

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lenvatinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.12.2020 übermittelt.

Gemäß den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 16.03.2017 fand die Befristung ihren Grund darin, dass die vom pU vorgelegten Nachweise sowohl im Umfang als auch in der Aussagesicherheit als nicht ausreichend zur Beurteilung des Zusatznutzens von Lenvatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet wurden. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten auf der Grundlage vergleichender klinischer Studien Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten – Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen – gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhoben werden. Die Daten sollten mit einer adäquaten Fallzahldeckung eine hinreichend hohe statistische Power der Studie gewährleisten und Aussagen zur krankheitsspezifischen Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie sicherere Aussagen zu den Nebenwirkungen erlauben. Zudem wurde gewünscht, dass die Studienpopulation auch Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen umfasse und der deutschen Versorgungsrealität hinreichend entspreche, indem auch Patientinnen und Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) – Performance Status von 2 oder höher berücksichtigt würden.

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 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Lenvatinib + Everolimus

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ^b nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung	Cabozantinib oder Nivolumab
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b. Für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Operation und / oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) infrage kommt und die Behandlung palliativ erfolgt.	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor	

Der pU wählt aus den dargestellten Optionen Cabozantinib als Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

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

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber der Vergleichstherapie Cabozantinib wurde keine direkt vergleichende randomisierte klinische Studie (RCT) identifiziert. Der pU legt einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Everolimus mit der Studie E7080-G000-205 (im Folgenden Studie 205 genannt) auf der Seite von Lenvatinib und der Studie METEOR auf der Seite von Cabozantinib vor.

Studie 205 (Studie mit Lenvatinib + Everolimus)

Bei der Studie 205 handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Studie der Phase 1b/2 zur Zulassung von Lenvatinib + Everolimus. In die Phase-2-Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem oder metastasiertem, vorwiegend klarzelligem, Nierenzellkarzinom eingeschlossen. Die Erkrankung der Patientinnen und Patienten sollte innerhalb von 9 Monaten nach der vorangegangenen Behandlung fortgeschritten sein. Darüber hinaus sollten die Patientinnen und Patienten eine Krankheitsprogression nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung der inoperablen fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung gehabt haben. Diese gegen VEGF gerichtete Therapie musste nicht die letzte Therapie vor Studieneinschluss sein. Die Patientinnen und Patienten mussten sich in einem guten Allgemeinzustand befinden (Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status [ECOG-PS] 0 oder 1). Da keine Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS > 1 eingeschlossen wurden, bleibt unklar, ob die Ergebnisse der Studie für diese Patientengruppe Gültigkeit haben. Da in die Studie lediglich 1 Patientin oder 1 Patient mit einem nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom eingeschlossen wurde, kann für diese Patientengruppe keine Aussage abgeleitet werden.

Insgesamt wurden 153 Patientinnen und Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1:1 den Behandlungsarmen Lenvatinib + Everolimus (N = 51), Lenvatinib (N = 52) oder Everolimus (N = 50) zugeteilt. Relevant für die vorliegende Nutzenbewertung sind der Studienarm mit der Kombination Lenvatinib + Everolimus und der Studienarm mit Everolimus in Monotherapie.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten im Lenvatinib + Everolimus-Arm und im Everolimus-Arm entsprach jeweils der Beschreibung in der 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 Krankheits-

progression) konnten die Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen mit Folgetherapien behandelt werden.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS), relevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben und Nebenwirkungen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie 205 nicht erhoben.

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 präzisere Daten mit höherer Aussagekraft zu erhalten.

METEOR (Studie mit Cabozantinib)

Bei der Studie METEOR handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Cabozantinib und Everolimus. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem, metastasierendem und klarzelligem Nierenzellkarzinom eingeschlossen, die mindestens eine gegen VEGF gerichtete Vortherapie erhalten hatten. Die gegen VEGF gerichtete Vortherapie musste mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) erfolgt sein, eine Vortherapie mit einem monoklonalen Antikörper (z. B. Bevacizumab) als einzige vorausgehende Therapie war nicht ausreichend für den Studieneinschluss.

Bei den Patientinnen und Patienten musste eine radiologisch dokumentierte Tumorprogression während oder 6 Monate nach der letzten gegen VEGF gerichteten Vorbehandlung aufgetreten sein. Die Patientinnen und Patienten mussten sich zudem in einem guten Allgemeinzustand (entsprechend einem Karnofsky-Index von ≥ 70 %) befinden. Da keine Patientinnen und Patienten mit einem Karnofsky-Index von < 70 % (entsprechend einem ECOG-PS > 1) eingeschlossen wurden, bleibt unklar, ob die Ergebnisse der Studie für diese Patientengruppe Gültigkeit haben.

Da in die Studie keine Patientinnen und Patienten mit einem nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom eingeschlossen waren, kann für diese Patientengruppe keine Aussage abgeleitet werden. Dies gilt auch für Patienten, die in der Vortherapie ausschließlich mit der gegen VEGF gerichteten Therapie Bevacizumab behandelt worden waren.

Insgesamt wurden 658 Patienten – im Verhältnis 1:1 randomisiert – einer Behandlung mit Cabozantinib (N = 330) oder Everolimus (N = 328) zugeteilt.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten im Cabozantinib-Arm und im Everolimus-Arm entsprach jeweils der Beschreibung in der Fachinformation. Die Behandlung wurde in beiden Studienarmen fortgeführt, solange ein klinischer Nutzen bestand und die Therapie vertragen wurde, auch nach einem Progress der Erkrankung konnte die Behandlung fortgeführt werden. Bezüglich der Folgetherapien gab es keine Einschränkungen.

Primärer Endpunkt der Studie war das PFS, relevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität und Nebenwirkungen.

Zur Studie METEOR lagen 3 Datenschnitte vor. Relevant für die Nutzenbewertung ist der 3. Datenschnitt zum 02.10.2016. Hierbei handelt es sich um den Zeitpunkt der präspezifizierten finalen Analyse des Gesamtüberlebens nach mindestens 408 Ereignissen.

Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Die Prüfung der Ähnlichkeit der Studien 205 und METEOR zeigt eine Reihe Unklarheiten bzw. Unsicherheiten hinsichtlich der Ähnlichkeit der für den indirekten Vergleich vorgelegten Studien. Dazu zählen u. a. der Unterschied im Anteil in Europa eingeschlossener Patientinnen und Patienten, unterschiedliche Vorgaben zur Dauer der Behandlung, sowie Unterschiede in der Vorbehandlung. Diese führen in der Gesamtschau jedoch nicht dazu, dass die Ähnlichkeit der Studien grundsätzlich infrage gestellt wird.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Auch das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse aller weiteren, in beiden Studien des indirekten Vergleiches erhobenen, Endpunkte sind jedoch potenziell hoch verzerrt. Dies bedeutet, dass für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt ist. Daher wird für diese Endpunkte kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Auf beiden Seiten des vorliegenden adjustierten indirekten Vergleichs liegt jeweils 1 RCT vor. Somit entfällt die Überprüfung der Homogenitätsannahme. Da keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Lenvatinib + Everolimus gegenüber Cabozantinib vorliegt, kann die Konsistenzannahme nicht geprüft werden. Daher haben die adjustierten indirekten Vergleiche maximal eine geringe Ergebnissicherheit. Somit können auf Basis der verfügbaren Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Cabozantinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten für einen indirekten Vergleich vor, da dieser Endpunkt in den Studien 205 und METEOR nicht erhoben wurde. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Cabozantinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in beiden Studien wird für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs kein indirekter Vergleich berechnet.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Cabozantinib, 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 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Everolimus weder positive noch negative Effekte von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Cabozantinib.

Dabei ist jedoch zu beachten, dass allein für den Endpunkt Gesamtüberleben verwertbare Ergebnisse mit ausreichender Ergebnissicherheit für einen indirekten Vergleich vorliegen. Für diesen Endpunkt ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib + Everolimus, da sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt. Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden auf mindestens einer Seite des indirekten Vergleichs nicht erhoben. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor, da die die Ergebnissicherheit für einen indirekten Vergleich nicht ausreichend ist.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung keinen

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Cabozantinib.

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 Patientinnen und Patienten ^b mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	Cabozantinib oder Nivolumab	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b. In die Studien 205 und METEOR wurden (bis auf 1 Patientin oder Patient in der Studie 205) nur Patientinnen und Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 oder nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom übertragen werden können

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; 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.