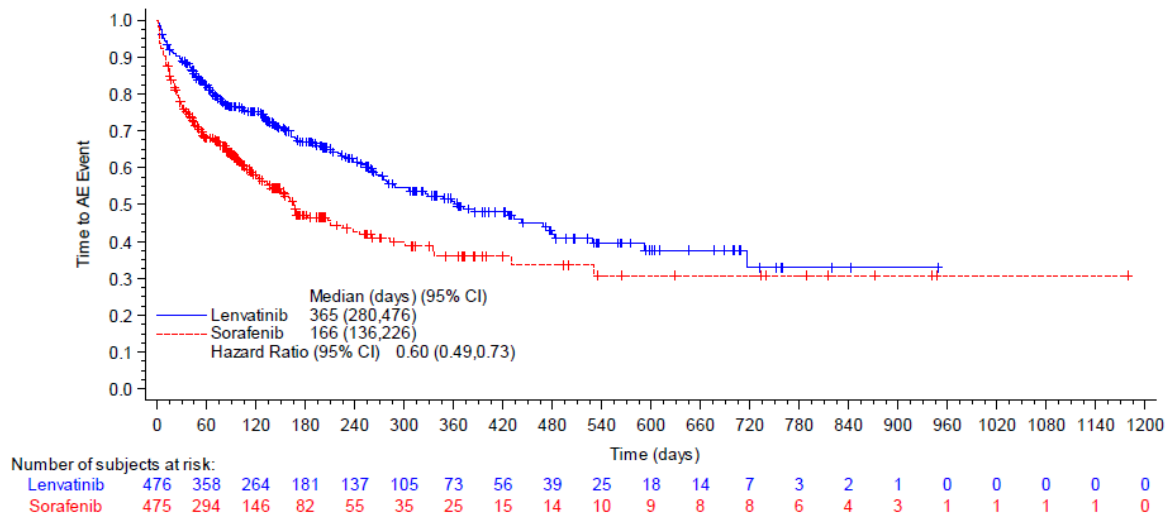


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Diarrhö (UE), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

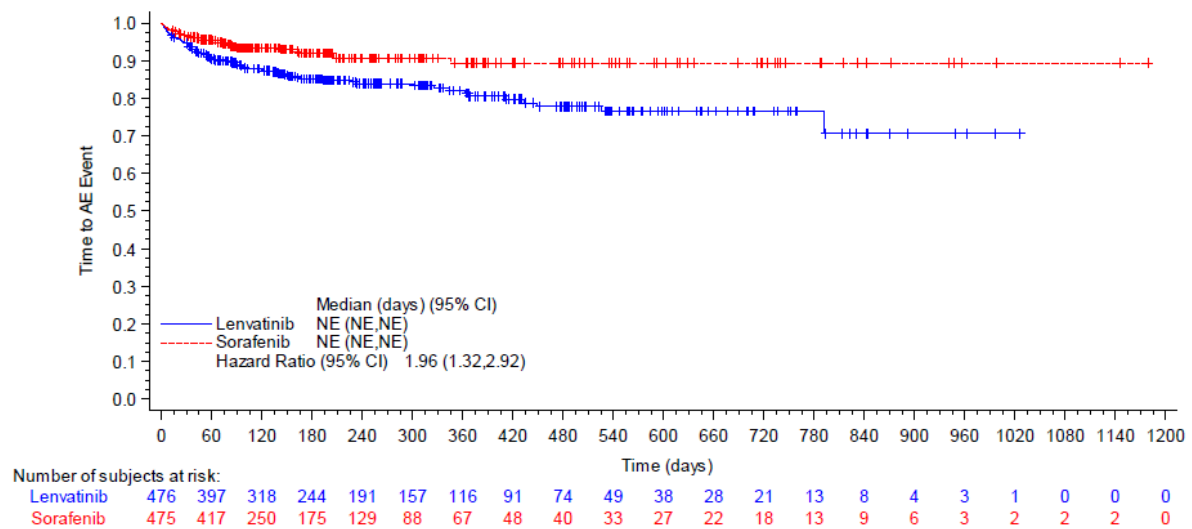


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Erbrechen (UE), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib