



**Zusammenfassende Dokumentation**

**über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Lenvatinib**

Vom 16. März 2017

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	15
4. Verfahrensablauf .....	16
5. Beschluss .....	18
6. Anhang .....	25
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	25
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>29</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	29
2. Bewertungsentscheidung .....	29
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	29
2.2 Nutzenbewertung .....	29
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	29
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	29
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	29
2.2.4 Therapiekosten .....	29
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>30</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	31
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	35
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	36
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	36
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	37

5.1	Stellungnahme der Eisai GmbH .....	37
5.2	Stellungnahme des vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	86
5.3	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	93
5.4	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA .....	100
5.5	Stellungnahme der Ipsen Pharma GmbH.....	106
5.6	Stellungnahme der DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie.....	111
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>130</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	130
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	146

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Lenvatinib hat am 28.05.2015 die Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat, erhalten und das Arzneimittel mit dem Handelsnamen Lenvima® wurde am 01.07.2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Für diesen Wirkstoff wurde zudem am 25.08.2016 eine Zulassung in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom nach einer gegen VEGF (engl. vascular endothelial growth factor) gerichteten Therapie erteilt und das Arzneimittel mit diesem Anwendungsgebiet (Handelsname: Kisplyx®) am 01.10.2016 in den Verkehr gebracht.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA fristgerecht zum 29.09.2016 das Dossier zur Nutzenbewertung von Lenvatinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2017 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Auf Basis der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 der VerFO hat der G-BA am 20. Dezember 2016 die ursprünglich für die Nutzenbewertung von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie Everolimus wie folgt geändert: Nivolumab oder Everolimus.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerFO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Lenvatinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lenvatinib (Kisplyx®) gemäß Fachinformation

Kisplyx ist indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung.

### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus, indiziert zur Behandlung von Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom nach einer gegen VEGF (engl. vascular endothelial growth factor) gerichteten Therapie, ist:

#### **Nivolumab oder Everolimus**

#### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Neben Lenvatinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen (zum Teil mit zulassungsspezifischen Einschränkungen): Aldesleukin, Interferon alpha-2a, Axitinib, Cabozantinib, Everolimus, Nivolumab, Pazopanib, Sorafenib und Sunitinib.
- zu 2. 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) in Frage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur Symptomkontrolle in Abhängigkeit von Lokalisation und Symptomatik der Metastasen bleibt davon unberührt.
- zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:
  - Axitinib: Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 21. März 2013
  - Nivolumab: Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. Oktober 2016
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Für die Therapiesituation nach einer vorangegangenen gegen VEGF gerichteten Therapie stellen nach Zulassungsstatus und entsprechenden Empfehlungen in den Leitlinien der mTOR-Inhibitor Everolimus sowie der VEGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor Axitinib (nach Vortherapie mit Sunitinib oder einem Zytokin) geeignete Behandlungsoptionen dar.

Axitinib (Inlyta®) hat im September 2012 die Zulassung für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin erhalten; die Markteinführung in Deutschland erfolgte zum 1. Oktober 2012. Der G-BA hat am 21. März 2013 über die Nutzenbewertung von Axitinib nach § 35a SGB V beschlossen. Dabei konnte für Axitinib kein Zusatznutzen nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Everolimus) festgestellt werden; für Patienten nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin wurde ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib festgestellt. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde aufgrund fehlender geeigneter Daten für eine Bewertung von Axitinib versus Everolimus sowie relevanter Unsicherheiten in der Datenlage, die der Bewertung zugrunde lag, bis zum 21. März 2017 befristet.

Insbesondere unter Einbeziehung der Ergebnisse dieser Nutzenbewertung zu Axitinib wird die insgesamt vorliegende Evidenz zu Axitinib und zu Everolimus vom G-BA dahingehend bewertet, dass Axitinib in Relation zu Everolimus keine gleichermaßen zweckmäßige Alternative darstellt und somit Everolimus als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.

Nivolumab führte bei Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie in der Studie CA209-025 gegenüber Everolimus zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens bei gleichzeitig bestehenden Vorteilen in den Endpunktkategorien Morbidität und in der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen.

Auf der Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO hat der G-BA es als gerechtfertigt erachtet, Nivolumab trotz der relativ kurzen Erfahrung in der praktischen Anwendung im vorliegenden Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie neben Everolimus zu bestimmen. In dieser Entscheidung vom 20. Dezember 2016 berücksichtigte der G-BA vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung insbesondere auch den aktuellen Beschluss über die Nutzenbewertung von Nivolumab vom 20. Oktober 2016.

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung nicht erforderlich. Dies ergibt sich daraus, der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier Angaben zum Nachweis eines Zusatznutzens von Lenvatinib gegenüber Everolimus vorgelegt hat, die vom G-BA zur Nutzenbewertung von Lenvatinib auch berücksichtigt werden.

Mit Cabozantinib (Cabometyx®) steht seit kurzem eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lenvatinib wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung liegt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine relevante Verlängerung der Überlebensdauer bei gleichzeitig existierenden Schadensaspekten erreicht wird.

#### **Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie E7080-G000-205 (im Folgenden: Studie 205) vor.

Studie 205 ist eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase 1b/2-Studie. Der Phase-1b-Teil für die Dosisfindung der Lenvatinib-Everolimus-Kombination wurde nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für die Nutzenbewertung wurde der Phase-2-Teil der Studie 205 herangezogen, in dem 153 Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert einer Behandlung mit der Lenvatinib-Everolimus-Kombination (51 Patienten), Lenvatinib-Monotherapie (52 Patienten) sowie Everolimus-Monotherapie (50 Patienten) zugeteilt wurden. Die Zuteilung erfolgte stratifiziert nach Hämoglobinwert und korrigiertem Serumkalziumwert.

Den primären Endpunkt der Studie bildete das progressionsfreie Überleben (PFS), sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben und Nebenwirkungen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht untersucht und für die Morbidität wurden keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben. Ursprünglich war vorab nur ein ereignisfallgetriebener Analysezeitpunkt für den primären Endpunkt PFS geplant, für den der Datenschnitt zum 13.06.2014 erfolgte und wobei zusätzlich zeitgleich Gesamtüberleben und Nebenwirkungen analysiert wurden. Patienten, die zum Zeitpunkt der primären Analyse noch unter Behandlung waren, wurden wie randomisiert weiterbehandelt. Ein zweiter, nicht vorab geplanter Datenschnitt wurde am 10.12.2014 zur Aktualisierung der Daten zum Gesamtüberleben durchgeführt. Ein 3. Datenschnitt wurde zum 31.07.2015 auf Empfehlung der Food and Drug Administration (FDA) vorgenommen, um aktuellere Daten mit höherer Aussagekraft zu erhalten und schließlich von der European Medicines Agency (EMA) für die Zulassung von Lenvatinib herangezogen. Für die Nutzenbewertung wird der 3. Datenschnitt, für den Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen vorliegen, als maßgeblich erachtet, da es sich hier um reifere Daten handelt und davon ausgegangen werden kann, dass der Zeitpunkt des Datenschnitts nicht datengesteuert erfolgte.

In die Phase-II-Studie 205 wurden erwachsene Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem oder metastasiertem, vorwiegend klarzelligem Nierenzellkarzinom eingeschlossen, deren Erkrankung während oder innerhalb der letzten 9 Monate nach der letzten Behandlung fortschritt und die nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung der inoperablen fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung eine Krankheitsprogression erlitten. Die Studienteilnehmer mussten sich in einem guten Allgemeinzustand befinden (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status [ECOG-PS] 0 oder 1) und durften keine Hirnmetastasen aufweisen. Sie waren im Mittel etwa 60 Jahre alt und somit jünger als das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland (68 Jahre für Männer, 71 Jahre für Frauen)<sup>2</sup>. Es wurden – bis auf einen Patienten im Lenvatinib-Everolimus-Arm – nur Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom eingeschlossen, obwohl die Behandlung mit der Lenvatinib-Everolimus-Kombination laut Anwendungsgebiet grundsätzlich nicht auf diesen histologischen Subtyp eingegrenzt ist.

Die Behandlung von Lenvatinib + Everolimus oder Everolimus sollte in beiden Studienarmen maximal bis zum Krankheitsprogress oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden, wobei die Patienten in beiden Behandlungsarmen nach Abbruch der Studienmedikation mit Folgetherapien behandelt werden konnten. Als solche Postprogressionstherapien kamen (zum 1. Datenschnitt) VEGF- und mTOR-Inhibitoren, monoklonale Antikörper, Zytokine und Tyrosinkinase-Inhibitoren bei 25,5 % bzw. 32 % der Patienten im Lenvatinib-Everolimus-Arm bzw. Everolimus-Arm zum Einsatz. Ein Wechsel von der Vergleichs- in die Interventionsgruppe war nicht vorgesehen.

Das Verzerrungspotential der Studie 205 wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential für das Gesamtüberleben als niedrig und für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen als potenziell hoch eingestuft. Durch einen möglichen Zusammenhang zwischen Progression und unerwünschten Ereignissen können potenziell informative Zensierungen vorliegen, die durch die unterschiedlich langen medianen Beobachtungszeiten zwischen den beiden Behandlungsarmen für die Nebenwirkungen im 3. Datenschnitt in deutlichem Umfang möglich sind (Beobachtungszeit Kombinationsarm versus Everolimus-Arm: 8,77 Monate versus 5,26 Monate). Mit der geringen Patientenzahl von nur 51 bzw. 50 Patienten (Lenvatinib-Everolimus-Arm bzw. Everolimus-Arm) geht eine geringe statistische Power zur Identifizierung statistisch signifikanter Effekte einher und damit die Gefahr einer Unter- oder Überschätzung identifizierter negativer und positiver Effekte. Insbesondere kann ein Nebenwirkungsprofil durch solche niedrigen Fallzahlen nicht adäquat abgebildet werden. Beim Gesamtüberleben schlägt sich diese Problematik in dem breiten 95%-Konfidenzintervall mit einer hohen oberen Grenze (0,97) nieder. Aufgrund der Einschlusskri-

---

<sup>2</sup> S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. Langversion 1.0; September 2015

terien der Studie bestehen zudem Unsicherheiten, inwiefern die Ergebnisse der Studie 205 auf Patienten übertragbar sind, die einen ECOG-PS > 1 aufweisen, Hirnmetastasen haben, dem mittleren Erkrankungsalter in Deutschland entsprechen bzw. älter sind als die Studienteilnehmer und einen nicht-klarzelligen histologischen Subtyp aufweisen. Darüber hinaus wurde in der Studie die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht und keine patientenrelevanten Endpunkte für die Morbidität erhoben.

Zusammenfassend ergibt sich daher eine erhebliche Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität in Deutschland. Aus diesen Gründen wird die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.

## **Ausmaß des Zusatznutzens**

### Mortalität

Für das in der Studie 205 als sekundärer Endpunkt erhobene Gesamtüberleben liegen drei Datenschnitte vor (13.06.2014 [primäre Analyse], 10.12.2014 und 31.07.2015). Die Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus zeigte einen Vorteil im Gesamtüberleben im Vergleich zu Everolimus über alle drei Datenschnitte hinweg, wobei der Unterschied in den letzten beiden Datenschnitten statistisch signifikant war. Durch die geringe Patientenzahl von nur 51 bzw. 50 Patienten (Lenvatinib-Everolimus-Arm bzw. Everolimus-Arm) hat die Analyse jedoch nur eine geringe statistische Power und birgt die Gefahr, dass der Vorteil beim Gesamtüberleben unter- oder überschätzt werden kann. Dies schlägt sich in diesem Endpunkt in einem breiten 95%-Konfidenzintervall mit einer hohen oberen Intervallgrenze (0,97) nieder.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der 3. Datenschnitt (31.07.2015) zum Gesamtüberleben aufgrund der höchsten Datenreife als maßgeblich erachtet und herangezogen: Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben durch die Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus gegenüber Everolimus mit einer medianen Überlebenszeit von 25,5 Monaten (Lenvatinib + Everolimus) gegenüber von 15,4 Monaten (Everolimus) mit einer absoluten Differenz von +10,1 Monaten (Hazard Ratio (HR): 0,59, 95%-Konfidenzintervall (KI) [0,36; 0,97];  $p = 0,035$ ).

Ein verlängertes medianes Gesamtüberleben durch Lenvatinib + Everolimus gegenüber Everolimus zeigte sich bereits zum 1. Datenschnitt (13.06.2014) mit einer absoluten Differenz von +8,0 Monaten, das jedoch nicht statistisch signifikant war (HR: 0,55, 95%-KI [0,30; 1,01];  $p = 0,0623$ ; Lenvatinib + Everolimus: 25,5; Everolimus: 17,5 Monate). Zum 2. Datenschnitt (10.12.2014) wurde der Unterschied im medianen Gesamtüberleben zugunsten der Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus statistisch signifikant (HR: 0,51, 95%-KI [0,30; 0,88];  $p < 0,05$ ) mit einer medianen Überlebenszeit 25,5 Monaten (Lenvatinib + Everolimus) gegenüber 15,4 Monaten (Everolimus; absolute Differenz: +10,1 Monate).

### Morbidität

#### *Symptomatik*

In der Studie 205 wurde die Symptomatik nicht erhoben.

#### *Progressionsfreies Überleben*

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ (PFS) ist ein kombinierter Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt.

Das PFS wurde in der Studie 205 als primärer Endpunkt erhoben und war als Zeit zwischen Randomisierung und dem radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung oder dem Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Die primäre Analyse des PFS sollte erfolgen, sobald mindestens 90 Progressionsereignisse in allen Studienarmen und mindestens 60 Progressionsereignisse in jedem der präspezifizierten Vergleiche zwischen den Studien-



armen erreicht wurden. Der Datenschnitt für die primäre Analyse des PFS erfolgte zum 13.06.2014, bei dem sich das mediane PFS zwischen den Behandlungsarmen mit einer absoluten Differenz von +7,2 Monaten statistisch signifikant unterschied (12,8 versus 5,6 Monate für Lenvatinib + Everolimus versus Everolimus; HR 0,45, 95%-KI [0,26; 0,79],  $p = 0,0029$ ). Die Beurteilung des PFS erfolgte jedoch nicht symptombezogen, sondern ausschließlich anhand bildgebender Verfahren (gemäß dem Algorithmus der Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (RECIST) in der Version 1.1) sowohl durch einen Prüfarzt als durch eine verblindete und unabhängige Bewertung radiologischer Verfahren (IIR, Hauptanalyse).

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie 205 nicht untersucht.

### Nebenwirkungen

Für Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen drei Datenschnitte vor (13.06.2014, 10.12.2014 und 31.07.2015), von denen der 3. Datenschnitt (31.07.2015) aufgrund der höchsten Datenreife als maßgeblich erachtet und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wird. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiten zwischen den beiden Behandlungsgruppen werden für die Beurteilung der statistischen Signifikanz die Analysen der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses (in Tagen) herangezogen. Da die Nebenwirkungen nicht über den gesamten Studienzeitraum (bis zum Tod der Patienten), sondern lediglich für den Zeitraum der Behandlung zuzüglich 30 Tage Nachbeobachtungszeit erfasst wurden, war die Beobachtungszeit für diese Endpunktkategorie systematisch verkürzt.

Das Nebenwirkungsprofil kann durch die niedrigen Fallzahlen der Studie (51 bzw. 50 Patienten im Lenvatinib-Everolimus-Arm bzw. Everolimus-Arm) nicht adäquat abgebildet werden. Durch die damit verbundene geringe statistischen Power können identifizierte statistisch signifikante Effekte bei den Nebenwirkungen unter- oder überschätzt werden.

Unerwünschte Ereignisse traten in der Studie 205 in beiden Studienarmen bei allen Patienten (100 %) mindestens einmal auf, sodass sich im Vergleich durch den sehr hohen Anteil an der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse keine Aussage für die Bewertung des Zusatznutzens ableiten lassen. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden daher nur deskriptiv dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten unter der Lenvatinib-Everolimus-Kombination bei 58,5 % und unter Everolimus bei 42,0 % der Patienten auf. Die Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied auf.

Der überwiegende Anteil der Patienten in beiden Behandlungsarmen war von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) betroffen, wobei unter der Lenvatinib-Everolimus-Kombination mehr Patienten betroffen waren (76,5 %) als unter der Everolimus-Monotherapie (54,0 %). Ebenso traten mehr Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse bei Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zur Everolimus-Monotherapie auf (25,5 % versus 12,0 %). In der Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis zeigte sich jedoch sowohl für schwere UE als auch für Therapieabbrüche aufgrund von UE kein statistisch signifikanter Unterschied.

Bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen traten Diarrhö und Hypertonie (jeweils CTCAE-Grad 3 oder 4) bei deutlich mehr Patienten unter der Lenvatinib-Everolimus-Kombination auf als unter Everolimus-Monotherapie (Diarrhö: 19,6 % versus 2,0 %; Hypertonie: 13,7 % versus 2,0 %;). Bei den Diarrhoen – nicht jedoch bei den Hypertonien – schlug

sich dies auch in einem statistisch signifikanten Unterschied in der Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis nieder. Somit liegt hinsichtlich der schweren Diarrhö mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ein Nachteil für die Lenvatinib-Everolimus-Kombination gegenüber der Monotherapie vor. Dieser Nachteil stellt eine schwerwiegende Belastung für den Patienten dar, die jedoch als Substanzklasseneffekt bekannt ist.

Als weitere spezifische unerwünschte Ereignisse traten Anämie (CTCAE-Grad 3 oder 4), Blutungen (CTCAE-Grad 3) und Pneumonitis (CTCAE-Grad 3) unter Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus bei weniger Patienten auf als in der Everolimus-Monotherapie, jedoch zeichnete sich in den Time-to-Event-Analysen kein statistisch signifikanter Unterschied ab.

### Gesamtbewertung

Für die Ergebnisse zur Mortalität liegt für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil vor, da die Ergebnisse eine relevant verlängerte Überlebenszeit nachweisen. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegt ein statistisch signifikanter Nachteil hinsichtlich der Diarrhö (CTCAE-Grad 3 oder 4) vor, die unter der Lenvatinib-Everolimus-Kombination früher auftrat.

In der patientenrelevanten Endpunktkategorie Morbidität wurden keine Endpunkte zur Symptomatik erhoben und für den patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Daten erhoben. Daher liegen für die Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität keine Daten vor. Aussagen zur Morbidität und Lebensqualität haben im vorliegenden fortgeschrittenen Krankheitsstadium jedoch einen besonders hohen Stellenwert.

In der Gesamtbewertung wird eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit ein geringer Zusatznutzen der Lenvatinib-Everolimus-Kombination gegenüber der Everolimus-Monotherapie festgestellt.

#### 2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Lenvatinib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Der Beschluss über die Nutzenbewertung ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts (BSG) zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Bestehen und das Ausmaß eines Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen gemacht werden können (vgl. zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V BSG, Urteil vom 01.03.2011 B 1 KR 7/10 R, Rn. 65). Erforderlich ist dabei der Nachweis des Zusatznutzens in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen auf der Grundlage wissenschaftlich einwandfrei geführter Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Therapierelevanz.

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Lenvatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise sowohl im Umfang als auch in der Aussagesicherheit als nicht ausreichend: Die durch die geringe Fallzahl der Phase-II-Studie 205 bedingte niedrige statistische Power geht mit Unsicherheiten bei der Einschätzung von Effekten einher, insbesondere bei der sicheren Beurteilung des Nebenwirkungsprofils, das durch solch niedrige Fallzahlen nicht adäquat abgedeckt wird. Es liegen darüber hinaus keine Daten zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und keine Angaben zur Symptomatik der Erkrankung (Morbidität) vor, denen in der vorliegenden palliativen Behand-

lungssituation eine besondere Bedeutung beigemessen wird. Aus diesen Gründen erweisen sich die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten als nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass Lenvatinib einen ausreichend wissenschaftlich belegten Zusatznutzen hat.

Diese Befunde rechtfertigen es, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine Bewertung ermöglichen, ob der Zusatznutzen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

#### Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen Daten auf der Grundlage vergleichender klinischer Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhoben werden. Dabei sollen Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten – Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen – vorgelegt werden, die mit einer adäquaten Fallzahldeckung eine hinreichend hohe statistische Power der Studie gewährleisten und die im Vergleich zu den bisher vorgelegten Nachweisen zum Zusatznutzen von Lenvatinib neben der Mortalität auch Aussagen zur krankheitsspezifischen Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie sicherere Aussagen zu den Nebenwirkungen erlauben. Es wäre zudem wünschenswert, dass die Studienpopulation auch Patienten mit Hirnmetastasen umfasst und der deutschen Versorgungsrealität hinreichend entspricht, indem auch Patienten mit einem ECOG-Performance Status von 2 oder höher berücksichtigt werden. Hierfür wird eine Frist von 3 Jahren und 9 Monaten als angemessen erachtet. Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

Aufgrund der dynamischen Entwicklung der Evidenzlage mit Einführung von mehreren neuen Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet befindet sich der Therapiestandard derzeit im Wandel. Der therapeutische Stellenwert von Everolimus wird voraussichtlich deutlich abnehmen.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Lenvatinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Lenvatinib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Lenvatinib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

### 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben zu Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie aus dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Nivolumab vom 20. Oktober 2016 zugrunde gelegt.

### 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kispplx® (Wirkstoff: Lenvatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Januar 2017):

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lenvatinib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

In der Studie 205 wurden keine Patienten mit einem ECOG-Performance Status größer als 1 untersucht.

Patienten mit Hirnmetastasen wurden in der Studie 205 nicht untersucht. Insbesondere bei diesen Patienten muss vor Therapiebeginn eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

#### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 2017).

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreise als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V erhoben.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).

Der Kostenangabe für die Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Everolimus wird die entsprechend der Fachinformation für Kisplyx® (Stand: August 2016) empfohlene Dosierung zugrunde gelegt.

#### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lenvatinib	1 x täglich, kontinuierlich	kontinuierlich	365	365
Everolimus	1 x täglich, kontinuierlich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Everolimus	1 x täglich, kontinuierlich	kontinuierlich	365	365

Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26 <sup>3</sup>	1	26
-----------	------------------------	-----------------	---	----

---

<sup>3</sup> Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lenvatinib	10 mg	18 mg	1 x 10 mg	365	365 Tabletten mit 10 mg
	4 mg		2 x 4 mg	365	730 Tabletten mit 4 mg
Everolimus	5 mg	5 mg	1 x 5 mg	365	365 Tabletten mit 5 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Everolimus	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 Tabletten mit 10 mg
Nivolumab	3 mg/kg	228,9 mg	1 x 40 mg 2 x 100 mg	26	26 Durchstechflaschen mit 40 mg 52 Durchstechflaschen mit 100 mg

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Lenvatinib	2 214,55 € 10 mg, 30 Tabletten	2 089,58 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 123,20 € <sup>5</sup> ]
	2 214,55 € 4 mg, 30 Tabletten	2 089,58 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 123,20 € <sup>5</sup> ]
Everolimus	3 322,66 € 5 mg, 30 Tabletten	3 134,41 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 186,48 € <sup>5</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Everolimus	14 051,64 € 10 mg, 90 Tabletten	13 250,65 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 799,22 € <sup>5</sup> ]

<sup>4</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>5</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Nivolumab	590,04 € 40 mg, 1 Durchstechflasche	556,21 € [1,77 € <sup>t</sup> ; 32,06 € <sup>s</sup> ]
	1 458,62 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	1 376,70 € [1,77 € <sup>t</sup> ; 80,15 € <sup>s</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2017

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung, hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

#### **4.      Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 23. März 2016, eingegangen am 23. März 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. April 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 12. Mai 2016 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 21. Juli 2016 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Am 29. September 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lenvatinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. September 2016 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Lenvatinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Dezember 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Februar 2017 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. März 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. März 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.



## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. April 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	20. September 2016	Überprüfung und Bestätigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive-Opinion
Unterausschuss Arzneimittel	20. Dezember 2016	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Januar 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Februar 2017 28. Februar 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. März 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# Beschluss



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nut- zenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom)**

Vom 16. März 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. März 2017 (BAnz AT 10.04.2017 B2), wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Lenvatinib gemäß dem Beschluss vom 17. Dezember 2015 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Lenvatinib**

Beschluss vom: 16. März 2017

In Kraft getreten am: 16. März 2017

BAnz AT 21.04.2017 B1

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. August 2016):**

Kispplx ist indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung.

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Nivolumab oder Everolimus

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Everolimus:**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

## Studienergebnisse nach Endpunkten:

Studie E7080-G000-205: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus vs. Lenvatinib <sup>6</sup>

Endpunkt	Interventionsgruppe Lenvatinib + Everolimus		Kontrollgruppe Everolimus		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Mo- nate)  [95 %-KI]  <i>Patienten mit Er- eignis</i>  <i>n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)  [95 %-KI]  <i>Patienten mit</i> <i>Ereignis</i>  <i>n (%)</i>	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben <sup>b</sup> (Datenschnitt vom 31.07.2015)	51	25,5 [16,4; 32,1] 32 (62,7)	50	15,4 [11,8; 20,6] 37 (74,0)	0,59 [0,36; 0,97]; 0,035 AD: +10,1 Monate
<b>Morbidität</b>					
Progressionsfreies Über- leben <sup>c, d</sup> (Datenschnitt vom 13.06.2014)	51	12,8 [7,4; 17,5] 24 (47,1)	50	5,6 [3,6; 9,3] 29 (58,0)	0,45 [0,26; 0,79]; 0,0029 AD: +7,2 Monate
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
wurde in der Studie nicht untersucht					

<sup>6</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A16-63), sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe		Intervention vs. Kontrolle
	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	Effektschätzer <sup>g</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Nebenwirkungen <sup>b</sup></b> (Datenschnitt vom 31.07.2015)					
UE (ergänzende Darstellung)	51	4 [k. A.] 51 (100,0)	50	8 [k. A.] 50 (100,0)	–
SUE	51	361 [k. A.] 30 (58,8)	50	232 [k. A.] 21 (42,0)	1,18 [0,66; 2,10] k. A.
Abbruch wegen UE	51	n. e. [k. A.] 13 (25,5)	50	n. e. [k. A.] 6 (12,0)	1,64 [0,62; 4,37] k. A.
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	51	48 [k. A.] 39 (76,5)	50	177 [k. A.] 27 (54,0)	1,59 [0,96; 2,62] k. A.
Anämie (CTCAE-Grad 3 oder 4)	51	n. e. [k. A.] 4 (7,8)	50	n. e. [k. A.] 6 (12,0)	0,50 [0,14; 1,83] k. A.
Diarrhö (CTCAE-Grad 3 oder 4)	51	n. e. [k. A.] 10 (19,6)	50	n. e. [k. A.] 1 (2,0)	9,22 [1,18; 72,19] k. A.
Hypertonie (CTCAE-Grad 3 oder 4)	51	n. e. [k. A.] 7 (13,7)	50	n. e. [k. A.] 1 (2,0)	6,02 [0,74; 49,34] k. A.
Blutung (CTCAE-Grad 3) <sup>e</sup>	51	n. e. [k. A.] 4 (7,8)	50	n. e. [k. A.] 1 (2,0)	3,33 [0,37; 30,12] k. A.

(Fortsetzung)

Endpunkt	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe		Intervention vs. Kontrolle
	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Ta-	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis	Effektschätzer <sup>g</sup>

		ge) [95 %-KI] <i>Patienten mit Er- eignis</i> n (%)		(Tage) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis</i> n (%)	[95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Infektion oder parasitäre Erkrankung (CTCAE-Grad 3) <sup>e</sup>	51	n. e. [k. A.] 5 (9,8)	50	n. e. [k. A.] 4 (8)	1,04 [0,28; 3,91] k. A.
Pneumonitis (CTCAE-Grad 3) <sup>e</sup>	51	n. e. [k. A.] 0 (0)	50	n. e. [k. A.] 3 (6)	n. e.

- a: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.
- b: Für das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse zu den Datenschnitten vom 13.06.2014, 10.12.2014 und 31.07.2015 vorgelegt.
- c: Für das PFS ist die unabhängige radiologische Bewertung der Krankheitsprogression (IIR) anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) für den Datenschnitt vom 13.06.2014 dargestellt.
- d: Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.
- e: Daten aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers.
- f: HR und 95%-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell (Strata: Hämoglobin und korrigiertes Serumkalzium)
- g: HR und 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell

Verwendete Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 1 200 bis 3 300 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kisplyx® (Wirkstoff: Lenvatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Januar 2017):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004224/WC500216237.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004224/WC500216237.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lenvatinib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

In der Studie 205 wurden keine Patienten mit einem ECOG-Performance Status größer als 1 untersucht.

Patienten mit Hirnmetastasen wurden in der Studie 205 nicht untersucht. Insbesondere bei diesen Patienten muss vor Therapiebeginn eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lenvatinib + Everolimus	114 404,99 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Everolimus	53 738,75 €
Nivolumab	86 049,86 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.02.2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €

## II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2017 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 31. Dezember 2020 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln  
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Lenvatinib  
(neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom)**

Vom 16. März 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. März 2017 (BANz AT 10.04.2017 B2), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Lenvatinib gemäß dem Beschluss vom 17. Dezember 2015 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

**Lenvatinib**

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. August 2016):

Kisplyx ist indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Nivolumab oder Everolimus

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Everolimus:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Studie E7080-G000-205: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus vs. Lenvatinib<sup>1</sup>

Endpunkt	Interventionsgruppe Lenvatinib + Everolimus		Kontrollgruppe Everolimus		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben <sup>b</sup> (Datenschnitt vom 31. Juli 2015)	51	25,5 [16,4; 32,1] 32 (62,7)	50	15,4 [11,8; 20,6] 37 (74,0)	0,59 [0,36; 0,97]; 0,035 AD: +10,1 Monate
<b>Morbidität</b>					
Progressionsfreies Überleben <sup>c, d</sup> (Datenschnitt vom 13. Juni 2014)	51	12,8 [7,4; 17,5] 24 (47,1)	50	5,6 [3,6; 9,3] 29 (58,0)	0,45 [0,26; 0,79]; 0,0029 AD: +7,2 Monate
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
wurde in der Studie nicht untersucht					

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A16-63), sofern nicht anders indiziert.



Endpunkt	Interventionsgruppe Lenvatinib + Everolimus		Kontrollgruppe Everolimus		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen <sup>b</sup> (Datenschnitt vom 31. Juli 2015)					
UE (ergänzende Darstellung)	51	4 [k. A.] 51 (100,0)	50	8 [k. A.] 50 (100,0)	–
SUE	51	361 [k. A.] 30 (58,8)	50	232 [k. A.] 21 (42,0)	1,18 [0,66; 2,10] k. A.
Abbruch wegen UE	51	n. e. [k. A.] 13 (25,5)	50	n. e. [k. A.] 6 (12,0)	1,64 [0,62; 4,37] k. A.
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	51	48 [k. A.] 39 (76,5)	50	177 [k. A.] 27 (54,0)	1,59 [0,96; 2,62] k. A.
Anämie (CTCAE-Grad 3 oder 4)	51	n. e. [k. A.] 4 (7,8)	50	n. e. [k. A.] 6 (12,0)	0,50 [0,14; 1,83] k. A.
Diarrhö (CTCAE-Grad 3 oder 4)	51	n. e. [k. A.] 10 (19,6)	50	n. e. [k. A.] 1 (2,0)	9,22 [1,18; 72,19] k. A.
Hypertonie (CTCAE-Grad 3 oder 4)	51	n. e. [k. A.] 7 (13,7)	50	n. e. [k. A.] 1 (2,0)	6,02 [0,74; 49,34] k. A.
Blutung (CTCAE-Grad 3) <sup>e</sup>	51	n. e. [k. A.] 4 (7,8)	50	n. e. [k. A.] 1 (2,0)	3,33 [0,37; 30,12] k. A.
Infektion oder parasitäre Erkrankung (CTCAE-Grad 3) <sup>e</sup>	51	n. e. [k. A.] 5 (9,8)	50	n. e. [k. A.] 4 (8)	1,04 [0,28; 3,91] k. A.
Pneumonitis (CTCAE-Grad 3) <sup>e</sup>	51	n. e. [k. A.] 0 (0)	50	n. e. [k. A.] 3 (6)	n. e.

a) Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.

b) Für das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse zu den Datenschnitten vom 13. Juni 2014, 10. Dezember 2014 und 31. Juli 2015 vorgelegt.

c) Für das PFS ist die unabhängige radiologische Bewertung der Krankheitsprogression (IIR) anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) für den Datenschnitt vom 13. Juni 2014 dargestellt.

d) Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

e) Daten aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers.

f) HR und 95 %-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell (Strata: Hämoglobin und korrigiertes Serumkalzium).

g) HR und 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell.

Verwendete Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 1 200 bis 3 300 Patienten

**3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kisplyx<sup>®</sup> (Wirkstoff: Lenvatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Januar 2017):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004224/WC500216237.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004224/WC500216237.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lenvatinib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

In der Studie 205 wurden keine Patienten mit einem ECOG-Performance Status größer als 1 untersucht.

Patienten mit Hirnmetastasen wurden in der Studie 205 nicht untersucht. Insbesondere bei diesen Patienten muss vor Therapiebeginn eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

**4. Therapiekosten**

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Lenvatinib + Everolimus	114 404,99 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Everolimus	53 738,75 €
Nivolumab	86 049,86 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2017 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 31. Dezember 2020 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. September 2016 ein Dossier zum Wirkstoff Lenvatinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Januar 2017 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Lenvatinib \(fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom\)](#)



Nutzenbewertung

zur [Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lenvatinib (fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Lenvatinib
- **Handelsname:** Kisplyx®
- **Therapeutisches Gebiet:** Nierenzellkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Eisai GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen  
Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2017
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2017
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2017
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-10-01-D-257)

- [Modul 1 \(264,1 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1678/2016-09-29\\_Modul%201\\_Lenvatinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1678/2016-09-29_Modul%201_Lenvatinib.pdf))
- [Modul 2 \(236,5 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1679/2016-09-29\\_Modul2\\_Lenvatinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1679/2016-09-29_Modul2_Lenvatinib.pdf))
- [Modul 3 \(554,9 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1680/2016-09-29\\_Modul3A\\_Lenvatinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1680/2016-09-29_Modul3A_Lenvatinib.pdf))
- [Modul 4 \(1,6 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1681/2016-09-29\\_Modul4A\\_Lenvatinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1681/2016-09-29_Modul4A_Lenvatinib.pdf))



## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (2,0 MB, PDF)

([https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1683/2016-10-01\\_Informationen-zVT\\_Lenvatinib-D-257.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1683/2016-10-01_Informationen-zVT_Lenvatinib-D-257.pdf))

## Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Lenvatinib (Kisplyx®)

Kisplyx ist indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung.

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus, indiziert zur Behandlung von Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom nach einer gegen VEGF (engl. vascular endothelial growth factor) gerichteten Therapie, ist:

Nivolumab *oder* Everolimus

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2017 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(929,6 kB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1682/2016-10-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Lenvatinib-D-257.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1682/2016-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lenvatinib-D-257.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2017
- Mündliche Anhörung: 06.02.2017

Bitte melden Sie sich bis zum 30.01.2017 [per E-Mail](#)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2017** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/> (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Lenvatinib%20-%202016-10-01-D-257>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Lenvatinib - 2016-10-01-D-257*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 06.02.2017 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.01.2017 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2017). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 06.02.2017 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

### **Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Lenvatinib**

Stand: 30.01.2017

#### **Ablauf**

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Eisai GmbH	20.01.2017
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.01.2017
Novartis Pharma GmbH	20.01.2017
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	20.01.2017
Ipsen Pharma GmbH	23.01.2017
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	23.01.2017

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Eisai GmbH						
Schwenke, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Schmitz, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Mehlig, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Höllner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Levin, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novartis Pharma GmbH						
Kreuzeder, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Barth, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Herrmann, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Leinhäuser, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Ipsen Pharma GmbH						
Joachim Koops, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Menghé à Menghé, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Wörmann, Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	20. Januar 2017
Stellungnahme zu	Lenvatinib (Kispplx®)
Stellungnahme von	<i>Eisai GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eisai nimmt nachfolgend in den Teilen 1 und 2 Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren zu Kisplyx® (Lenvatinib) im neuen Anwendungsgebiet:</p> <p>„Kisplyx® ist indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung.“ Im Folgenden wird im Sinne einer verbesserten Lesbarkeit ein sinnidentischer verkürzter Wortlaut zur Beschreibung des Anwendungsgebietes verwendet: “Lenvatinib ist indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung“.</p> <p><b>Teil 1</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Das Wichtigste in Kürze</li><li>• Einleitung zur Stellungnahme</li><li>• Aspekte der Wirksamkeit – OS und PFS</li><li>• Aspekte der Verträglichkeit</li><li>• Fazit</li></ul> <p><b>Teil 2</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</li></ul>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Das Wichtigste in Kürze</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Das RCC zählt zu den seltenen Erkrankungen (Orphan Disease) (Orphanet 2016) und besitzt die höchste Mortalitätsrate aller malignen urogenitalen Tumoren (Cairns 2011). Die Therapie des metastasierten RCC ist in der Regel palliativ (DGHO 2016). Etwa 40 bis 50 % der Patienten mit metastasierter Erkrankung versterben innerhalb eines Jahres (Cohen 2005; Motzer 2004; Tumorregister München 2016).</li><li>• Zur systemischen Behandlung des fortgeschrittenen, metastasierten RCC sind eine Reihe zielgerichtet wirksamer Substanzen mit unterschiedlichen molekularen Angriffspunkten zugelassen: Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), Anti-VEGF-Antikörper (in Kombination mit Interferon-<math>\alpha</math>), Mammalian Target of Rapamycin (mTOR)-Inhibitoren sowie ein Programmed Death 1 (PD-1) Checkpoint-Inhibitor (B-MS 2016; LPO 2015).</li><li>• Für Lenvatinib (TKI) in Kombination mit Everolimus (mTOR-Inhibitor) zeigte sich in Studie 205 bezüglich der Wirksamkeit ein klarer und klinisch relevanter Vorteil gegenüber der Everolimus-Monotherapie, der für das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) über alle drei Datenschnitte hinweg konsistent (Hazard Ratio, HR &lt; 0,6) und für die beiden späteren statistisch signifikant ist.</li><li>• Der absolute Vorteil für das OS beträgt für diese beiden Datenschnitte 10,1 Monate im Median.</li><li>• Auch für das progressionsfreie Überleben (Progression Free Survival, PFS) wurde ein deutlicher, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zu Gunsten von Lenvatinib + Everolimus gezeigt. Der absolute mediane PFS-Vorteil beträgt 7,2 Monate basierend auf der verblindeten und unabhängigen Bewertung radiologischer Verfahren (Independent Imaging Review, IIR).</li></ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Kombinationstherapie von Lenvatinib mit Everolimus zeigte ein insgesamt vorhersehbares und beherrschbares Verträglichkeitsprofil. Lediglich für den Endpunkt Diarrhö CTCAE Grad <math>\geq 3</math> ergab sich in den durchgeführten Analysen ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Ungunsten der Kombinationstherapie. Diarrhö ist eine charakteristische Nebenwirkung beim Einsatz von TKIs, die jedoch mit geeigneten klinischen Interventionsmaßnahmen behandelbar ist.</li> <li><b>In der Gesamtschau ergibt sich für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus somit aus Sicht von Eisai ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</b></li> </ul>	<p>Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie E7080-G000-205 (im Folgenden: Studie 205) vor.</p> <p>Für die Ergebnisse zur Mortalität liegt für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil vor, da die Ergebnisse eine relevant verlängerte Überlebenszeit nachweisen. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegt ein statistisch signifikanter Nachteil hinsichtlich der Diarrhö (CTCAE-Grad 3 oder 4) vor, die unter der Lenvatinib-Everolimus-Kombination früher auftrat.</p> <p>In der patientenrelevanten Endpunktkategorie Morbidität wurden keine Endpunkte zur Symptomatik erhoben und für den patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Daten erhoben. Daher liegen für die Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität keine Daten vor. Aussagen zur Morbidität und Lebensqualität haben im vorliegenden fortgeschrittenen Krankheitsstadium jedoch einen besonders hohen Stellenwert.</p> <p>In der Gesamtbewertung wird eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit</p>



Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ein geringer Zusatznutzen der Lenvatinib-Everolimus-Kombination gegenüber der Everolimus-Monotherapie festgestellt.</p> <p>Das Verzerrungspotential der Studie 205 wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential für das Gesamtüberleben als niedrig und für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen als potenziell hoch eingestuft. Durch einen möglichen Zusammenhang zwischen Progression und unerwünschten Ereignissen können potenziell informative Zensierungen vorliegen, die durch die unterschiedlich langen medianen Beobachtungszeiten zwischen den beiden Behandlungsarmen für die Nebenwirkungen im 3. Datenschnitt in deutlichem Umfang möglich sind (Beobachtungszeit Kombinationsarm versus Everolimus-Arm: 8,77 Monate versus 5,26 Monate). Mit der geringen Patientenzahl von nur 51 bzw. 50 Patienten (Lenvatinib-Everolimus-Arm bzw. Everolimus-Arm) geht eine geringe statistische Power zur Identifizierung statistisch signifikanter Effekte einher und damit die Gefahr einer Unter- oder Überschätzung identifizierter negativer und positiver Effekte. Insbesondere kann ein Nebenwirkungsprofil durch solche niedrigen Fallzahlen nicht adäquat abgebildet werden. Beim Gesamtüberleben schlägt sich diese Problematik in dem breiten 95%-Konfidenzintervall mit einer hohen oberen Grenze (0,97) nieder. Aufgrund der Einschlusskriterien der Studie bestehen zudem Unsicherheiten, inwiefern die Ergebnisse der Studie 205 auf Patienten übertragbar sind, die einen ECOG-PS &gt; 1 aufweisen, Hirnmetastasen haben, dem mittleren Erkrankungsalter in Deutschland entsprechen bzw. älter sind als die Studienteilnehmer und einen nicht-klarzelligen histologischen Subtyp aufweisen. Darüber hinaus wurde in der Studie die ge-</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht und keine patientenrelevanten Endpunkte für die Morbidität erhoben.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich daher eine erhebliche Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität in Deutschland. Aus diesen Gründen wird die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.</p> <p>Somit liegt für Lenvatinib für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.</p>
<p><b>Einleitung zur Stellungnahme</b></p> <p>Im von Eisai vorgelegten Dossier zur Nutzenbewertung ebenso wie im Bericht Nr. 473 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde die zulassungsrelevante Studie E7080-G000-205 (nachfolgend Studie 205) zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie erfolgte der Nachweis des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombinationstherapie als direkter Vergleich von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus (im Folgenden Lenvatinib + Everolimus) gegenüber der Monotherapie mit Everolimus (im Folgenden Everolimus-Monotherapie).</p> <p>Zum besseren Verständnis und zur Einordnung der vorgelegten patientenrelevanten, klinischen Ergebnisse zum Zusatznutzen werden nachfolgend sehr kurz das Anwendungsgebiet charakterisiert sowie anschließend einige Erläuterungen zur Ableitung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens durch Eisai gegeben, die auch einige Kommentare des IQWiG-Berichts</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aufgreifen und Abweichungen erklären.</p> <p><b>Das fortgeschrittene RCC</b></p> <p>Das RCC ist mit ca. 90 % die häufigste Form aller malignen Nierentumoren (RKI 2015). Üblicherweise als Einzelumor in einer Niere lokalisiert, manifestiert sich das RCC mitunter auch multifokal und / oder bilateral (ACS 2016). Das RCC zählt zu den seltenen Erkrankungen und ist als Orphan Disease im Verzeichnis der seltenen Krankheiten der Orphanet-Berichtsreihe gelistet (Orphanet 2016). Das RCC besitzt die höchste Mortalitätsrate aller malignen urogenitalen Tumoren, d.h. mehr als 30 % aller Patienten versterben an der Erkrankung (Cairns 2011). Die Prognose beim RCC wird in den meisten Fällen vom Erkrankungsstadium bei Diagnose korrekt abgeschätzt mit einer guten Prognose bei lokaler Erkrankung (Stadium I und II gemäß der Union internationale contre le cancer (UICC)) und einer generell schlechten Prognose bei Manifestation von Fernmetastasen (UICC Stadium IV) (ACS 2016). Die Therapie des metastasierten RCC ist in der Regel palliativ (DGHO 2016). Etwa 40 bis 50 % der Patienten mit metastasierter Erkrankung versterben innerhalb eines Jahres (Cohen 2005; Motzer 2004; Tumorregister München 2016). Die deutschen S3-Leitlinien geben für das Stadium IV eine 5-Jahresüberlebensrate von 14 % an (LPO 2015).</p> <p>Zur systemischen Behandlung des fortgeschrittenen, metastasierten RCC sind eine Reihe zielgerichtet wirksamer Substanzen mit unterschiedlichen molekularen Angriffspunkten zugelassen: TKI, Anti-VEGF-Antikörper (in Kombination mit Interferon-<math>\alpha</math>), mTOR-Inhibitoren sowie ein PD-1 Checkpoint-Inhibitor (B-MS 2016; LPO 2015).</p> <p>Da die meisten Patienten mit fortgeschrittenem RCC unter zielgerichteter Therapie eine Progression ihrer Erkrankung entwickeln, die häufig infolge einer Resistenz gegen VEGF / VEGFR-Inhibitoren auftritt (Stjepanovic 2014), besteht insbesondere für Patienten mit fortgeschrittenem RCC nach Versa-</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gen einer Erstlinientherapie ein dringender therapeutischer Bedarf an weiteren Behandlungsoptionen. Diese sollen die Resistenzmechanismen der Tumoren umgehen (LPO 2015) und dadurch sowohl das OS als auch das PFS verlängern.</p> <p>Als multipler TKI hemmt Lenvatinib zusätzlich zu VEGFR auch die Rezeptoren der Fibroblasten-Wachstumsfaktoren (Fibroblast Growth Factor Receptor, FGFR) 1 bis 4 und wirkt auf diese Weise einer Resistenz gegen VEGF / VEGFR-Inhibitoren entgegen (Sonpavde 2014; St. Bernard 2005; Stjepanovic 2014). Die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Resistenzen wird zusätzlich durch die Kombination von Lenvatinib mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus verringert.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Lenvatinib nach § 35a SGB V.</p>
<p><b>Für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zeigte sich in Studie 205 bezüglich der Wirksamkeit ein klarer und klinisch relevanter Vorteil gegenüber der Everolimus-Monotherapie, der für das OS über alle drei Datenschnitte hinweg konsistent und für die beiden letzten statistisch signifikant ist. Der absolute Vorteil für das OS beträgt für diese beiden Datenschnitte im Median 10,1 Monate. Auch für das PFS wurde ein deutlicher, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil hinsichtlich der Verzögerung des Voranschreitens der Erkrankung zu Gunsten von Lenvatinib + Everolimus gezeigt.</b></p> <p>In der Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung kommen das IQWiG und Eisai zur übereinstimmenden Einschätzung, dass sich für den Endpunkt OS ein <b>Hinweis auf einen Zusatznutzen</b> ergibt. Dazu wird der 3. Datenschnitt vom IQWiG als maßgeblich erachtet. Eisai hat darüber hinaus im Dossier zur Nutzenbewertung die Ergebnisse aller drei für das OS</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>durchgeführten Datenschnitte bei der Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>In der folgenden Tabelle sind zunächst die im Dossier dargestellten Endpunkte nach Datenschnitt aufgeführt:</p> <p><b>Tabelle 1: Darstellung der Endpunkte im Dossier nach Datenschnitt aus der randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT)</b></p> <table border="1" data-bbox="147 600 1151 903"> <thead> <tr> <th>Datenschnitt</th> <th>OS</th> <th>PFS (ergänzend ORR)</th> <th>Verträglichkeit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>13.06.2014<sup>a</sup></td> <td>x</td> <td>x</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>10.12.2014<sup>b</sup></td> <td>x</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>31.07.2015<sup>c</sup></td> <td>x</td> <td>-</td> <td>x</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Datenschnitt des klinischen Studienberichts (CSR)            b: Datenschnitt nach Aufforderung des Protocol Steering Committee            c: Datenschnitt nach Aufforderung der Zulassungsbehörden            CSR: klinischer Studienbericht (Clinical Study Report); ORR: objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)</p> <p>Der Zeitpunkt des ersten Datenschnitts (13.06.2014) für das OS wurde durch das Erreichen der notwendigen Anzahl an Ereignissen für das PFS, dem primären Endpunkt der Studie 205, bestimmt. Die zusätzlichen Datenschnitte wurden mit dem Ziel angefordert, reifere Daten mit höherer Aussagekraft zu erhalten. Der zweite Datenschnitt vom 10.12.2014 wurde, wie im Nutzendossier im Modul 4 und in der Publikation von Motzer et al. (Motzer 2015) beschrieben, auf Anforderung des Protocol Steering Committee durchgeführt, da zu diesem Zeitpunkt noch etwa die Hälfte der eingeschlossenen Patienten in der Studie verblieben waren. Der dritte Datenschnitt wurde auf Empfehlung</p>	Datenschnitt	OS	PFS (ergänzend ORR)	Verträglichkeit	13.06.2014 <sup>a</sup>	x	x	-	10.12.2014 <sup>b</sup>	x	-	-	31.07.2015 <sup>c</sup>	x	-	x			
Datenschnitt	OS	PFS (ergänzend ORR)	Verträglichkeit																
13.06.2014 <sup>a</sup>	x	x	-																
10.12.2014 <sup>b</sup>	x	-	-																
31.07.2015 <sup>c</sup>	x	-	x																

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																													
<p>der Zulassungsbehörden vorgenommen.</p> <p>Die Auswertungen zum OS basieren demnach auf drei begründet durchgeführten Datenschnitten; eine datengesteuerte Auswertung der Studie liegt zu keinem Auswertungszeitpunkt vor. Die Ergebnisse zum OS sind in der folgenden Tabelle dargestellt:</p> <p><b>Tabelle 2: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th colspan="2">Lenvatinib + Everolimus (N=51)</th> <th colspan="2">Everolimus (N=50)</th> <th rowspan="2">Stratifiziertes Cox-Modell HR<sup>2</sup> [95 %-KI]</th> <th rowspan="2">p-Werte aus dem stratifizierten Cox-Modell<sup>3</sup></th> <th rowspan="2">Absolute Differenz im medianen Überleben (Monate)</th> </tr> <tr> <th>Ereignisse/ N (%)</th> <th>Median<sup>1</sup> (Monate) [95 %-KI]</th> <th>Ereignisse/ N (%)</th> <th>Median<sup>1</sup> (Monate) [95 %-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OS (Datenschnitt 13.06.2014)</td> <td>19/51 (37,3)</td> <td>25,5 [20,8; 25,5]</td> <td>26/50 (52,0)</td> <td>17,5 [11,8; NE]</td> <td>0,55 [0,30; 1,01]</td> <td>0,0533</td> <td>8,0</td> </tr> <tr> <td>OS (Datenschnitt 10.12.2014)</td> <td>24/51 (47,1)</td> <td>25,5 [16,4; NE]</td> <td>33/50 (66,0)</td> <td>15,4 [11,8; 19,6]</td> <td>0,51 [0,30; 0,88]</td> <td>0,0161</td> <td>10,1</td> </tr> </tbody> </table>						Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus (N=51)		Everolimus (N=50)		Stratifiziertes Cox-Modell HR <sup>2</sup> [95 %-KI]	p-Werte aus dem stratifizierten Cox-Modell <sup>3</sup>	Absolute Differenz im medianen Überleben (Monate)	Ereignisse/ N (%)	Median <sup>1</sup> (Monate) [95 %-KI]	Ereignisse/ N (%)	Median <sup>1</sup> (Monate) [95 %-KI]	OS (Datenschnitt 13.06.2014)	19/51 (37,3)	25,5 [20,8; 25,5]	26/50 (52,0)	17,5 [11,8; NE]	0,55 [0,30; 1,01]	0,0533	8,0	OS (Datenschnitt 10.12.2014)	24/51 (47,1)	25,5 [16,4; NE]	33/50 (66,0)	15,4 [11,8; 19,6]	0,51 [0,30; 0,88]	0,0161	10,1		
Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus (N=51)		Everolimus (N=50)		Stratifiziertes Cox-Modell HR <sup>2</sup> [95 %-KI]		p-Werte aus dem stratifizierten Cox-Modell <sup>3</sup>	Absolute Differenz im medianen Überleben (Monate)																											
	Ereignisse/ N (%)	Median <sup>1</sup> (Monate) [95 %-KI]	Ereignisse/ N (%)	Median <sup>1</sup> (Monate) [95 %-KI]																															
OS (Datenschnitt 13.06.2014)	19/51 (37,3)	25,5 [20,8; 25,5]	26/50 (52,0)	17,5 [11,8; NE]	0,55 [0,30; 1,01]	0,0533	8,0																												
OS (Datenschnitt 10.12.2014)	24/51 (47,1)	25,5 [16,4; NE]	33/50 (66,0)	15,4 [11,8; 19,6]	0,51 [0,30; 0,88]	0,0161	10,1																												
						<p>Für das in der Studie 205 als sekundärer Endpunkt erhobene Gesamtüberleben liegen drei Datenschnitte vor (13.06.2014 [primäre Analyse], 10.12.2014 und 31.07.2015). Die Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus zeigte einen Vorteil im Gesamtüberleben im Vergleich zu Everolimus über alle drei Datenschnitte hinweg, wo-</p>																													

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
OS (Da- ten- schnitt 31.07. 2015)	32/51 (62,7)	25,5 [16,4; 32,1]	37/50 (74,0)	15,4 [11,8; 20,6]	0,59 [0,36; 0,97]	0,0357	10,1	<p>bei der Unterschied in den letzten beiden Datenschnitten statistisch signifikant war. Durch die geringe Patientenzahl von nur 51 bzw. 50 Patienten (Lenvatinib-Everolimus-Arm bzw. Everolimus-Arm) hat die Analyse jedoch nur eine geringe statistische Power und birgt die Gefahr, dass der Vorteil beim Gesamtüberleben unter- oder überschätzt werden kann. Dies schlägt sich in diesem Endpunkt in einem breiten 95%-Konfidenzintervall mit einer hohen oberen Intervallgrenze (0,97) nieder.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der 3. Datenschnitt (31.07.2015) zum Gesamtüberleben aufgrund der höchsten Datenreife als maßgeblich erachtet und herangezogen: Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben durch die Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus gegenüber Everolimus mit einer medianen Überlebenszeit von 25,5 Monaten (Lenvatinib + Everolimus) gegenüber von 15,4 Monaten (Everolimus) mit einer absoluten Differenz von +10,1 Monaten (Hazard Ratio (HR): 0,59, 95%-Konfidenzintervall (KI) [0,36; 0,97]; p = 0,035).</p> <p>Ein verlängertes medianes Gesamtüberleben durch Lenvatinib + Everolimus gegenüber Everolimus zeigte sich bereits zum 1. Datenschnitt (13.06.2014) mit einer absoluten Differenz von +8,0 Monaten, das jedoch nicht statistisch signifikant war (HR: 0,55, 95%-KI [0,30; 1,01]; p = 0,0623; Lenvatinib + Everolimus: 25,5; Everolimus: 17,5 Monate). Zum 2. Datenschnitt (10.12.2014) wurde der Unterschied im medianen Gesamtüberleben zugunsten der Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus statistisch signifikant (HR: 0,51, 95%-KI [0,30; 0,88]; p &lt; 0,05) mit einer medianen Überlebenszeit 25,5 Monaten (Lenvatinib + Everolimus) gegenüber 15,4 Monaten (Everolimus; absolute Differenz: +10,1 Monate).</p>
<p>1: Das mediane OS wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.</p> <p>2: Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (<math>\leq 13</math> g/dL vs. <math>&gt; 13</math> g/dL für Männer und <math>\leq 11,5</math> g/dL vs. <math>&gt; 11,5</math> g/dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (<math>\geq 10</math> mg/dL vs. <math>&lt; 10</math> mg/dL), mit „Therapiearm“ als Kovariate ermittelt.</p> <p>3: Ein zweiseitiger Test für den Behandlungseffekt mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (<math>\leq 13</math> g/dL vs. <math>&gt; 13</math> g/dL für Männer und <math>\leq 11,5</math> g/dL vs. <math>&gt; 11,5</math> g/dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (<math>\geq 10</math> mg/dL vs. <math>&lt; 10</math> mg/dL), mit „Therapiearm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von <math>\alpha = 0,05</math>, berechnet. Berechnung auf Basis der patientenindividuellen Daten, eigene Berechnungen gemäß Vorgehen des IQWiG (Tab. 15 IQWiG Bericht, Seite 21).</p> <p>dL: Deziliter; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: number (Anzahl); NE: not estimable (nicht berechenbar); HR: Hazard Ratio; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)</p> <p>Die in der Tabelle dargestellten Ergebnisse der drei Datenschnitte zeigen ein homogenes Bild zum Wirksamkeitsendpunkt OS. Sie weisen einen über drei Datenschnitte hinweg konsistenten, robusten, klinisch relevanten sowie zudem bezüglich der späteren und damit reiferen Datenschnitte signifikanten Vorteil im OS von Lenvatinib + Everolimus gegenüber Everolimus-Monotherapie nach. Es ergibt sich ein absoluter Vorteil im medianen OS von 8,0 bzw. 10,1 Monaten zu Gunsten von Lenvatinib + Everolimus. Alle Analysen erfolgten hierbei auf Basis der Intention to Treat (ITT)-Population, in die alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden.</p>								

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																						
<p><b>Insgesamt zeigt sich somit eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) ein <u>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben.</u></b></p> <p>Abweichend von der Einschätzung des IQWiG in der vorgelegten Dossierbewertung erachtet Eisai das PFS als einen die Morbidität abbildenden patientenrelevanten Endpunkt (siehe hierzu auch die Ausführungen im spezifischen Teil dieser Stellungnahme). Auch für das PFS ergibt sich auf Grundlage der im Dossier vorgelegten Daten bezüglich der Aussagekraft und Ergebnissicherheit ein <b>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</b>. In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der im Dossier als Hauptanalyse für das PFS vorgestellten verblindeten und unabhängigen Bewertung auf Basis des IIR sowie die gemäß Studienprotokoll a priori vorgesehene, im Dossier als Sensitivitätsanalyse genutzte Prüfarztbewertung aufgeführt:</p> <p><b>Tabelle 3: Ergebnisse für PFS (IIR und Tumorbewertung durch den Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 13.06.2014)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th colspan="2">Lenvatinib + Everolimus (N=51)</th> <th colspan="2">Everolimus (N=50)</th> <th rowspan="2">Stratifiziertes Cox-Modell HR<sup>2</sup> [95 %-KI]</th> <th rowspan="2">p-Wert aus dem stratifizierten Cox-Modell<sup>3</sup></th> <th rowspan="2">Absolute Differenz im medianen progressionsfreien Überleben (Monate)</th> </tr> <tr> <th>Ereignisse/N (%)</th> <th>Median<sup>1</sup> (Monate) [95 %-KI]</th> <th>Ereignisse/N (%)</th> <th>Median<sup>1</sup> (Monate) [95 %-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PFS</td> <td>24/51</td> <td>12,8 [7,4;</td> <td>29/50</td> <td>5,6 [3,6;</td> <td>0,45 [0,26;</td> <td>0,0050</td> <td>7,2</td> </tr> </tbody> </table>					Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus (N=51)		Everolimus (N=50)		Stratifiziertes Cox-Modell HR <sup>2</sup> [95 %-KI]	p-Wert aus dem stratifizierten Cox-Modell <sup>3</sup>	Absolute Differenz im medianen progressionsfreien Überleben (Monate)	Ereignisse/N (%)	Median <sup>1</sup> (Monate) [95 %-KI]	Ereignisse/N (%)	Median <sup>1</sup> (Monate) [95 %-KI]	PFS	24/51	12,8 [7,4;	29/50	5,6 [3,6;	0,45 [0,26;	0,0050	7,2	<p>In der Gesamtbewertung wird eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit ein geringer Zusatznutzen der Lenvatinib-Everolimus-Kombination gegenüber der Everolimus-Monotherapie festgestellt.</p>		
Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus (N=51)		Everolimus (N=50)			Stratifiziertes Cox-Modell HR <sup>2</sup> [95 %-KI]	p-Wert aus dem stratifizierten Cox-Modell <sup>3</sup>	Absolute Differenz im medianen progressionsfreien Überleben (Monate)																			
	Ereignisse/N (%)	Median <sup>1</sup> (Monate) [95 %-KI]	Ereignisse/N (%)	Median <sup>1</sup> (Monate) [95 %-KI]																							
PFS	24/51	12,8 [7,4;	29/50	5,6 [3,6;	0,45 [0,26;	0,0050	7,2																				



Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
(IIR)	(47,1)	17,5]	(58,0)	9,3]	0,79]				
PFS (Tu- mor- bewer- tung durch den Prüf- arzt	26/51 (51,0)	14,6 [5,9; 20,1]	37/50 (74,0)	5,5 [3,5; 7,1]	0,40 [0,24; 0,68]	0,0006	9,1		
<p>1: Das mediane PFS wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.</p> <p>2: Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (<math>\leq 13</math> g / dL vs. <math>&gt; 13</math> g / dL für Männer und <math>\leq 11,5</math> g / dL vs. <math>&gt; 11,5</math> g / dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (<math>\geq 10</math> mg / dL vs. <math>&lt; 10</math> mg / dL), mit „Therapiearm“ als Kovariate ermittelt.</p> <p>3: Ein zweiseitiger Test für den Behandlungseffekt mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (<math>\leq 13</math> g / dL vs. <math>&gt; 13</math> g / dL für Männer und <math>\leq 11,5</math> g / dL vs. <math>&gt; 11,5</math> g / dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (<math>\geq 10</math> mg / dL vs. <math>&lt; 10</math> mg / dL), mit „Therapiearm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von <math>\alpha = 0,05</math>, berechnet. Berechnung auf Basis der patientenindividuellen Daten, eigene Berechnungen gemäß Vorgehen des IQWiG zum OS (Tab. 15 IQWiG Bericht, Seite 21).</p> <p>dL: Deziliter; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: number (Anzahl); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)</p> <p>Aufgrund ihres Ausmaßes werden die Vorteile hinsichtlich des PFS eigenständig und vom nachgewiesenen Zusatznutzen für das OS separat betrachtet und als eigene patientenrelevante Kategorie bei der Ableitung des Zusatznutzens im von Eisai vorgelegten Dossier zur Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p>Der Endpunkt PFS weist ein niedriges Verzerrungspotential auf, da er mit</p>									

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hilfe definierter und objektiver Kriterien erfasst wurde (RECIST v.1.1) (Eisenhauer 2009). Für die Bewertung auf Basis IIR kann zudem die Einflussnahme des Patienten oder Arztes aufgrund der Kenntnis der Behandlung ausgeschlossen werden, da sie verblindet und unabhängig erfolgte. Alle Analysen waren prospektiv im Statistischen Analyseplan (SAP) präspezifiziert, eine ergebnisabhängige Berichtserstattung kann somit ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, in die alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotential vor, so dass die Einstufung in die Kategorie „Hinweis“ auch für den Morbiditätsendpunkt PFS gerechtfertigt ist.</p> <p><b>Insgesamt zeigte sich für den patientenrelevanten Endpunkt PFS somit eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit auch gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV und unter Berücksichtigung des niedrigen Verzerrungspotenzials ein <u>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</u>.</b></p>	<p>Das PFS wurde in der Studie 205 als primärer Endpunkt erhoben und war als Zeit zwischen Randomisierung und dem radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung oder dem Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Die primäre Analyse des PFS sollte erfolgen, sobald mindestens 90 Progressionsereignisse in allen Studienarmen und mindestens 60 Progressionsereignisse in jedem der präspezifizierten Vergleiche zwischen den Studienarmen erreicht wurden. Der Datenschnitt für die primäre Analyse des PFS erfolgte zum 13.06.2014, bei dem sich das mediane PFS zwischen den Behandlungsarmen mit einer absoluten Differenz von +7,2 Monaten statistisch signifikant unterschied (12,8 versus 5,6 Monate für Lenvatinib + Everolimus versus Everolimus; HR 0,45, 95%-KI [0,26; 0,79], <math>p = 0,0029</math>). Die Beurteilung des PFS erfolgte jedoch nicht symptombezogen, sondern ausschließlich anhand bildgebender Verfahren (gemäß dem Algorithmus der Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (RECIST) in der Version 1.1) sowohl durch einen Prüfarzt als durch eine verblindete und unab-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hängige Bewertung radiologischer Verfahren (IIR, Hauptanalyse).</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p>Für Lenvatinib liegt für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.</p>
<p><b>Die Kombination Lenvatinib + Everolimus zeigte ein insgesamt vorhersehbares und beherrschbares Verträglichkeitsprofil. Lediglich für den Endpunkt Diarrhö Grad <math>\geq 3</math> ergab sich in den durchgeführten Analysen ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Ungunsten der Kombinationstherapie. Diarrhö ist dabei eine bekannte Nebenwirkung beim Einsatz von TKI, die jedoch mit geeigneten medizinischen Maßnahmen behandelbar ist.</b></p> <p>Aufgrund der sehr unterschiedlichen medianen Gesamtbeobachtungszeiten (267 Tage bei Lenvatinib + Everolimus vs. 160 Tage bei Everolimus) basiert die Bewertung der Verträglichkeit von Lenvatinib in dem vorgelegten Dossier allein auf den Analysen der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Die Ergebnisse dieser Time-to-Event-Analysen sind ausführlich im Modul 4 des Dossiers dargestellt. Für die folgenden Kategorien unerwünschter Ereignisse (UE) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE mit CTCAE Grad <math>\geq 3</math>, schwerwiegende UE (SUE), und UE, die zum Therapieabbruch führten</li> </ul>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Anämie mit CTCAE Grad <math>\geq 3</math> und arterielle Hypertonie mit CTCAE Grad <math>\geq 3</math></li></ul> <p>Für die UE Fatigue und Hyperglykämie (jeweils mit CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) war das HR aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse nicht berechenbar. Auch die Analysen der zusätzlichen, vom IQWiG in seiner Nutzenbewertung ergänzten, UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Pneumonitis und Blutungen mit CTCAE Grad <math>\geq 3</math> zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Ausführungen weiter unten im spezifischen Teil der Stellungnahme) und ändern somit die Bewertung der Verträglichkeit nicht. Die notwendigen Anpassungen im Dosierungsmanagement, die beim Auftreten der jeweiligen UE, insbesondere auch bei Auftreten einer Diarrhö von CTCAE Grad <math>\geq 3</math>, angezeigt sind, sind in der gültigen Fachinformation für Kisplyx<sup>®</sup> beschrieben (Eisai Europe Ltd. 2016).</p> <p>Für Diarrhö mit Grad <math>\geq 3</math> (HR: 9,22; 95 %-KI [1,18; 72,19]) zeigte sich für Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zur Everolimus-Monotherapie ein statistisch signifikanter Nachteil, der vom IQWiG als Anhaltspunkt gewertet wird. Diese gesteigerte Häufigkeit der Diarrhö im Kombinationsarm wurde im European Public Assessment Report (EPAR) der European Medicines Agency (EMA) als „additiver Effekt“ der zwei Wirkstoffe betrachtet, welche durch eine frühzeitige, konsequente medikamentöse Therapie behandelt werden kann (EMA 2016).</p> <p>Im Verlauf der Studie 205 trat bei 10 von 51 Patienten eine Diarrhö vom Grad 3 auf. Es traten keine Fälle einer Diarrhö vom Grad 4 auf. Bei 3 dieser 10 Patienten bestand bereits im Vorfeld des Studienbeginns eine Diarrhö, deren Behandlung im Rahmen der Studie 205 mittels Loperamid weitergeführt wurde. In der Mehrzahl der Fälle (6 von 10) wurden die Ereignisse (nebst supportiver Therapie) durch eine Dosisunterbrechung oder Dosisreduktion gehandhabt. In nur einem Fall (1 von 10) erfolgte ein Therapieabbruch. Insgesamt war die Diarrhö mit schwerem Ausprägungsgrad in der</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studie 205 durch konsequentes Nebenwirkungsmanagement als beherrschbar einzuordnen.</p> <p>Grundsätzlich ist Diarrhö keine Lenvatinib-spezifische Nebenwirkung, sondern vielmehr eine charakteristische Nebenwirkung beim Einsatz von TKI, bei denen Diarrhö bereits in Anwendung als Monotherapie sehr häufig auftritt (Lieb 2016). Die durch den inzwischen langjährigen Einsatz von TKI gewonnen Erfahrungswerte ermöglichen jedoch einen adäquaten Umgang mit der Diarrhö, wie in mehreren aktuellen Übersichtsarbeiten zum Management von Nebenwirkungen beim Einsatz zielgerichteter Therapien beim RCC berichtet (Edmonds 2012; Eisen 2012; Lieb 2016). In diesen Arbeiten werden die Symptome der Diarrhö beim Einsatz konsequenter, rasch eingeleiteter klinischer Interventionsmaßnahmen als in der Regel gut behandelbar beschrieben (Edmonds 2012; Eisen 2012; Lieb 2016).</p> <p><b>Für das Verträglichkeitsprofil der Kombination von Lenvatinib und Everolimus bleibt festzuhalten, dass die beobachteten UE im Rahmen der Behandlung des fortgeschrittenen RCC vorhersehbar und beherrschbar sind. Alleine die Diarrhö trat signifikant häufiger im Kombinationsarm im Vergleich zur Everolimus-Monotherapie auf. Auch wenn es sich um eine für den betroffenen Patienten sehr belastende Nebenwirkung handeln kann, so lässt sich die Diarrhö über eine konsequente Therapie behandeln und führte nur bei einem Patienten im Rahmen der Studie 205 zu einem Therapieabbruch.</b></p>	<p>Für Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen drei Datenschnitte vor (13.06.2014, 10.12.2014 und 31.07.2015), von denen der 3. Datenschnitt (31.07.2015) aufgrund der höchsten Datenreife als maßgeblich erachtet und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wird. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiten zwischen den beiden Behandlungsgruppen werden für die Beurteilung der statistischen Signifikanz die Analysen der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses (in Tagen) herangezogen. Da die Nebenwirkungen nicht über den gesamten Studienzeitraum (bis zum Tod der Patienten), sondern lediglich für den Zeitraum der Behandlung zuzüglich 30 Tage Nachbeobachtungszeit erfasst wurden, war die Beobachtungszeit für diese Endpunktkategorie systematisch verkürzt.</p> <p>Das Nebenwirkungsprofil kann durch die niedrigen Fallzahlen der Studie (51 bzw. 50 Patienten im Lenvatinib-Everolimus-Arm bzw.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Everolimus-Arm) nicht adäquat abgebildet werden. Durch die damit verbundene geringe statistischen Power können identifizierte statistisch signifikante Effekte bei den Nebenwirkungen unter- oder überschätzt werden.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse traten in der Studie 205 in beiden Studienarmen bei allen Patienten (100 %) mindestens einmal auf, sodass sich im Vergleich durch den sehr hohen Anteil an der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse keine Aussage für die Bewertung des Zusatznutzens ableiten lassen. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden daher nur deskriptiv dargestellt.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten unter der Lenvatinib-Everolimus-Kombination bei 58,5 % und unter Everolimus bei 42,0 % der Patienten auf. Die Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied auf.</p> <p>Der überwiegende Anteil der Patienten in beiden Behandlungsarmen war von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) betroffen, wobei unter der Lenvatinib-Everolimus-Kombination mehr Patienten betroffen waren (76,5 %) als unter der Everolimus-Monotherapie (54,0 %). Ebenso traten mehr Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse bei Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zur Everolimus-Monotherapie auf (25,5 % versus 12,0 %). In der Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis zeigte sich jedoch sowohl für schwere UE als auch für Therapieabbrüche aufgrund von UE kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>Bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen traten Diarrhö und Hypertonie (jeweils CTCAE-Grad 3 oder 4) bei deutlich mehr Patienten unter der Lenvatinib-Everolimus-Kombination auf als</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unter Everolimus-Monotherapie (Diarrhö: 19,6 % versus 2,0 %; Hypertonie: 13,7 % versus 2,0 %;). Bei den Diarrhoen – nicht jedoch bei den Hypertonien – schlug sich dies auch in einem statistisch signifikanten Unterschied in der Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis nieder. Somit liegt hinsichtlich der schweren Diarrhö mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ein Nachteil für die Lenvatinib-Everolimus-Kombination gegenüber der Monotherapie vor. Dieser Nachteil stellt eine schwerwiegende Belastung für den Patienten dar, die jedoch als Substanzklasseneffekt bekannt ist.</p> <p>Als weitere spezifische unerwünschte Ereignisse traten Anämie (CTCAE-Grad 3 oder 4), Blutungen (CTCAE-Grad 3) und Pneumonitis (CTCAE-Grad 3) unter Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus bei weniger Patienten auf als in der Everolimus-Monotherapie, jedoch zeichnete sich in den Time-to-Event-Analysen kein statistisch signifikanter Unterschied ab.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Fazit</b></p> <p>Unter Berücksichtigung der therapeutischen Bedeutung, der für den Wirksamkeitsendpunkt OS gezeigten nachhaltigen, bisher nicht erreichten großen deutlichen Überlebenszeitverlängerung von über 10 Monaten im zweiten und dritten Datenschnitt und einem HR von &lt; 0,60 zu allen drei Datenschnitten sowie der erheblich verlängerten Zeit bis zur Progression von über 7 Monaten (HR: 0,45) für diese seltene, sehr schwere und in diesem Krankheitsstadium praktisch immer unheilbare Tumorerkrankung, für die ein dringender Therapiebedarf besteht, ergibt sich in der Zusammenschau mit dem insgesamt vorhersehbaren und beherrschbaren Verträglichkeitsprofil für Lenvatinib + Everolimus gegenüber der ZVT Everolimus in Monotherapie ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen, basierend auf den Ergebnissen des direkten Vergleichs mit Everolimus.</p> <p><b>In der Gesamtschau ergibt sich für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus somit aus Sicht von Eisai ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</b></p>	<p>Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie E7080-G000-205 (im Folgenden: Studie 205) vor.</p> <p>Für die Ergebnisse zur Mortalität liegt für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil vor, da die Ergebnisse eine relevant verlängerte Überlebenszeit nachweisen. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegt ein statistisch signifikanter Nachteil hinsichtlich der Diarrhö (CTCAE-Grad 3 oder 4) vor, die unter der Lenvatinib-Everolimus-Kombination früher auftrat.</p> <p>In der patientenrelevanten Endpunktkategorie Morbidität wurden keine Endpunkte zur Symptomatik erhoben und für den patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Daten erhoben. Daher liegen für die Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität keine Daten vor. Aussagen zur Morbidität und Le-</p>



Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bensqualität haben im vorliegenden fortgeschrittenen Krankheitsstadium jedoch einen besonders hohen Stellenwert.</p> <p>In der Gesamtbewertung wird eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit ein geringer Zusatznutzen der Lenvatinib-Everolimus-Kombination gegenüber der Everolimus-Monotherapie festgestellt.</p> <p>Das Verzerrungspotential der Studie 205 wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential für das Gesamtüberleben als niedrig und für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen als potenziell hoch eingestuft. Durch einen möglichen Zusammenhang zwischen Progression und unerwünschten Ereignissen können potenziell informative Zensierungen vorliegen, die durch die unterschiedlich langen medianen Beobachtungszeiten zwischen den beiden Behandlungsarmen für die Nebenwirkungen im 3. Datenschnitt in deutlichem Umfang möglich sind (Beobachtungszeit Kombinationsarm versus Everolimus-Arm: 8,77 Monate versus 5,26 Monate). Mit der geringen Patientenzahl von nur 51 bzw. 50 Patienten (Lenvatinib-Everolimus-Arm bzw. Everolimus-Arm) geht eine geringe statistische Power zur Identifizierung statistisch signifikanter Effekte einher und damit die Gefahr einer Unter- oder Überschätzung identifizierter negativer und positiver Effekte. Insbesondere kann ein Nebenwirkungsprofil durch solche niedrigen Fallzahlen nicht adäquat abgebildet werden. Beim Gesamtüberleben schlägt sich diese Problematik in dem breiten 95%-Konfidenzintervall mit einer hohen oberen Grenze (0,97) nieder. Aufgrund der Einschlusskriterien der Studie bestehen zudem Unsicherheiten, inwiefern die Ergebnisse der Studie 205 auf Patienten übertragbar sind, die einen</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ECOG-PS &gt; 1 aufweisen, Hirnmetastasen haben, dem mittleren Erkrankungsalter in Deutschland entsprechen bzw. älter sind als die Studienteilnehmer und einen nicht-klarzelligen histologischen Subtyp aufweisen. Darüber hinaus wurde in der Studie die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht und keine patientenrelevanten Endpunkte für die Morbidität erhoben.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich daher eine erhebliche Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität in Deutschland. Aus diesen Gründen wird die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.</p> <p>Somit liegt für Lenvatinib für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.39; Z.6–7	<p><u>Anmerkung:</u>            Bezüglich der Bewertung der Morbidität schreibt das IQWiG: „Zusammenfassend wird das PFS in der vorliegenden Operationalisierung daher nicht als patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen.“</p> <p><u>Stellungnahme:</u>            Das PFS ist ein in vielen Verfahren, und so auch in der Nutzenbewertung zu Lenvatinib, kontrovers diskutierter Endpunkt. Grundsätzlich zählt das PFS zu den am häufigsten verwendeten primären Endpunkten bei Studien zur Wirksamkeit neuer onkologischer Arzneimittel in der palliativen Therapie. Im Gegensatz zur Einschätzung des IQWiG erachtet Eisai den Endpunkt PFS als unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>Bei Patienten mit fortgeschrittenem RCC ist die Verzögerung der Krankheitsprogression aufgrund des in der Regel nur noch palliativen Behandlungsansatzes neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens ein weiteres zentrales Ziel der Therapie. Die für die Beurteilung einer Krankheitsprogression in der Studie 205 zugrunde gelegten RECIST-Kriterien (Version 1.1) (Eisenhauer 2009) stellen den international anerkannten und etablierten Standard in der Beurteilung des Tumoransprechens dar. Demnach liegt ab ei-</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ner 20 %igen Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen (bei einem Wachstum von insgesamt mindestens 5 mm) oder bei der Bildung neuer Läsionen bzw. Metastasen ein Progress vor (Eisenhauer 2009).</p> <p>Den RECIST-Kriterien folgend wird deutlich, dass ein Progress für den Patienten unmittelbar mit einer Verschlechterung der tumorassoziierten Symptomatik seiner Erkrankung einhergehen kann. Im Fall der Bildung von Metastasen resultiert der Progress beim RCC in einer direkten Verschlechterung der Krankheitsprognose. Nach Metastasierung ihrer Erkrankung versterben 40 bis 50 % der Patienten innerhalb eines Jahres im Vergleich zu 14 % der Patienten ohne Metastasen (UICC Stadien I bis III) (Cohen 2005; Motzer 2004; Tumorregister München 2016). Die 5-Jahresüberlebensrate beläuft sich lediglich auf 8 bis 14 % in dieser Patientengruppe (ACS 2016; Cohen 2005; LPO 2015; Ng 2008; Patard 2005). Die Feststellung des Eintritts eines Progresses kann daher für den Patienten mit unmittelbarer Angst verbunden sein.</p> <p>Die häufigste Lokalisation für Metastasen beim RCC ist mit 60 bis 70 % die Lunge (LPO 2015). Durch die Bildung neuer bzw. durch das Wachstum bereits vorhandener Lungenmetastasen kann es zu Dyspnoe und Hustenanfällen bzw. zu einer Verschlechterung dieser Symptomatik kommen. Dies wirkt sich negativ auf die Lebensqualität der Patienten aus und kann darüber hinaus zu einer Einschränkung bei der Teilnahme am beruflichen und sozialen Leben führen.</p> <p>Das Hinauszögern einer Progression der Erkrankung wird von den Patienten demgegenüber als direkter Vorteil wahrgenommen, stellt es doch einen für den Patienten selbst erlebbaren Therapieerfolg</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dar. Im Fall der Kombination von Lenvatinib + Everolimus bedeutet dies für den Patienten, dass er über einen Zeitraum von im Median 12,8 Monaten, und damit 7,2 Monate länger als bei einer Everolimus-Monotherapie (5,5 Monate im Median), durch seinen Arzt nicht über ein Fortschreiten seiner Erkrankung und der oben genannten, gegebenenfalls unmittelbar erlebbaren, Auswirkungen informiert werden muss. Nicht zuletzt bleibt dem Patienten hierdurch eine gegebenenfalls weitere Therapieumstellung erspart.</p> <p>Nicht zuletzt wegen diesen für den Patienten direkt erlebbaren Vorteilen eines hinausgezögerten bzw. verhinderten Krankheitsprogresses erachten sowohl die EMA als auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) das PFS als klinisch relevanten Endpunkt, vorausgesetzt, dass der Behandlungseffekt bezüglich des PFS ausreichend groß ist, um etwaige Verträglichkeitsprobleme zu überwiegen (EMA 2012). Diese Meinung wird von diversen Fachgesellschaften geteilt, so z. B. der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO 2012) sowie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO 2013).</p> <p>Grundsätzlich erfüllt die Therapie mit Lenvatinib + Everolimus mit einem deutlichen absoluten, medianen PFS-Vorteil von 7,2 Monaten auf Basis IIR (HR: 0,45 [0,26; 0,79]) zu Gunsten der Kombination im Vergleich zur Everolimus-Monotherapie die Voraussetzungen der Zulassungsbehörden und der o.g. Fachgesellschaften.</p> <p>Es sei in diesem Zusammenhang auch auf die im Nutzendossier ergänzend dargestellten Ergebnisse der ORR hingewiesen, die mit 43 % für Lenvatinib + Everolimus gegenüber 6 % für Everolimus-</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Monotherapie (Prüfarztbewertung) bzw. 35 % gegenüber 0 % (IIR) ebenso deutlich zu Gunsten der Kombination im Vergleich zur Everolimus-Monotherapie ausfallen.</p> <p>Eine ausführliche Begründung für die Patientenrelevanz findet sich ebenfalls in Modul 4 (Abschnitt 4.1) des vorgelegten Dossiers.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Eisai bittet den G-BA im Rahmen seiner Beschlussfassung die Ergebnisse der Studie 205 zum PFS als patientenrelevant anzuerkennen und diese entsprechend bei der Ableitung des Zusatznutzens von Lenvatinib in der Kategorie Morbidität zu berücksichtigen.</p>	<p>Das PFS wurde in der Studie 205 als primärer Endpunkt erhoben und war als Zeit zwischen Randomisierung und dem radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung oder dem Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Die primäre Analyse des PFS sollte erfolgen, sobald mindestens 90 Progressionsereignisse in allen Studienarmen und mindestens 60 Progressionsereignisse in jedem der präspezifizierten Vergleiche zwischen den Studienarmen erreicht wurden. Der Datenschnitt für die primäre Analyse des PFS erfolgte zum 13.06.2014, bei dem sich das mediane PFS zwischen den Behandlungsarmen mit einer absoluten Differenz von +7,2 Monaten statistisch signifikant unterschied (12,8 versus 5,6 Monate für Lenvatinib + Everolimus versus Everolimus; HR 0,45, 95%-KI [0,26; 0,79], p = 0,0029). Die Beurteilung des PFS erfolgte jedoch nicht symptombezogen, sondern ausschließlich anhand bildgebender Verfahren (gemäß dem Algorithmus der Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (RECIST) in der Version 1.1) sowohl durch einen Prüfarzt als durch eine verblindete und unabhängige Bewertung radiologischer Verfahren (IIR, Hauptanalyse).</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.
S.6, Z. 27–30; S. 40, Z. 21–36; S.41, Z. 11–15	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die in der Tabelle 16 dargestellten spezifischen UE über die Beschäftigung mit dem Thema identifiziert wurden. Bezüglich der Auswertung der unerwünschten Ereignisse weist das IQWiG in diesem Zusammenhang auf das Fehlen der Daten für die spezifischen UE Infektionen, Pneumonitis und Blutungen (S. 6 und S. 40 IQWiG-Nutzenbewertung) hin. Des Weiteren stellt das IQWiG auf Seite 41 seiner Nutzenbewertung fest, dass nur für die Endpunkte OS und PFS Kaplan-Meier-Kurven im Dossier vorliegen, nicht aber für die Verträglichkeitsendpunkte.</p> <p><u>Stellungnahme:</u></p> <p>Wie in der Operationalisierung zum Endpunkt Verträglichkeit im Nutzendossier (Abschnitt 4.3.1.3.1.4 im Modul 4) beschrieben, wurden nur solche UE für die ergänzende Analyse herangezogen, die in mindestens einer Behandlungsgruppe bei mindestens fünf Patienten auftraten, basierend auf dem CSR-Datenschnitt 13.06.2014. Die Grenze von fünf Patienten mit Ereignis auf "Preferred Term"-Ebene wurde festgelegt, um tatsächliche Signale identifizieren zu können. Die vom IQWiG angeführten weiteren UE entsprachen nicht diesem Kriterium und wurden daher in Modul 4 nicht dargestellt.</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p>Dieser Rationale folgend wurden im Dossier als UE die Preferred Terms Anämie, Diarrhö, Fatigue, Hyperglykämie und arterielle Hypertonie aufgenommen.</p> <p>Im Folgenden finden sich dennoch die entsprechenden ergänzenden Analysen der vom IQWiG als fehlend benannten UE Infektionen, Pneumonitis und Blutungen jeweils mit CTCAE Grad <math>\geq 3</math> für den Datenschnitt 31.07.2015.</p> <p>Für das UE Infektionen wurde die System Organ Class Infektionen und parasitäre Erkrankungen ("infections and infestations") herangezogen, für das UE Pneumonitis der Preferred Term Pneumonitis und für das UE Blutungen die standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardised MedDRA Queries, SMQ) Blutungen, wobei Laborwertänderungen nicht mit einbezogen wurden.</p> <p><b>Tabelle 4: Ergebnisse für die ergänzenden Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten spezifischen UE (in Tagen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)</b></p> <table border="1" data-bbox="280 1102 1131 1388"> <thead> <tr> <th data-bbox="280 1102 564 1262">Endpunkt</th> <th data-bbox="564 1102 772 1262">Median<sup>1</sup> (Tage) Ereignisse/N Lenvatinib + Everolimus</th> <th data-bbox="772 1102 981 1262">Median<sup>1</sup> (Tage) Ereignisse/N Everolimus</th> <th data-bbox="981 1102 1131 1262">Hazard Ratio<sup>2</sup> [95 % KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="280 1262 564 1388">Zeit bis zur ersten Infektion oder parasitären Erkrankung mit CTCAE Grad <math>\geq 3</math></td> <td data-bbox="564 1262 772 1388">NE (5/51)</td> <td data-bbox="772 1262 981 1388">NE (4/50)</td> <td data-bbox="981 1262 1131 1388">1,04 [0,28; 3,91]</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Median <sup>1</sup> (Tage) Ereignisse/N Lenvatinib + Everolimus	Median <sup>1</sup> (Tage) Ereignisse/N Everolimus	Hazard Ratio <sup>2</sup> [95 % KI]	Zeit bis zur ersten Infektion oder parasitären Erkrankung mit CTCAE Grad $\geq 3$	NE (5/51)	NE (4/50)	1,04 [0,28; 3,91]	
Endpunkt	Median <sup>1</sup> (Tage) Ereignisse/N Lenvatinib + Everolimus	Median <sup>1</sup> (Tage) Ereignisse/N Everolimus	Hazard Ratio <sup>2</sup> [95 % KI]							
Zeit bis zur ersten Infektion oder parasitären Erkrankung mit CTCAE Grad $\geq 3$	NE (5/51)	NE (4/50)	1,04 [0,28; 3,91]							



Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zeit bis zur ersten Pneumonitis mit CTCAE Grad $\geq 3$	NE (0/51)	NE (3/50)	NE	
	Zeit bis zur ersten Blutung mit CTCAE Grad $\geq 3$	NE (4/51)	NE (1/50)	3,33 [0,37; 30,12]	
	<p>1: Der Median wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.</p> <p>2: Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell ermittelt.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); KI: Konfidenzintervall; N: number (Anzahl); NE: not estimable (nicht berechenbar); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse</p>				
	<p>Die Kaplan-Meier Plots dieser spezifischen UE sowie der im Dossier dargestellten UE-Kategorien (Gesamtzahl UE, SUE, UE mit CTCAE Grad <math>\geq 3</math>, Abbruch wegen UE, sowie die spezifischen UE mit CTCAE Grad <math>\geq 3</math>, Anämie, Diarrhö und Hypertonie) finden sich im Anhang 1 der Stellungnahme. Hierbei ist zu beachten, dass aus Konsistenzgründen zum Bericht des IQWiG für die bereits im Nutzendossier dargestellten spezifischen UE die Ergebnisse mit CTCAE Grad <math>\geq 3</math> dargestellt wurden, also inklusive der UE mit CTCAE Grad 5, falls zutreffend. Hieraus ergeben sich keine Änderungen des bereits im Dossiers dargestellten Verträglichkeitsprofils von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zur ZVT.</p>				

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>Da für die UE Fatigue und Hyperglykämie sowie die Pneumonitis (jeweils mit CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse das HR nicht berechenbar war, sind für diese UE keine Kaplan-Meier-Plots angehängt.</p> <p>Im Folgenden sind zudem die Inzidenzraten der vom IQWiG benannten weiteren spezifischen UE als supportive Analyse dargestellt (Tabelle 5).</p> <p><b>Tabelle 5: Ergebnisse für ergänzende Analysen zur Inzidenzrate spezifischer UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 31.07.2015)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Ereignisse/N (%) Lenvatinib + Everolimus</th> <th>Ereignisse/N (%) Everolimus</th> <th>RR [95 %-KI]</th> <th>OR [95 %-KI]</th> <th>RD [95 %-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Ereignisse/N (%) Lenvatinib + Everolimus	Ereignisse/N (%) Everolimus	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]							
Endpunkt	Ereignisse/N (%) Lenvatinib + Everolimus	Ereignisse/N (%) Everolimus	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]									

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen mit CTCAE Grad ≥ 3	5/51 (9,8)	4/50 (8,0)	1,23 [0,35; 4,30]	1,25 [0,32; 4,95]	0,02 [-0,09; 0,13]	
	Pneumonitis mit CTCAE Grad ≥ 3	0/51 (0,0)	3/50 (6,0)	0,14 [0,01; 2,64]	0,13 [0,01; 2,62]	-0,06 [-0,13; 0,01]	
	Blutungen mit CTCAE Grad ≥ 3	4/51 (7,8)	1/50 (2,0)	3,92 [0,45; 33,88]	4,17 [0,45; 38,69]	0,06 [-0,02; 0,14]	
	<p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); KI: Konfidenzintervall; N: number (Anzahl); NE: not estimable (nicht berechenbar); OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse</p> <p>Eigene post-hoc Berechnungen</p>						
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Eisai bittet um Kenntnisnahme der Ergebnisse dieser aus Transparenzgründen dargestellten Analysen. Diese ändern die Einschätzung der Verträglichkeit nicht und haben keinen Einfluss auf die Ergebnissicherheit und das Ausmaß des Zusatznutzens in der Gesamtschau.</p>						<p>Bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen traten Diarrhö und Hypertonie (jeweils CTCAE-Grad 3 oder 4) bei deutlich mehr Patienten unter der Lenvatinib-Everolimus-Kombination auf als unter Everolimus-Monotherapie (Diarrhö: 19,6 % versus 2,0 %; Hypertonie: 13,7 % versus 2,0 %;). Bei den Diarrhoen – nicht jedoch bei den Hypertonien – schlug sich dies auch in einem statistisch signifikanten Unterschied in der Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>nieder. Somit liegt hinsichtlich der schweren Diarrhö mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ein Nachteil für die Lenvatinib-Everolimus-Kombination gegenüber der Monotherapie vor. Dieser Nachteil stellt eine schwerwiegende Belastung für den Patienten dar, die jedoch als Substanzklasseneffekt bekannt ist.</p> <p>Als weitere spezifische unerwünschte Ereignisse traten Anämie (CTCAE-Grad 3 oder 4), Blutungen (CTCAE-Grad 3) und Pneumonitis (CTCAE-Grad 3) unter Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus bei weniger Patienten auf als in der Everolimus-Monotherapie, jedoch zeichnete sich in den Time-to-Event-Analysen kein statistisch signifikanter Unterschied ab.</p>
S.41, Z. 3–7	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Im Rahmen der Bewertung der UE schreibt das IQWiG: „In Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung werden ergänzend alle UE zum 1. Datenschnitt (13.06.2014) dargestellt, die mit einer Häufigkeit von <math>\geq 10\%</math> in mindestens einem der beiden Studienarme auftraten, sowie alle SUE mit einer Häufigkeit von <math>\geq 5\%</math>, schweren UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) mit einer Häufigkeit von <math>\geq 5\%</math> und häufige Abbrüche wegen UE mit einer Häufigkeit von <math>\geq 1\%</math> (Tabelle 23 bis Tabelle 26).“</p> <p><u>Stellungnahme:</u></p> <p>Aus Konsistenzgründen sind im Folgenden die Inzidenzraten aller UE zu dem bereits im Nutzendossier für die Darstellung der Verträglichkeit herangezogenen 3. Datenschnitt (31.07.2015) dargestellt, die mit einer Häufigkeit von <math>\geq 10\%</math> in mindestens einem der</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																						
	<p>beiden Studienarme auftraten. Zudem sind die Inzidenzraten der schweren UE des CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> mit einer Häufigkeit von <math>\geq 5\%</math>, aller SUE mit einer Häufigkeit von <math>\geq 5\%</math>, sowie Abbrüche wegen UE mit einer Häufigkeit von <math>\geq 1\%</math> angegeben.</p> <p><b>Tabelle 6: Häufige UE (im PT <math>\geq 10\%</math> in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus (Datenschnitt 31.07.2015)</b></p> <table border="1" data-bbox="273 699 1167 1382"> <thead> <tr> <th data-bbox="273 699 728 767">Studie</th> <th colspan="2" data-bbox="736 699 1167 767">Patienten mit Ereignis n (%)</th> </tr> <tr> <th data-bbox="273 774 728 842">PT<sup>a</sup></th> <th data-bbox="736 774 981 842">Lenvatinib + Everolimus</th> <th data-bbox="990 774 1167 842">Everolimus</th> </tr> <tr> <th data-bbox="273 849 728 874">Studie 205</th> <th data-bbox="736 849 981 874">N=51</th> <th data-bbox="990 849 1167 874">N=50</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="273 880 728 906"><b>Gesamtrate UE</b></td> <td data-bbox="736 880 981 906">51 (100,0)</td> <td data-bbox="990 880 1167 906">50 (100,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 912 728 938">Diarrhö</td> <td data-bbox="736 912 981 938">43 (84,3)</td> <td data-bbox="990 912 1167 938">17 (34,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 944 728 970">Appetit vermindert</td> <td data-bbox="736 944 981 970">27 (52,9)</td> <td data-bbox="990 944 1167 970">9 (18,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 976 728 1002">Fatigue</td> <td data-bbox="736 976 981 1002">26 (51,0)</td> <td data-bbox="990 976 1167 1002">16 (32,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 1008 728 1034">Erbrechen</td> <td data-bbox="736 1008 981 1034">24 (47,1)</td> <td data-bbox="990 1008 1167 1034">6 (12,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 1040 728 1066">Übelkeit</td> <td data-bbox="736 1040 981 1066">22 (43,1)</td> <td data-bbox="990 1040 1167 1066">8 (16,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 1072 728 1098">Hypertonie</td> <td data-bbox="736 1072 981 1098">21 (41,2)</td> <td data-bbox="990 1072 1167 1098">5 (10,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 1104 728 1129">Husten</td> <td data-bbox="736 1104 981 1129">20 (39,2)</td> <td data-bbox="990 1104 1167 1129">15 (30,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 1136 728 1161">Hypercholesterinämie</td> <td data-bbox="736 1136 981 1161">18 (35,3)</td> <td data-bbox="990 1136 1167 1161">8 (16,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 1168 728 1193">Hypertriglyceridämie</td> <td data-bbox="736 1168 981 1193">18 (35,3)</td> <td data-bbox="990 1168 1167 1193">12 (24,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 1200 728 1225">Gewicht erniedrigt</td> <td data-bbox="736 1200 981 1225">16 (31,4)</td> <td data-bbox="990 1200 1167 1225">4 (8,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 1232 728 1257">Arthralgie</td> <td data-bbox="736 1232 981 1257">15 (29,4)</td> <td data-bbox="990 1232 1167 1257">7 (14,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 1264 728 1289">Ödem peripher</td> <td data-bbox="736 1264 981 1289">15 (29,4)</td> <td data-bbox="990 1264 1167 1289">9 (18,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 1295 728 1321">Stomatitis</td> <td data-bbox="736 1295 981 1321">15 (29,4)</td> <td data-bbox="990 1295 1167 1321">21 (42,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="273 1327 728 1353">Asthenie</td> <td data-bbox="736 1327 981 1353">13 (25,5)</td> <td data-bbox="990 1327 1167 1353">3 (6,0)</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Patienten mit Ereignis n (%)		PT <sup>a</sup>	Lenvatinib + Everolimus	Everolimus	Studie 205	N=51	N=50	<b>Gesamtrate UE</b>	51 (100,0)	50 (100,0)	Diarrhö	43 (84,3)	17 (34,0)	Appetit vermindert	27 (52,9)	9 (18,0)	Fatigue	26 (51,0)	16 (32,0)	Erbrechen	24 (47,1)	6 (12,0)	Übelkeit	22 (43,1)	8 (16,0)	Hypertonie	21 (41,2)	5 (10,0)	Husten	20 (39,2)	15 (30,0)	Hypercholesterinämie	18 (35,3)	8 (16,0)	Hypertriglyceridämie	18 (35,3)	12 (24,0)	Gewicht erniedrigt	16 (31,4)	4 (8,0)	Arthralgie	15 (29,4)	7 (14,0)	Ödem peripher	15 (29,4)	9 (18,0)	Stomatitis	15 (29,4)	21 (42,0)	Asthenie	13 (25,5)	3 (6,0)	
Studie	Patienten mit Ereignis n (%)																																																							
PT <sup>a</sup>	Lenvatinib + Everolimus	Everolimus																																																						
Studie 205	N=51	N=50																																																						
<b>Gesamtrate UE</b>	51 (100,0)	50 (100,0)																																																						
Diarrhö	43 (84,3)	17 (34,0)																																																						
Appetit vermindert	27 (52,9)	9 (18,0)																																																						
Fatigue	26 (51,0)	16 (32,0)																																																						
Erbrechen	24 (47,1)	6 (12,0)																																																						
Übelkeit	22 (43,1)	8 (16,0)																																																						
Hypertonie	21 (41,2)	5 (10,0)																																																						
Husten	20 (39,2)	15 (30,0)																																																						
Hypercholesterinämie	18 (35,3)	8 (16,0)																																																						
Hypertriglyceridämie	18 (35,3)	12 (24,0)																																																						
Gewicht erniedrigt	16 (31,4)	4 (8,0)																																																						
Arthralgie	15 (29,4)	7 (14,0)																																																						
Ödem peripher	15 (29,4)	9 (18,0)																																																						
Stomatitis	15 (29,4)	21 (42,0)																																																						
Asthenie	13 (25,5)	3 (6,0)																																																						

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Abdominalschmerzen	12 (23,5)	1 (2,0)
	Dyspnoe	12 (23,5)	11 (22,0)
	Hypothyreose	12 (23,5)	1 (2,0)
	Proteinurie	12 (23,5)	7 (14,0)
	Rückenschmerzen	11 (21,6)	7 (14,0)
	Fieber	11 (21,6)	5 (10,0)
	Dysphonie	10 (19,6)	2 (4,0)
	Anämie	9 (17,6)	13 (26,0)
	Epistaxis	9 (17,6)	12 (24,0)
	Kopfschmerzen	9 (17,6)	5 (10,0)
	Schlaflosigkeit	9 (17,6)	1 (2,0)
	Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	9 (17,6)	2 (4,0)
	Ausschlag	9 (17,6)	11 (22,0)
	Schmerzen im Oberbauch	8 (15,7)	3 (6,0)
	Hyperglykämie	8 (15,7)	12 (24,0)
	Thyreotropin im Blut	7 (13,7)	1 (2,0)
	Hypokaliämie	7 (13,7)	1 (2,0)
	Pruritus	7 (13,7)	7 (14,0)
	Obstipation	6 (11,8)	9 (18,0)
	Dyspepsie	6 (11,8)	6 (12,0)
	Nasopharyngitis	6 (11,8)	6 (12,0)
	Mundschmerzen	6 (11,8)	1 (2,0)
	Schmerzen in den Extremitäten	6 (11,8)	3 (6,0)
	Mundulzeration	5 (9,8)	5 (10,0)
	Belastungsdyspnoe	4 (7,8)	5 (10,0)
	Infektion der oberen Atemwege	4 (7,8)	7 (14,0)
	Pneumonitis	3 (5,9)	6 (12,0)
	Infektion der unteren Atemwege		

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																															
	<table border="1"> <tr> <td>Hämoglobin erniedrigt</td> <td>2 (3,9)</td> <td>6 (12,0)</td> </tr> <tr> <td>Makulöser Ausschlag</td> <td>1 (2,0)</td> <td>5 (10,0)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>1 (2,0)</td> <td>5 (10,0)</td> </tr> </table> <p>a: MedDRA-Version 16.1; PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen            MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung;            n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten;            PT: Preferred Term (bevorzugter Begriff); RCT: Randomised Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> <p><b>Tabelle 7: Häufige UE mit CTCAE Grad <math>\geq 3</math> (im PT <math>\geq 5</math> % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus (Datenschnitt 31.07.2015)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie</th> <th colspan="2">Patienten mit Ereignis n (%)</th> </tr> <tr> <th>Lenvatinib + Everolimus</th> <th>Everolimus</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Studie 205</b></td> <td>N=51</td> <td>N=50</td> </tr> <tr> <td><b>Gesamtrate UE mit CTCAE Grad <math>\geq 3</math></b></td> <td>39 (76,5)</td> <td>27 (54,0)</td> </tr> <tr> <td>Diarrhö</td> <td>10 (19,6)</td> <td>1 (2,0)</td> </tr> <tr> <td>Hypertonie</td> <td>7 (13,7)</td> <td>1 (2,0)</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>6 (11,8)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Hypertriglyceridämie</td> <td>5 (9,8)</td> <td>4 (8,0)</td> </tr> <tr> <td>Anämie</td> <td>4 (7,8)</td> <td>6 (12,0)</td> </tr> <tr> <td>Erbrechen</td> <td>4 (7,8)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Appetit vermindert</td> <td>3 (5,9)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Dehydrierung</td> <td>3 (5,9)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Übelkeit</td> <td>3 (5,9)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Hämoglobin erniedrigt	2 (3,9)	6 (12,0)	Makulöser Ausschlag	1 (2,0)	5 (10,0)		1 (2,0)	5 (10,0)	Studie	Patienten mit Ereignis n (%)		Lenvatinib + Everolimus	Everolimus	<b>Studie 205</b>	N=51	N=50	<b>Gesamtrate UE mit CTCAE Grad <math>\geq 3</math></b>	39 (76,5)	27 (54,0)	Diarrhö	10 (19,6)	1 (2,0)	Hypertonie	7 (13,7)	1 (2,0)	Fatigue	6 (11,8)	0	Hypertriglyceridämie	5 (9,8)	4 (8,0)	Anämie	4 (7,8)	6 (12,0)	Erbrechen	4 (7,8)	0	Appetit vermindert	3 (5,9)	0	Dehydrierung	3 (5,9)	0	Übelkeit	3 (5,9)	0	
Hämoglobin erniedrigt	2 (3,9)	6 (12,0)																																															
Makulöser Ausschlag	1 (2,0)	5 (10,0)																																															
	1 (2,0)	5 (10,0)																																															
Studie	Patienten mit Ereignis n (%)																																																
	Lenvatinib + Everolimus	Everolimus																																															
<b>Studie 205</b>	N=51	N=50																																															
<b>Gesamtrate UE mit CTCAE Grad <math>\geq 3</math></b>	39 (76,5)	27 (54,0)																																															
Diarrhö	10 (19,6)	1 (2,0)																																															
Hypertonie	7 (13,7)	1 (2,0)																																															
Fatigue	6 (11,8)	0																																															
Hypertriglyceridämie	5 (9,8)	4 (8,0)																																															
Anämie	4 (7,8)	6 (12,0)																																															
Erbrechen	4 (7,8)	0																																															
Appetit vermindert	3 (5,9)	0																																															
Dehydrierung	3 (5,9)	0																																															
Übelkeit	3 (5,9)	0																																															

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																									
	<table border="1"> <tr> <td>Akutes Nierenversagen</td> <td>3 (5,9)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Thrombozytopenie</td> <td>3 (5,9)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Dyspnoe</td> <td>1 (2,0)</td> <td>4 (8,0)</td> </tr> <tr> <td>Hyperglykämie</td> <td>0</td> <td>5 (10,0)</td> </tr> <tr> <td>Pneumonitis</td> <td>0</td> <td>3 (6,0)</td> </tr> </table> <p>a: MedDRA-Version 16.1; PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: Preferred Term (bevorzugter Begriff); RCT: Randomised Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> <p><b>Tabelle 8: Häufige SUE (in der SOC oder im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus (Datenschnitt 31.07.2015)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie</th> <th colspan="2">Patienten mit Ereignis n (%)</th> </tr> <tr> <th>Lenvatinib + Everolimus</th> <th>Everolimus</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Studie 205</b></td> <td>N=51</td> <td>N=50</td> </tr> <tr> <td><b>Gesamtrate SUE</b></td> <td>30 (58,8)</td> <td>21 (42,0)</td> </tr> <tr> <td>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</td> <td>7 (13,7)</td> <td>4 (8,0)</td> </tr> <tr> <td>    Anämie</td> <td>4 (7,8)</td> <td>4 (8,0)</td> </tr> <tr> <td>    Thrombozytopenie</td> <td>3 (5,9)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Erkrankungen des Gastroin- testinaltrakts</td> <td>7 (13,7)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>    Diarrhö</td> <td>3 (5,9)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Akutes Nierenversagen	3 (5,9)	0	Thrombozytopenie	3 (5,9)	0	Dyspnoe	1 (2,0)	4 (8,0)	Hyperglykämie	0	5 (10,0)	Pneumonitis	0	3 (6,0)	Studie	Patienten mit Ereignis n (%)		Lenvatinib + Everolimus	Everolimus	<b>Studie 205</b>	N=51	N=50	<b>Gesamtrate SUE</b>	30 (58,8)	21 (42,0)	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (13,7)	4 (8,0)	Anämie	4 (7,8)	4 (8,0)	Thrombozytopenie	3 (5,9)	0	Erkrankungen des Gastroin- testinaltrakts	7 (13,7)	0	Diarrhö	3 (5,9)	0	
Akutes Nierenversagen	3 (5,9)	0																																									
Thrombozytopenie	3 (5,9)	0																																									
Dyspnoe	1 (2,0)	4 (8,0)																																									
Hyperglykämie	0	5 (10,0)																																									
Pneumonitis	0	3 (6,0)																																									
Studie	Patienten mit Ereignis n (%)																																										
	Lenvatinib + Everolimus	Everolimus																																									
<b>Studie 205</b>	N=51	N=50																																									
<b>Gesamtrate SUE</b>	30 (58,8)	21 (42,0)																																									
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (13,7)	4 (8,0)																																									
Anämie	4 (7,8)	4 (8,0)																																									
Thrombozytopenie	3 (5,9)	0																																									
Erkrankungen des Gastroin- testinaltrakts	7 (13,7)	0																																									
Diarrhö	3 (5,9)	0																																									



Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
	<table border="1"> <tr> <td>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</td> <td>6 (11,8)</td> <td>4 (8,0)</td> </tr> <tr> <td>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</td> <td>5 (9,8)</td> <td>5 (10,0)</td> </tr> <tr> <td>Untersuchungen</td> <td>4 (7,8)</td> <td>2 (4,0)</td> </tr> <tr> <td>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</td> <td>6 (11,8)</td> <td>1 (2,0)</td> </tr> <tr> <td>  Dehydrierung</td> <td>4 (7,8)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</td> <td>4 (7,8)</td> <td>1 (2,0)</td> </tr> <tr> <td>Erkrankungen des Nervensystems</td> <td>3 (5,9)</td> <td>5 (10,0)</td> </tr> <tr> <td>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</td> <td>5 (9,8)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>  Akutes Nierenversagen</td> <td>3 (5,9)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</td> <td>3 (5,9)</td> <td>9 (18,0)</td> </tr> <tr> <td>  Pneumonitis</td> <td>1 (2,0)</td> <td>3 (6,0)</td> </tr> </table>	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (11,8)	4 (8,0)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (9,8)	5 (10,0)	Untersuchungen	4 (7,8)	2 (4,0)	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (11,8)	1 (2,0)	Dehydrierung	4 (7,8)	0	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	4 (7,8)	1 (2,0)	Erkrankungen des Nervensystems	3 (5,9)	5 (10,0)	Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (9,8)	0	Akutes Nierenversagen	3 (5,9)	0	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (5,9)	9 (18,0)	Pneumonitis	1 (2,0)	3 (6,0)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (11,8)	4 (8,0)																																	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (9,8)	5 (10,0)																																	
Untersuchungen	4 (7,8)	2 (4,0)																																	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (11,8)	1 (2,0)																																	
Dehydrierung	4 (7,8)	0																																	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	4 (7,8)	1 (2,0)																																	
Erkrankungen des Nervensystems	3 (5,9)	5 (10,0)																																	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (9,8)	0																																	
Akutes Nierenversagen	3 (5,9)	0																																	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (5,9)	9 (18,0)																																	
Pneumonitis	1 (2,0)	3 (6,0)																																	
	<p>a: MedDRA-Version 16.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.            MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: Preferred Term (bevorzugter Begriff); RCT: Randomised Controlled Trial</p>																																		

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																														
	<p>(randomisierte kontrollierte Studie); SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> <p><b>Tabelle 9: Häufige Abbrüche wegen UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus (Datenschnitt 31.07.2015)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie</th> <th colspan="2">Patienten mit Ereignis n (%)</th> </tr> <tr> <th>Lenvatinib + Everolimus</th> <th>Everolimus</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>PT<sup>a</sup></b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Studie 205</b></td> <td>N=51</td> <td>N=50</td> </tr> <tr> <td><b>Gesamtrate Abbrüche wegen UE</b></td> <td>13 (25,5)</td> <td>6 (12,0)</td> </tr> <tr> <td>Proteinurie</td> <td>2 (3,9)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Thrombozytopenie</td> <td>2 (3,9)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Alaninaminotransferase erhöht</td> <td>1 (2,0)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Arthralgie</td> <td>1 (2,0)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Aspartataminotransferase erhöht</td> <td>1 (2,0)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Zerebrale Hämorrhagie</td> <td>1 (2,0)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Verwirrheitszustand</td> <td>1 (2,0)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Konvulsion</td> <td>1 (2,0)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Diarrhö</td> <td>1 (2,0)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Dyspnoe</td> <td>1 (2,0)</td> <td>1 (2,0)</td> </tr> <tr> <td>Magenblutung</td> <td>1 (2,0)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Leberschmerzen</td> <td>1 (2,0)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Hyperkaliämie</td> <td>1 (2,0)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Hypokaliämie</td> <td>1 (2,0)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Hypomagnesämie</td> <td>1 (2,0)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Penisödem</td> <td>1 (2,0)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Patienten mit Ereignis n (%)		Lenvatinib + Everolimus	Everolimus	<b>PT<sup>a</sup></b>			<b>Studie 205</b>	N=51	N=50	<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UE</b>	13 (25,5)	6 (12,0)	Proteinurie	2 (3,9)	0	Thrombozytopenie	2 (3,9)	0	Alaninaminotransferase erhöht	1 (2,0)	0	Arthralgie	1 (2,0)	0	Aspartataminotransferase erhöht	1 (2,0)	0	Zerebrale Hämorrhagie	1 (2,0)	0	Verwirrheitszustand	1 (2,0)	0	Konvulsion	1 (2,0)	0	Diarrhö	1 (2,0)	0	Dyspnoe	1 (2,0)	1 (2,0)	Magenblutung	1 (2,0)	0	Leberschmerzen	1 (2,0)	0	Hyperkaliämie	1 (2,0)	0	Hypokaliämie	1 (2,0)	0	Hypomagnesämie	1 (2,0)	0	Penisödem	1 (2,0)	0	
Studie	Patienten mit Ereignis n (%)																																																															
	Lenvatinib + Everolimus	Everolimus																																																														
<b>PT<sup>a</sup></b>																																																																
<b>Studie 205</b>	N=51	N=50																																																														
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UE</b>	13 (25,5)	6 (12,0)																																																														
Proteinurie	2 (3,9)	0																																																														
Thrombozytopenie	2 (3,9)	0																																																														
Alaninaminotransferase erhöht	1 (2,0)	0																																																														
Arthralgie	1 (2,0)	0																																																														
Aspartataminotransferase erhöht	1 (2,0)	0																																																														
Zerebrale Hämorrhagie	1 (2,0)	0																																																														
Verwirrheitszustand	1 (2,0)	0																																																														
Konvulsion	1 (2,0)	0																																																														
Diarrhö	1 (2,0)	0																																																														
Dyspnoe	1 (2,0)	1 (2,0)																																																														
Magenblutung	1 (2,0)	0																																																														
Leberschmerzen	1 (2,0)	0																																																														
Hyperkaliämie	1 (2,0)	0																																																														
Hypokaliämie	1 (2,0)	0																																																														
Hypomagnesämie	1 (2,0)	0																																																														
Penisödem	1 (2,0)	0																																																														

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<table border="1" data-bbox="280 437 1158 600"> <tr> <td>Gewicht erniedrigt</td> <td>1 (2,0)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Escherichia-Sepsis</td> <td>0</td> <td>1 (2,0)</td> </tr> <tr> <td>Pneumonitis</td> <td>0</td> <td>2 (4,0)</td> </tr> <tr> <td>Pulmonale Embolie</td> <td>0</td> <td>1 (2,0)</td> </tr> <tr> <td>Rückenmarkskompression</td> <td>0</td> <td>1 (2,0)</td> </tr> </table> <p data-bbox="280 604 1158 651">a: MedDRA-Version 16.1; PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.</p> <p data-bbox="280 655 1158 754">MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: Preferred Term (bevorzugter Begriff); RCT: Randomised Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> <p data-bbox="280 826 633 858"><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p data-bbox="280 879 1158 1042">Eisai bittet um Kenntnisnahme der Ergebnisse dieser aus Transparenzgründen dargestellten Analysen. Diese ändern die Einschätzung der Verträglichkeit nicht und haben keinen Einfluss auf die Ergebnissicherheit und das Ausmaß des Zusatznutzens in der Gesamtschau.</p>	Gewicht erniedrigt	1 (2,0)	0	Escherichia-Sepsis	0	1 (2,0)	Pneumonitis	0	2 (4,0)	Pulmonale Embolie	0	1 (2,0)	Rückenmarkskompression	0	1 (2,0)	<p data-bbox="1182 868 2063 1305">Für Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen drei Datenschnitte vor (13.06.2014, 10.12.2014 und 31.07.2015), von denen der 3. Datenschnitt (31.07.2015) aufgrund der höchsten Datenreife als maßgeblich erachtet und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wird. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiten zwischen den beiden Behandlungsgruppen werden für die Beurteilung der statistischen Signifikanz die Analysen der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses (in Tagen) herangezogen. Da die Nebenwirkungen nicht über den gesamten Studienzeitraum (bis zum Tod der Patienten), sondern lediglich für den Zeitraum der Behandlung zuzüglich 30 Tage Nachbeobachtungszeit erfasst wurden, war die Beobachtungszeit für diese Endpunktkategorie systematisch verkürzt.</p> <p data-bbox="1182 1315 2063 1377">Das Nebenwirkungsprofil kann durch die niedrigen Fallzahlen der Studie (51 bzw. 50 Patienten im Lenvatinib-Everolimus-Arm bzw.</p>
Gewicht erniedrigt	1 (2,0)	0															
Escherichia-Sepsis	0	1 (2,0)															
Pneumonitis	0	2 (4,0)															
Pulmonale Embolie	0	1 (2,0)															
Rückenmarkskompression	0	1 (2,0)															

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
		Everolimus-Arm) nicht adäquat abgebildet werden. Durch die damit verbundene geringe statistischen Power können identifizierte statistisch signifikante Effekte bei den Nebenwirkungen unter- oder überschätzt werden.						
S.14, Tab. 9  S.16, Z. 9– 10	<p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG erfragt auf Seite 14 (Tabelle 9) und Seite 16 die Anteile der Patienten mit Therapieabbruch für den dritten Datenschnitt (31.07.2015). Dabei ist zu berücksichtigen, dass das IQWiG irrtümlich die Anteile der Patienten mit Therapieabbrüchen als den Anteil aufführte, die zum Datenschnitt nicht mehr unter Therapie waren. Damit bezieht sich dieser Anteil allerdings auf alle Patienten, die nicht mehr therapiert wurden inklusive derjenigen, die unter Therapie verstorben waren und daher die Therapie nicht abbrachen, sondern deren Therapie wegen des Todes beendet wurde.</p> <p><u>Stellungnahme:</u> In der folgenden Tabelle sind die Anteile der Patienten mit Therapieabbruch für alle drei Datenschnitte dargestellt.</p> <p><b>Tabelle 10: Patientencharakteristika - RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus</b></p> <table border="1" data-bbox="277 1214 1153 1374"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 1214 689 1321">Studie Charakteristika Kategorie</th> <th data-bbox="689 1214 936 1321">Lenvatinib + Everolimus</th> <th data-bbox="936 1214 1153 1321">Everolimus</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 1321 689 1374">Studie 205</td> <td data-bbox="689 1321 936 1374">N=51</td> <td data-bbox="936 1321 1153 1374">N=50</td> </tr> </tbody> </table>	Studie Charakteristika Kategorie	Lenvatinib + Everolimus	Everolimus	Studie 205	N=51	N=50	
Studie Charakteristika Kategorie	Lenvatinib + Everolimus	Everolimus						
Studie 205	N=51	N=50						

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<table border="1" data-bbox="280 438 1155 842"> <tr> <td>Datenschnitt 13.06.2014</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Therapieabbruch<sup>a</sup> n (%)</td> <td>19 (37,3)</td> <td>12 (24,0)</td> </tr> <tr> <td>Datenschnitt 10.12.2014</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Therapieabbruch<sup>a</sup> n (%)</td> <td>19 (37,3)</td> <td>12 (24,0)</td> </tr> <tr> <td>Datenschnitt 31.07.2015</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Therapieabbruch<sup>a</sup> n (%)</td> <td>21 (41,2)</td> <td>12 (24,0)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">                     a: Anteil Patienten, die die Therapie vorzeitig, d.h. ohne Ereignis (Progression oder Tod) abbrechen.                      n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten;                      RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus                 </td> </tr> </table> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eisai bittet den G-BA um Kenntnisnahme und Berücksichtigung der Ergebnisse.</p>	Datenschnitt 13.06.2014			Therapieabbruch <sup>a</sup> n (%)	19 (37,3)	12 (24,0)	Datenschnitt 10.12.2014			Therapieabbruch <sup>a</sup> n (%)	19 (37,3)	12 (24,0)	Datenschnitt 31.07.2015			Therapieabbruch <sup>a</sup> n (%)	21 (41,2)	12 (24,0)	a: Anteil Patienten, die die Therapie vorzeitig, d.h. ohne Ereignis (Progression oder Tod) abbrechen. n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Lenvatinib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
Datenschnitt 13.06.2014																							
Therapieabbruch <sup>a</sup> n (%)	19 (37,3)	12 (24,0)																					
Datenschnitt 10.12.2014																							
Therapieabbruch <sup>a</sup> n (%)	19 (37,3)	12 (24,0)																					
Datenschnitt 31.07.2015																							
Therapieabbruch <sup>a</sup> n (%)	21 (41,2)	12 (24,0)																					
a: Anteil Patienten, die die Therapie vorzeitig, d.h. ohne Ereignis (Progression oder Tod) abbrechen. n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus																							
S.17, Tab. 11	<p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG erfragt auf Seite 17 (Tabelle 11) die Behandlungsdauer der Patienten für den dritten Datenschnitt (31.07.2015).</p> <p><u>Stellungnahme:</u></p>																						

