

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 08.12.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab (im Folgenden Lenvatinib + Pembrolizumab) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Lenvatinib + Pembrolizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)	Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

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. Der G-BA weist darauf hin, dass sich die beiden Risikogruppen (intermediäres und ungünstiges Risikoprofil) bezüglich ihrer Prognose unterscheiden und somit eine heterogene Patientenpopulation vorliegt. Vor diesem Hintergrund sollen im Dossier Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil und ungünstigem Risikoprofil vorgelegt werden.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Zwar benennt er auch die vom G-BA benannten Optionen und wählt für beide Fragestellungen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (im Folgenden Pembrolizumab + Axitinib) als zweckmäßige Vergleichstherapie aus. Abweichend von der Festlegung des G-BA gibt er jedoch

Nivolumab + Ipilimumab, Pazopanib, Pembrolizumab + Axitinib sowie Sunitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie für Lenvatinib + Pembrolizumab in der vorliegenden Indikation unabhängig vom Risikoprofil an. Insbesondere Sunitinib nehme aus Sicht des pU einen besonderen Stellenwert als zweckmäßige Vergleichstherapie ein. Diese Abweichung ist nicht sachgerecht. Der pU führt keine Quellen an, die seine Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA adäquat begründen. Zu Sunitinib ist darüber hinaus anzumerken, dass die vom G-BA benannten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib gezeigt haben. Dies spiegelt sich auch in der deutschen S3-Leitlinie wieder, die Sunitinib nur dann empfiehlt, wenn eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann. Die Abweichung des pU bleibt jedoch ohne Konsequenz, da er den von ihm vorgelegten Vergleich gegenüber Sunitinib nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens bzw. eines höheren oder geringeren Schadens heranzieht. Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA getrennt nach Fragestellung durchgeführt.

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

Studienpool und Studiendesign

Es wurde keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Lenvatinib + Pembrolizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Der pU legt einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Sunitinib mit der Studie CLEAR auf der Seite von Lenvatinib + Pembrolizumab und der Studie KEYNOTE 426 auf der Seite Pembrolizumab + Axitinib vor.

Studie CLEAR

Die Studie CLEAR ist eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Lenvatinib + Pembrolizumab sowie Lenvatinib + Everolimus mit Sunitinib. In die Studie wurden Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Komponente eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten durften keine vorangegangene systemische Therapie erhalten haben. Patientinnen und Patienten mit einem Nierenzellkarzinom ohne klarzellige Komponente, mit einem Karnofsky-Performance-Status (KPS) < 70 % oder mit aktiven Hirnmetastasen waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 1069 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 der Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus (N = 357) oder Lenvatinib + Pembrolizumab (N = 355) oder Sunitinib (N = 357) zufällig zugeteilt. Der Behandlungsarm Lenvatinib + Everolimus ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Relevante Teilpopulationen der Studie CLEAR

Für die Fragestellung 1 ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Lenvatinib + Pembrolizumab-Arm und im Sunitinib-Arm mit günstigem Risikoprofil gemäß International-Metastatic-Renal-Cell-Carcinoma-Database-Consortium (IMDC)-Score 0 der Studie CLEAR relevant. 110 Patientinnen und Patienten im Lenvatinib + Pembrolizumab-Arm und 124 Patientinnen und Patienten im Sunitinib-Arm wiesen zu Studienbeginn ein günstiges Risikoprofil gemäß IMDC-Score auf.

Für die Fragestellung 2 ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Lenvatinib + Pembrolizumab-Arm und im Sunitinib-Arm mit intermediärem (IMDC-Score 1 bis 2) oder ungünstigem (IMDC-Score ≥ 3) Risikoprofil der Studie CLEAR relevant. 243 Patientinnen und Patienten im Lenvatinib + Pembrolizumab-Arm und 229 Patientinnen und Patienten im Sunitinib-Arm wiesen zu Studienbeginn ein intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil gemäß IMDC-Score auf.

Studie KEYNOTE 426

Die Studie KEYNOTE 426 ist eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Pembrolizumab + Axitinib mit Sunitinib. In die Studie wurden Erwachsene mit fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom (Stadium IV gemäß der American-Joint-Committee-on-Cancer [AJCC]-Klassifikation) eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten durften keine vorangegangene systemische Therapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben, eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie musste mehr als 12 Monate vor Studienbeginn zurückliegen. Die Patientinnen und Patienten sollten sich in einem guten Allgemeinzustand (KPS ≥ 70 %) befinden. Patientinnen und Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom, mit einem KPS < 70 % oder mit aktiven Hirnmetastasen waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 861 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab + Axitinib (N = 432) oder Sunitinib (N = 429) zufällig zugeteilt.

Primäre Endpunkte der Studie sind das Gesamtüberleben und PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Relevante Teilpopulationen der Studie KEYNOTE 426

Für die Fragestellung 1 ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) der Studie KEYNOTE 426 relevant. Dies sind 138 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab + Axitinib-Arm und 131 Patientinnen und Patienten im Sunitinib-Arm.

Für Fragestellung 2 ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit intermediärem (IMDC 1 bis 2) oder ungünstigen Risikoprofil (IMDC ≥ 3) der Studie KEYNOTE 426 relevant.

Dies sind 294 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab + Axitinib-Arm und 298 Patientinnen und Patienten im Sunitinib-Arm.

Datenschnitte

Die Studie CLEAR ist noch laufend. Bisher wurden insgesamt 4 Datenschnitte durchgeführt. Der pU legt zu der Studie CLEAR in Modul 4 B jedoch hauptsächlich Auswertungen zum 3. Datenschnitt vor.

Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Grundsätzlich sind gemäß Dossiervorlage für alle für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitte vollständige Auswertungen für alle erhobenen patientenrelevanten Endpunkte durchzuführen und vorzulegen. Auf die Darstellung der Ergebnisse eines Datenschnitts kann nur verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist.

Die Studie KEYNOTE 426 ist noch laufend. Der pU legt in Modul 4 B Auswertungen zum 2. und 3. Datenschnitt vor. Er greift diesbezüglich auf die veröffentlichten Daten aus den bereits in der vorliegenden Indikation erfolgten Nutzenbewertungsverfahren zu Pembrolizumab aus 2019 und zu Cabozantinib aus 2021 sowie der Publikation Powles 2020 zurück.

Ähnlichkeit der relevanten Teilpopulationen der Studien CLEAR und KEYNOTE 426 aufgrund limitierter Angaben nicht beurteilbar

Die Ähnlichkeitsprüfung sollte anhand der relevanten Teilpopulationen durchgeführt werden. Es liegen jedoch weder für die für Fragestellung 1 relevante Teilpopulation (günstiges Risikoprofil) noch für die für Fragestellung 2 relevante Teilpopulation (intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil) Daten zu den Patientencharakteristika, den Behandlungs- und Beobachtungsdauern, sowie zu erhaltenen Vor- und Folgetherapien vor. Es lässt sich daher nicht mit ausreichender Sicherheit ableiten, dass die Teilpopulationen für den indirekten Vergleich hinreichend ähnlich sind.

Unabhängig davon ließen sich, weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 2, aus dem indirekten Vergleich zwischen den beiden Studien CLEAR und KEYNOTE 426 für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen Aussagen zum Zusatznutzen treffen. So wäre, selbst bei Annahme einer hinreichenden Ähnlichkeit der relevanten Teilpopulationen zwischen den beiden Studien CLEAR und KEYNOTE 426, lediglich der Endpunkt Gesamtüberleben auswertbar. Betrachtet man die vom pU in Modul 4 B vorgelegten Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben, so ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Lenvatinib + Pembrolizumab und Pembrolizumab + Axitinib für die relevante Teilpopulation der Fragestellung 1 (günstiges Risikoprofil) oder die relevante Teilpopulation der Fragestellung 2 (intermediäres und ungünstiges Risikoprofil).

Ergebnisse

Für die Bewertung von Lenvatinib + Pembrolizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (Fragestellung 1) sowie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (Fragestellung 2) liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib + Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientinnen und Patienten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)	Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 	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. Der G-BA weist darauf hin, dass sich die beiden Risikogruppen (intermediäres und ungünstiges Risikoprofil) bezüglich ihrer Prognose unterscheiden und somit eine heterogene Patientenpopulation vorliegt. Vor diesem Hintergrund sollen im Dossier Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil und ungünstigem Risikoprofil vorgelegt werden.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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