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																										
	<p>In der folgenden Tabelle ist die Behandlungsdauer für alle drei Datenschnitte dargestellt.</p> <p><b>Tabelle 11: Angaben zur Behandlungsdauer - RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus</b></p> <table border="1" data-bbox="282 655 1155 1386"> <thead> <tr> <th data-bbox="282 655 696 759">Studie Charakteristika Kategorie</th> <th data-bbox="707 655 931 759">Lenvatinib + Everolimus</th> <th data-bbox="943 655 1155 759">Everolimus</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="282 762 696 794"><b>Studie 205</b></td> <td data-bbox="707 762 931 794">N=51</td> <td data-bbox="943 762 1155 794">N=50</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="282 798 1155 829">Datenschnitt 13.06.2014</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="282 833 1155 865">Behandlungsdauer [Monate]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 868 696 900">Median [Min; Max]</td> <td data-bbox="707 868 931 900">7,6 [0,7; 22,6]</td> <td data-bbox="943 868 1155 900">4,1 [0,3; 20,1]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 903 696 935">Mittelwert (SD)</td> <td data-bbox="707 903 931 935">9,4 (6,64)</td> <td data-bbox="943 903 1155 935">6,2 (5,18)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="282 1008 1155 1040">Datenschnitt 10.12.2014</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="282 1043 1155 1075">Behandlungsdauer [Monate]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 1078 696 1110">Median [Min; Max]</td> <td data-bbox="707 1078 931 1110">7,6 [0,7; 28,5]</td> <td data-bbox="943 1078 1155 1110">4,1 [0,3; 26,0]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 1114 696 1145">Mittelwert (SD)</td> <td data-bbox="707 1114 931 1145">10,6 (8,41)</td> <td data-bbox="943 1114 1155 1145">6,5 (6,10)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="282 1219 1155 1251">Datenschnitt 31.07.2015</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="282 1254 1155 1286">Behandlungsdauer [Monate]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 1289 696 1321">Median [Min; Max]</td> <td data-bbox="707 1289 931 1321">7,6 [0,7; 36,2]</td> <td data-bbox="943 1289 1155 1321">4,1 [0,3; 33,6]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 1324 696 1356">Mittelwert (SD)</td> <td data-bbox="707 1324 931 1356">12,3 (11,05)</td> <td data-bbox="943 1324 1155 1356">7,0 (7,53)</td> </tr> </tbody> </table>	Studie Charakteristika Kategorie	Lenvatinib + Everolimus	Everolimus	<b>Studie 205</b>	N=51	N=50	Datenschnitt 13.06.2014			Behandlungsdauer [Monate]			Median [Min; Max]	7,6 [0,7; 22,6]	4,1 [0,3; 20,1]	Mittelwert (SD)	9,4 (6,64)	6,2 (5,18)	Datenschnitt 10.12.2014			Behandlungsdauer [Monate]			Median [Min; Max]	7,6 [0,7; 28,5]	4,1 [0,3; 26,0]	Mittelwert (SD)	10,6 (8,41)	6,5 (6,10)	Datenschnitt 31.07.2015			Behandlungsdauer [Monate]			Median [Min; Max]	7,6 [0,7; 36,2]	4,1 [0,3; 33,6]	Mittelwert (SD)	12,3 (11,05)	7,0 (7,53)	
Studie Charakteristika Kategorie	Lenvatinib + Everolimus	Everolimus																																										
<b>Studie 205</b>	N=51	N=50																																										
Datenschnitt 13.06.2014																																												
Behandlungsdauer [Monate]																																												
Median [Min; Max]	7,6 [0,7; 22,6]	4,1 [0,3; 20,1]																																										
Mittelwert (SD)	9,4 (6,64)	6,2 (5,18)																																										
Datenschnitt 10.12.2014																																												
Behandlungsdauer [Monate]																																												
Median [Min; Max]	7,6 [0,7; 28,5]	4,1 [0,3; 26,0]																																										
Mittelwert (SD)	10,6 (8,41)	6,5 (6,10)																																										
Datenschnitt 31.07.2015																																												
Behandlungsdauer [Monate]																																												
Median [Min; Max]	7,6 [0,7; 36,2]	4,1 [0,3; 33,6]																																										
Mittelwert (SD)	12,3 (11,05)	7,0 (7,53)																																										

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<table border="1" data-bbox="277 469 1153 523"><tr><td data-bbox="277 469 1153 523">N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: Randomised Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standardabweichung; vs.: versus</td></tr></table> <p data-bbox="277 576 1153 699"><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eisai bittet den G-BA um Kenntnisnahme und Berücksichtigung der Ergebnisse.</p>	N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: Randomised Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standardabweichung; vs.: versus	<p data-bbox="1182 608 2069 708">Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Lenvatinib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: Randomised Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SD: Standardabweichung; vs.: versus			

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 49, Z. 21– 26	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Im Rahmen der Beurteilung der Bestimmung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation kommentiert das IQWiG: „Eine konkrete Neuberechnung der Obergrenze ist nicht möglich, u.a. da im Dossier keine Angaben zur UICC-Stadienverteilung bei der Prävalenz gemacht werden. Die vom pU berechnete Untergrenze der GKV-Zielpopulation ist weitestgehend nachvollziehbar, aber aufgrund der genannten Unklarheiten mit Unsicherheit versehen. Die vom pU angegebene Obergrenze der GKV-Patienten ist aufgrund der genannten Kritikpunkte nicht abschließend bewertbar.“</p> <p><u>Stellungnahme:</u></p> <p>Grundsätzlich ist zunächst anzumerken, dass Eisai für die Bestimmung der inzidenten und prävalenten Fallzahlen der Patienten mit RCC die Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert-Koch-Instituts (RKI) sowie der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) zugrunde gelegt hat. Es handelt sich hierbei um die aktuell bestverfügbaren und validen Daten zu Inzidenz und Prävalenz des Nierenkrebses (ICD-10 C4) in Deutschland. Davon ausgehend, dass 90 % der Patienten mit Nierenkrebs an einem RCC leiden (RKI 2015), lässt sich aus diesen Zahlen die RCC Prävalenz und Inzidenz direkt ableiten. Allerdings weisen weder das ZfKD noch das GEKID Prävalenzdaten nach UICC-Stadienverteilung aus. Auch andere große Krebsregister wie das Krebsregister Schleswig-Holstein und das Tumorregister München geben keine derart spezifizierten Daten an.</p>	



Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>Unter diesen Umständen ist die Kritik des IQWiG für Eisai nicht nachvollziehbar. Sollte es die durch das IQWiG als fehlend bemängelten Daten in entsprechender Datenqualität für Deutschland geben, wären diese sicherlich vom IQWiG in der Dossierbewertung angeführt worden. Die Tatsache, dass spezifische Angaben in Deutschland nicht verfügbar sind, ist nicht durch den pharmazeutischen Unternehmer zu vertreten.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Eisai bittet den G-BA bei seiner Beschlussfassung die in Modul 3.2 des Nutzendossiers plausibel begründet und nachvollziehbar angeführten Patientenzahlen für die Festsetzung der Unter- und Obergrenze der Patienten in der GKV-Zielpopulation zu berücksichtigen.</p> <p><b>Tabelle 12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</b></p> <table border="1" data-bbox="277 959 1151 1182"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</th> <th>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inkl. Angabe der Unsicherheit)</th> <th>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inkl. Angabe der Unsicherheit)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Lenvatinib</td> <td>1.695 – 3.351</td> <td>1.475 – 2.916</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inkl. Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inkl. Angabe der Unsicherheit)	Lenvatinib	1.695 – 3.351	1.475 – 2.916	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden die Angaben zu Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie aus dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Nivolumab vom 20. Oktober 2016 zugrunde gelegt (ca. 1 200 bis 3 300 Patienten).</p>
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inkl. Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inkl. Angabe der Unsicherheit)						
Lenvatinib	1.695 – 3.351	1.475 – 2.916						

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.50, Z. 10– 11	<p><u>Anmerkung:</u> In Bezug auf die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie schreibt das IQWiG: „Aufgrund der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Einreichung des Dossiers, sind im Dossier keine Angaben zu den Kosten von Nivolumab enthalten.“</p> <p><u>Stellungnahme:</u> Die Anmerkung des IQWiG ist richtig. Da die ZVT für Lenvatinib seitens des G-BA erst am 20.12.2016, und somit nach der Dossier-einreichung, um Nivolumab erweitert und Eisai erst am 22.12.2016 mitgeteilt wurde, finden sich im von Eisai eingereichten Nutzendossier (Stand 29.09.2016) keine Angaben zu den Kosten von Nivolumab. Die Jahrestherapiekosten von Nivolumab in der Indikation Nierenzellkarzinom wurden jedoch jüngst vom G-BA mit Beschluss vom 20.10.2016 festgestellt (G-BA 2016) und sind in Tabelle 13 aufgeführt.</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p><b>Tabelle 13: Jahrestherapiekosten für die GKV für die zweckmäßige Vergleichstherapie Nivolumab</b></p> <table border="1" data-bbox="275 507 1149 954"> <thead> <tr> <th></th> <th>Kosten pro Patient pro Jahr in Euro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Jahrestherapiekosten</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie</td> <td>98.823,92 €</td> </tr> <tr> <td><b>Sonstige GKV-Leistungen</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern</td> <td>1.846,- €</td> </tr> <tr> <td colspan="2">G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung Quelle: G-BA Beschluss vom 20.10.2016 (G-BA 2016)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eisai bittet den G-BA, über die bereits im Dossier zur Nutzenbewertung enthaltenen Angaben zu Lenvatinib und Everolimus hinaus auch die in der Tabelle 13 angegebenen Jahrestherapiekosten sowie die sonstigen GKV-Leistungen von Nivolumab zu berücksichtigen.</p>		Kosten pro Patient pro Jahr in Euro	<b>Jahrestherapiekosten</b>		Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie	98.823,92 €	<b>Sonstige GKV-Leistungen</b>		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.846,- €	G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung Quelle: G-BA Beschluss vom 20.10.2016 (G-BA 2016)		<p>Für Nivolumab wurden Jahrestherapiekosten pro Patient von 86.049,86 € (Stand Lauer-Taxe: 15.02.2017) berechnet. Die Kosten pro Patient pro Jahr für den Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern für Nivolumab betragen 1.846 €.</p>
	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro													
<b>Jahrestherapiekosten</b>														
Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie	98.823,92 €													
<b>Sonstige GKV-Leistungen</b>														
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.846,- €													
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung Quelle: G-BA Beschluss vom 20.10.2016 (G-BA 2016)														

## Literaturverzeichnis

1. American Cancer Society (ACS) 2016. *Kidney Cancer (Adult) - Renal Cell Carcinoma*. Verfügbar unter: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003107-pdf.pdf>, abgerufen am: 08.08.2016.
2. Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) 2012. *Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß §35a SGB V: "Vemurafenib"*. Verfügbar unter: [https://hautkrebs.files.wordpress.com/2012/07/stellungnahme\\_ado\\_iqwig\\_vemurafenib\\_fi\\_nal.pdf](https://hautkrebs.files.wordpress.com/2012/07/stellungnahme_ado_iqwig_vemurafenib_fi_nal.pdf), abgerufen am: 17.08.2016.
3. Bristol-Myers Squibb (B-MS) 2016. *Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml: Stand Mai 2016*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 08.08.2016.
4. Cairns P. 2011. *Renal Cell Carcinoma*. *Cancer Biomarkers* 9 (1-6), S. 461–473.
5. Cohen H. T. und McGovern F. J. 2005. *Renal-cell carcinoma*. *The New England Journal of Medicine* 353 (23), S. 2477–2490.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2013. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013*. Verfügbar unter: [https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho\\_gpsr\\_arzneimittelnutzenbewertung.pdf](https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf), abgerufen am: 17.08.2016.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2016. *Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet, Nierenzellkarzinom): Vorgangsnummer 2016-05-01-D-230 IQWiG Bericht Nr. 415*. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Nivolumab%20-neues%20Anwendungsgebiet-%20Nierenzellkarzinom-%20DGHO%20Stellungnahme%2020160822.pdf>, abgerufen am: 18.01.2017.
8. Edmonds K., Hull D., Spencer-Shaw A. et al. 2012. *Strategies for assessing and managing the adverse events of sorafenib and other targeted therapies in the treatment of renal cell and hepatocellular carcinoma: recommendations from a European nursing task group*. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society* 16 (2), S. 172–184.
9. Eisai Europe Ltd. 2016. *Fachinformation Kisplyx® 4/10 mg Hartkapseln: Stand August 2016*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 19.09.2016.
10. Eisen T., Sternberg C. N., Robert C. et al. 2012. *Targeted therapies for renal cell carcinoma: review of adverse event management strategies*. *Journal of the National Cancer Institute* 104 (2), S. 93–113.
11. Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J. et al. 2009. *New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)*. *European Journal of Cancer* 45 (2), S. 228–247.
12. European Medicines Agency (EMA) 2012. *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf), abgerufen am: 30.07.2016.
13. European Medicines Agency (EMA) 2016. *Assessment Report for Kisplyx / lenvatinib (EPAR): Procedure No. EMEA/H/C/004224/0000*. Data on file.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet)*. Verfügbar unter: <https://www.g->

ba.de/downloads/39-261-2792/2016-12-15\_AM-RL-XII\_Nivolumab\_nAWG\_D-241\_BAnz.pdf, abgerufen am: 18.01.2017.

15. Leitlinienprogramm Onkologie (LPO) 2015. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: Langversion 1.0*. AWMF-Registernummer 043/017-OL. Verfügbar unter: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-017OL-S3\\_Nierenzellkarzinom\\_2015-09.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-017OL-S3_Nierenzellkarzinom_2015-09.pdf), abgerufen am: 08.08.2016.
16. Lieb V., Rink M., Sikic D. et al. 2016. *Nebenwirkungsmanagement von Tyrosinkinaseinhibitoren in der Urologie: Gastrointestinale Nebenwirkungen*. *Der Urologe* 55 (5), S. 805–812.
17. Motzer R. J., Bacik J. und Mazumdar M. 2004. *Prognostic Factors for Survival of Patients with Stage IV Renal Cell Carcinoma: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience*. *Clinical Cancer Research* 10 (18 Pt 2), S. 6302s-6303s.
18. Motzer R. J., Hutson T. E., Glen H. et al. 2015. *Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial*. *Lancet Oncology* 16 (15), S. 1473–1482.
19. Ng C. S., Wood C. G., Silverman P. M. et al. 2008. *Renal Cell Carcinoma: Diagnosis, Staging, and Surveillance*. *AJR American Journal of Roentgenology* 191 (4), S. 1220–1232.
20. Orphanet 2016. *Nierenzellkarzinom: ORPHA217071*. Verfügbar unter: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=DE&data\\_id=18821&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=Nierenzellkarzinom&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Krankheit\(n\)/Krankheitsgruppe=Nierenzellkarzinom&title=Nierenzellkarzinom&search=Disease\\_Search\\_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=18821&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Nierenzellkarzinom&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheit(n)/Krankheitsgruppe=Nierenzellkarzinom&title=Nierenzellkarzinom&search=Disease_Search_Simple), abgerufen am: 08.08.2016.
21. Patard J.-J., Leray E., Rioux-Leclercq N. et al. 2005. *Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience*. *Journal of Clinical Oncology* 23 (12), S. 2763–2771.
22. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) 2015. *Krebs in Deutschland 2011/2012*. Verfügbar unter: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2015/krebs\\_in\\_deutschland\\_2015.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile), abgerufen am: 08.08.2016.
23. Sonpavde G., Willey C. D. und Sudarshan S. 2014. *Fibroblast growth factor receptors as therapeutic targets in clear-cell renal cell carcinoma*. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 23 (3), S. 305–315.
24. St. Bernard R., Zheng L., Liu W. et al. 2005. *Fibroblast Growth Factor Receptors as Molecular Targets in Thyroid Carcinoma*. *Endocrinology* 146 (3), S. 1145–1153.
25. Stjepanovic N. und Capdevila J. 2014. *Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: specific role of lenvatinib*. *Biologics: Targets and Therapy* 8, S. 129–139.
26. Tumorregister München 2016. *ICD-10 C64: Nierenkarzinom: Survival*. Verfügbar unter: [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64\\_\\_G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64__G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf), abgerufen am: 09.08.2016.

## 5.2 Stellungnahme des vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.01.2017
Stellungnahme zu	Lenvatinib (Kispalyx®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Januar 2017 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Lenvatinib (Kisplyx®) von Eisai GmbH veröffentlicht.</p> <p>Lenvatinib ist in Kombination mit Everolimus zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorherigen, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA die Wirkstoffe Nivolumab oder Everolimus fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Nutzenbewertung einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zu Everolimus. Der Zusatznutzen ergibt sich dabei aus dem Vorteil im Gesamtüberleben, dem ein negativer Effekt im Endpunkt Diarrhoe entgegensteht. Diese Einstufung wurde insb. mit dem Verlauf des Gesamtüberlebens in Verbindung mit dem absoluten Anteil von Patienten mit Diarrhoe begründet. Die Ergebnissicherheit wurde vom IQWiG herabgestuft mit Verweis auf geringe Patientenzahl in der Studie sowie fehlende Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p>	
<p><b>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht hinreichend nachvollziehbar</b></p> <p>Generell ist anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „In-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>formationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherche-strategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde.</p> <p>Dabei geht es insbesondere um die Auslegung des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</p> <p>Um die Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Lenvatinib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
<p><b>Abschnitt 2.5.2 „Gesamtaussage zum Zusatznutzen“: Herabstufung der Ergebnissicherheit steht im Widerspruch zur Methodik der Nutzenbewertung</b></p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Nutzenbewertung abschließend einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ergeben sich dabei aus einer Abwägung der Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinweis für geringen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben mit HR 0,59 [0,36; 0,97], p= 0,035; Verlängerung der Überlebenszeit von 10,1 Monaten im Median.</li> </ul>	



Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Anhaltspunkt für einen höheren Schaden (Ausmaß beträchtlich) beim Endpunkt Diarrhoe, CTCAE-Grad 3 oder 4, mit HR 0,11 [0,01; 0,85], <math>p = k. A.</math> bzw. 19,6% vs. 2,0%).</li></ul> <p>In der Gesamtabwägung wurde die Ergebnissicherheit für den Endpunkt Gesamtüberleben insgesamt von Hinweis auf Anhaltspunkt herabgestuft. Die Begründung des IQWiG hierfür waren zwei angebliche Unsicherheiten:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• die geringe Patientenzahl in der Studie (und damit geringe Power zum Aufdecken statistisch signifikanter Effekte),</li><li>• die fehlenden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</li></ul> <p>Die Begründung des IQWiG bei der <b>Abstufung der Ergebnissicherheit steht im deutlichen Widerspruch zu den Allgemeinen Methoden</b> (Version 4.2) und ist damit <b>nicht nachvollziehbar</b>.</p> <p>Gemäß den Allgemeinen Methoden 4.2 hängt die <i>qualitative Ergebnissicherheit</i> vom Evidenzgrad sowie von der Bewertung der Verzerrungsaspekte anhand von Maßnahmen zur Vermeidung oder Minimierung möglicher Verzerrungen ab. Dabei werden Kriterien zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage (Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden) angewendet. Eine „geringe Patientenzahl“ in einer Studie ist gemäß den Allgemeinen Methoden kein Faktor, dass die qualitative Aussagesicherheit beeinflusst.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Stichprobenumfang (also die Patientenzahl einer Studie) beeinflusst hingegen die <i>quantitative Ergebnissicherheit</i>. Diese statistische Unsicherheit wird in der Nutzenbewertung nach §35a SGB V vom IQWiG anhand des Konfidenzintervalls für relative Effektmaße quantifiziert und dient der Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Die Patientenzahl einer Studie wirkt sich dadurch auf das Ausmaß des Zusatznutzens, jedoch nicht auf die qualitative Ergebnissicherheit bzw. Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens aus.</p> <p>Die fehlenden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind ebenso keine nachvollziehbare Begründung für die Abstufung der Ergebnissicherheit von Hinweis auf Anhaltspunkt. Weder aus dem §35a SGB V, noch aus der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ergibt sich zunächst eine Vorgabe, dass die Endpunktkategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ein notwendiges Kriterium zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit oder des Ausmaßes des Zusatznutzens darstellt. Es ergeht auch nicht aus den Allgemeinen Methoden des IQWiG, dass die qualitative Ergebnissicherheit aufgrund von fehlenden Daten zur Endpunktkategorie Lebensqualität herabgestuft werden kann.</p>	<p>Das Verzerrungspotential der Studie 205 wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential für das Gesamtüberleben als niedrig und für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen als potenziell hoch eingestuft. Durch einen möglichen Zusammenhang zwischen Progression und unerwünschten Ereignissen können potenziell informative Zensierungen vorliegen, die durch die unterschiedlich langen medianen Beobachtungszeiten zwischen den beiden Behandlungsarmen für die Nebenwirkungen im 3. Datenschnitt in deutlichem Umfang möglich sind (Beobachtungszeit Kombinationsarm versus Everolimus-Arm: 8,77 Monate versus 5,26 Monate). Mit der geringen Patientenzahl von nur 51 bzw. 50 Patienten (Lenvatinib-Everolimus-Arm bzw. Everolimus-Arm) geht eine geringe statistische Power zur Identifizierung statistisch signifikanter Effekte einher und damit die Gefahr einer Unter- oder Überschätzung identifizierter negativer und positiver Effekte. Insbesondere kann ein Nebenwirkungsprofil durch solche niedrigen Fallzahlen nicht adäquat abgebildet werden. Beim Gesamtüberleben schlägt sich diese Problematik in dem breiten 95%-Konfidenzintervall mit einer hohen oberen Grenze (0,97) nieder. Aufgrund der Einschlusskriterien der Studie bestehen zudem Unsicherheiten, inwiefern die Ergebnisse der Studie 205 auf Patienten übertragbar sind, die einen ECOG-PS &gt; 1 aufweisen, Hirnmetastasen haben, dem</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mittleren Erkrankungsalter in Deutschland entsprechen bzw. älter sind als die Studienteilnehmer und einen nicht-klarzelligen histologischen Subtyp aufweisen. Darüber hinaus wurde in der Studie die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht und keine patientenrelevanten Endpunkte für die Morbidität erhoben.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich daher eine erhebliche Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität in Deutschland. Aus diesen Gründen wird die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme.

### 5.3 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	20. Januar 2017
Stellungnahme zu	Lenvatinib/Kispalyx®
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Der G-BA hat bereits zu Beginn des Verfahrens von Lenvatinib die zweckmäßige Vergleichstherapie für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Anwendungsgebiet „erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung“ überprüft und nun neben Everolimus auch Nivolumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt [1]. Novartis begrüßt, dass eine solche Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie regelmäßig und im Gegensatz zu früheren Verfahren bereits zu Beginn stattfindet und so die aktuellen Beschlüsse des G-BA und die deutsche Versorgungsrealität berücksichtigt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Lenvatinib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
<p><b>Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Das IQWiG empfiehlt in seiner Nutzenbewertung für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im vorliegenden Anwendungsgebiet einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, vor allem bedingt durch den positiven Effekt in dem Endpunkt Gesamtüber-</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>leben [1]. Dieser Effekt ist nach Auffassung des IQWiG anhand deren Methodik entsprechend des oberen Konfidenzintervalls als gering einzustufen (HR = 0,59 [0,36; 0,97], p = 0,035) [1;2]. Die mediane Überlebenszeit wurde in der Studie 205 im Datenschnitt 31.07.2015 um 10,1 Monate von 15,4 auf 25,5 Monate verlängert. Lenvatinib ist indiziert für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom. Für Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium ist die Prognose nach wie vor äußerst schlecht. So sinkt die relative 5-Jahres-Überlebensrate von 97 % im Stadium I über 87 % im Stadium II und 69 % im Stadium III auf nur noch 14 % im Stadium IV ab [3]. Aus Sicht von Novartis rechtfertigt die gezeigte Verlängerung der medianen Überlebenszeit um rund 10 Monate durch Lenvatinib in Kombination mit Everolimus daher ein höheres Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie Mortalität.</p>	<p>Für das in der Studie 205 als sekundärer Endpunkt erhobene Gesamtüberleben liegen drei Datenschnitte vor (13.06.2014 [primäre Analyse], 10.12.2014 und 31.07.2015). Die Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus zeigte einen Vorteil im Gesamtüberleben im Vergleich zu Everolimus über alle drei Datenschnitte hinweg, wobei der Unterschied in den letzten beiden Datenschnitten statistisch signifikant war. Durch die geringe Patientenzahl von nur 51 bzw. 50 Patienten (Lenvatinib-Everolimus-Arm bzw. Everolimus-Arm) hat die Analyse jedoch nur eine geringe statistische Power und birgt die Gefahr, dass der Vorteil beim Gesamtüberleben unter- oder überschätzt werden kann. Dies schlägt sich in diesem Endpunkt in einem breiten 95%-Konfidenzintervall mit einer hohen oberen Intervallgrenze (0,97) nieder.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der 3. Datenschnitt (31.07.2015) zum Gesamtüberleben aufgrund der höchsten Datenreife als maßgeblich erachtet und herangezogen: Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben durch die Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus gegenüber Everolimus mit einer medianen Überlebenszeit von 25,5 Monaten (Lenvatinib + Everolimus) gegenüber von 15,4 Monaten (Everolimus) mit einer absoluten Differenz von +10,1 Monaten (Hazard Ratio (HR): 0,59, 95%-Konfidenzintervall (KI) [0,36; 0,97]; p = 0,035).</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ein verlängertes medianes Gesamtüberleben durch Lenvatinib + Everolimus gegenüber Everolimus zeigte sich bereits zum 1. Datenschnitt (13.06.2014) mit einer absoluten Differenz von +8,0 Monaten, das jedoch nicht statistisch signifikant war (HR: 0,55, 95%-KI [0,30; 1,01]; <math>p = 0,0623</math>; Lenvatinib + Everolimus: 25,5; Everolimus: 17,5 Monate). Zum 2. Datenschnitt (10.12.2014) wurde der Unterschied im medianen Gesamtüberleben zugunsten der Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus statistisch signifikant (HR: 0,51, 95%-KI [0,30; 0,88]; <math>p &lt; 0,05</math>) mit einer medianen Überlebenszeit 25,5 Monaten (Lenvatinib + Everolimus) gegenüber 15,4 Monaten (Everolimus; absolute Differenz: +10,1 Monate).</p> <p>In der Gesamtbewertung liegt für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil vor, da die Ergebnisse eine relevant verlängerte Überlebenszeit nachweisen. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegt ein statistisch signifikanter Nachteil hinsichtlich der Diarrhö (CTCAE-Grad 3 oder 4) vor, die unter der Lenvatinib-Everolimus-Kombination früher auftrat.</p> <p>In der patientenrelevanten Endpunktkategorie Morbidität wurden keine Endpunkte zur Symptomatik erhoben und für den patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Daten erhoben. Daher liegen für die Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität keine Daten vor. Aussagen zur Morbidität und Lebensqualität haben im vorliegenden fortgeschrittenen Krankheitsstadium jedoch einen besonders hohen Stellenwert.</p> <p>Somit liegt für Lenvatinib für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF)</p>



Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gerichteten Behandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme.

## Literaturverzeichnis

1. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). Lenvatinib – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V (A16-63). Stand: 28.12.2016. Zugriff unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1682/2016-10-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Lenvatinib-D-257.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1682/2016-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lenvatinib-D-257.pdf).
2. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). Allgemeine Methoden. Entwurf für Version 5.0 vom 07.12.2016. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Entwurf-fuer-Version-5\\_final.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Entwurf-fuer-Version-5_final.pdf).
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Kurzversion 1.0, September 2015, AWMF- Registernummer: 043/017-OL, [http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx\\_sbdownloader/LL\\_Nierenzell\\_Kurzversion.pdf](http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Nierenzell_Kurzversion.pdf) (Zugriff am: 18.01.2017)

#### 5.4 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	19.01.2017
Stellungnahme zu	Lenvatinib (Kispplx®) – 2016-10-01-D-257
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß Fachinformation ist Lenvatinib (Kispalyx®) zugelassen bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (<i>renal cell carcinoma</i>, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung (EMA 2016c).</p> <p>Bristol-Myers Squibb (B-MS) hat den Wirkstoff Nivolumab in der Indikation des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie bei Erwachsenen in Verkehr gebracht und die frühe Nutzenbewertung durchlaufen.</p> <p>B-MS hat Arzneimittel im Anwendungsgebiet in Deutschland in Verkehr und nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer im Sinne von § 19 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Lenvatinib (Kispalyx®) in der oben genannten Indikation teil.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Anmerkung zur Abgrenzung der Zielpopulation</b></p> <p><b>Ausgangssituation</b></p> <p>Das IQWiG hat die Ableitung der Zielpopulation durch den pharmazeutischen Hersteller bewertet. Dabei wird folgendes festgestellt (S. 49): „Die vom pU berechnete Untergrenze der GKV-Zielpopulation ist weitestgehend nachvollziehbar, aber aufgrund der genannten Unklarheiten mit Unsicherheit versehen. Die vom pU angegebene Obergrenze der GKV-Patienten ist aufgrund der genannten Kritikpunkte nicht abschließend bewertbar.“ (IQWiG 2016).</p> <p><b>Position von BMS</b></p> <p>Bis Januar 2017 gibt es in der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V laufende oder abgeschlossene Verfahren von vier Produkten, die für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vorbehandlung zugelassen sind.</p> <p>Dabei ist Axitinib „nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin“ zugelassen (EMA 2016b), während die Zulassung von Nivolumab „nach Vortherapie“ erteilt wurde (EMA 2017). Im derzeit laufenden Verfahren von Cabozantinib</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Cabometyx®) wurde die Zulassung „nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)“ erteilt (EMA 2016a), während die Zulassung von Lenvatinib (Kispalyx®) nach „einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung“ erteilt wurde (EMA 2016c).</p> <p>Gemäß der unterschiedlich formulierten Anwendungsgebiete weichen die Zielpopulationen voneinander ab. Trotzdem sollten die Grundgesamtheit der am fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom erkrankten Personen und die Anzahl der Patienten nach Vorbehandlung konsistent abgeleitet sein. Als pharmazeutisches Unternehmen, das ebenfalls in dem Indikationsgebiet tätig ist, möchten wir gerne anregen, dass das IQWiG die Ableitung der jeweiligen Zielpopulation ausführlicher kommentiert und darstellt. Beispielsweise wäre eine vergleichende Analyse der eingereichten Ableitungen wünschenswert. Die Benennung der herangezogenen Quellen und Kalkulationsschritte würde bei weiteren Nutzenbewertungen zur Vereinheitlichung und Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen im fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom beitragen.</p> <p>Darauf aufbauend fänden wir es hilfreich, wenn in den Beschlüssen des G-BA eine Dokumentation veröffentlicht würde, welche Referenzen und Berechnungsschritte letztlich zu der publizierten Zielpopulation geführt haben, um so konsistente Ableitung von Patientenpopulationen für Nutzenbewertungen im gleichen Anwendungsge-</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bietet zu gewährleisten. Dies würde es den Herstellern auch erlauben, Herleitungen von Zielpopulationen in zukünftige frühe Nutzenbewertungen zu übernehmen.	Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben zu Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie aus dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Nivolumab vom 20. Oktober 2016 zugrunde gelegt (ca. 1 200 bis 3 300 Patienten).



## Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA) 2016a. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Cabometyx*. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004163/WC500214071.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004163/WC500214071.pdf), abgerufen am: 19.01.2017.
2. European Medicines Agency (EMA) 2016b. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Inlyta*. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002406/WC500132188.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002406/WC500132188.pdf), abgerufen am: 19.01.2017.
3. European Medicines Agency (EMA) 2016c. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Kisplyx*. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004224/WC500216237.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004224/WC500216237.pdf), abgerufen am: 18.01.2017.
4. European Medicines Agency (EMA) 2017. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Opdivo*. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf), abgerufen am: 19.01.2017.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016. *Lenvatinib (Nierenzellkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1682/2016-10-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Lenvatinib-D-257.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1682/2016-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lenvatinib-D-257.pdf), abgerufen am: 16.01.2017.

## 5.5 Stellungnahme der Ipsen Pharma GmbH

Datum	23. Januar 2017
Stellungnahme zu	Lenvatinib - 2016-10-01-D-257
Stellungnahme von	<i>Ipsen Pharma GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der G-BA eröffnete am 2. Januar 2017 das Stellungnahmeverfahren zu Lenvatinib in der Indikation erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Nutzenbewertung einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Lenvatinib im Vergleich zu Everolimus [1]. Dieser ergibt sich aus einem positiven Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben und einem negativen Effekt im Endpunkt Diarrhoe. Die Ergebnissicherheit des Zusatznutzens wurde vom IQWiG mit der Begründung einer zu geringen Patientenzahl in der Studie sowie aufgrund fehlender Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von einem Hinweis zu einem Anhaltspunkt herabgestuft.</p> <p>Für Ipsen Pharma GmbH ist das Herabstufen der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens aufgrund der geringen Patientenzahl nicht nachvollziehbar.</p> <p>Das IQWiG unterscheidet in den Allgemeinen Methoden Version 4.2 vom 22.04.2015 [2] zwischen qualitativer und quantitativer Ergebnissicherheit. Unter qualitativer Ergebnissicherheit werden Fehler, wie z. B. Informationsfehler, Selektionsfehler und Confounding verstanden - diese beeinflussen die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens. In den Bereich der quantitativen Ergebnissicherheit fallen statistische Unsicherheiten durch zufällige Fehler. Statistische Unsicherheiten berücksichtigt das IQWiG bereits</p>	<p>Das Verzerrungspotential der Studie 205 wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential für das Gesamtüberleben als niedrig und für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen als potenziell hoch eingestuft. Durch einen möglichen Zusammenhang zwischen Progression und unerwünschten Ereignissen können potenziell informative Zensierungen vorliegen, die durch die unterschiedlich langen medianen Beobachtungszeiten zwischen den beiden Behandlungsarmen für die Nebenwirkungen im 3. Datenschnitt in deutlichem Umfang möglich sind (Beobachtungszeit Kombinationsarm versus Everolimus-Arm: 8,77 Monate versus 5,26 Monate). Mit der geringen Patientenzahl von nur 51 bzw. 50 Patienten (Lenvatinib-Everolimus-Arm bzw. Everolimus-Arm) geht eine geringe statistische Power zur Identifizierung statistisch signifikanter Effekte einher und da-</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>durch die Verwendung von Intervallschätzern, anhand derer es das Ausmaß des Zusatznutzens ableitet.</p> <p>Die Patientenzahl einer Studie beeinflusst die Präzision des Effektschätzers und damit die quantitative, nicht aber die qualitative Ergebnissicherheit. Das Vorgehen des IQWiG stellt für Ipsen Pharma GmbH eine doppelte Herabstufung (Ausmaß und Wahrscheinlichkeit) des Zusatznutzens dar.</p>	<p>mit die Gefahr einer Unter- oder Überschätzung identifizierter negativer und positiver Effekte. Insbesondere kann ein Nebenwirkungsprofil durch solche niedrigen Fallzahlen nicht adäquat abgebildet werden. Beim Gesamtüberleben schlägt sich diese Problematik in dem breiten 95%-Konfidenzintervall mit einer hohen oberen Grenze (0,97) nieder. Aufgrund der Einschlusskriterien der Studie bestehen zudem Unsicherheiten, inwiefern die Ergebnisse der Studie 205 auf Patienten übertragbar sind, die einen ECOG-PS &gt; 1 aufweisen, Hirnmetastasen haben, dem mittleren Erkrankungsalter in Deutschland entsprechen bzw. älter sind als die Studienteilnehmer und einen nicht-klarzelligen histologischen Subtyp aufweisen. Darüber hinaus wurde in der Studie die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht und keine patientenrelevanten Endpunkte für die Morbidität erhoben.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich daher eine erhebliche Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität in Deutschland. Aus diesen Gründen wird die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme.

## Literaturverzeichnis

- [1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte Nr. 473, Lenvatinib (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V2017 [Zugriffsdatum: 23.01.2017]. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/A16-63\\_Lenvatinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-63_Lenvatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
- [2] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 4.22015 [Zugriffsdatum: 23.01.2017]. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf).

## 5.6 Stellungnahme der DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	23. Januar 2017
Stellungnahme zu	Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet, Nierenzellkarzinom)
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Lenvatinib (Kisplyx®) ist nach Axitinib und Nivolumab das dritte Verfahren zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC). Lenvatinib wurde bereits beim medullären Schilddrüsenkarzinom unter dem Handelsnamen Lenvima® bewertet. Beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom ist Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zugelassen. Der G-BA hatte ursprünglich die Monotherapie mit Everolimus als einzige zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt. Diese Festlegung wurde während des laufenden Verfahrens im Dezember 2016 um Nivolumab als weitere ZVT ergänzt. Der G-BA hat keine Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1" data-bbox="150 986 1417 1230"> <thead> <tr> <th></th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>nach Vortherapie mit einer gegen VEGF gerichteten Therapie</td> <td>Everolimus</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> <td>gering</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	nach Vortherapie mit einer gegen VEGF gerichteten Therapie	Everolimus	erheblich	Hinweis	gering	Anhaltspunkt	
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG															
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit														
nach Vortherapie mit einer gegen VEGF gerichteten Therapie	Everolimus	erheblich	Hinweis	gering	Anhaltspunkt														



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die systemischen Therapieoptionen beim fortgeschrittenen, metastasierten Nierenzellkarzinom sind vielfältig. Als zweckmäßige Vergleichstherapie ist am besten eine Therapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie geeignet. Everolimus und Nivolumab gehören zu den Arzneimitteln der Differenzialtherapie in der Zweitlinie.</li> <li>• Basis der frühen Nutzenbewertung ist eine dreiarmige Phase 1b/2-Studie mit insgesamt 153 Patienten.</li> <li>• Lenvatinib/Everolimus führt in der Zweitlinientherapie gegenüber Everolimus zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der Überlebenszeit. Da Daten zur Postprogressionstherapie fehlen, sind die vorliegenden Auswertungen bei der kleinen Patientenzahl nur eingeschränkt bewertbar.</li> <li>• Lenvatinib/Everolimus und Lenvatinib führen gegenüber Everolimus zur deutlichen Steigerung der Remissionsraten (35-39% vs 0%). Die Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit ist für die Kombination Lenvatinib/Everolimus gegenüber Everolimus statistisch signifikant.</li> <li>• Die Rate schwerer therapieassoziierter Nebenwirkungen ist unter Lenvatinib/Everolimus deutlich höher als unter Everolimus.</li> </ul> <p>Lenvatinib ist ein weiteres Arzneimittel beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom. Der Zusatznutzen der Kombination Lenvatinib/Everolimus ist angesichts der kleinen Patientenzahlen in der Zulassungsstudie, der unvollständigen Daten zur Gesamtüberlebenszeit und der hohen Rate schwerer und belastender Nebenwirkungen nicht ausreichend belegt.</p>	<p>Siehe Ausführungen auf S. 121 ff.</p> <p>Siehe Ausführungen auf S. 123 ff.</p> <p>Siehe Ausführungen auf S. 124 ff.</p>
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Nierenzellkarzinom (früher Hypernephrom) macht etwa 85% der malignen Nierentumore aus. In Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2016 auf 16.500 geschätzt [1]. Männer sind etwa 1,5mal häufiger als Frauen betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 72, für Männer bei 68 Jahren. Die Inzidenz steigt bei Männern seit Ende der 1990er Jahre kontinuierlich an, während sie bei Frauen seit 2009 sinkt [1].</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
<p>Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 76% bei Männern und 78% bei Frauen. Etwa drei Viertel aller Tumoren werden in den Stadien T1 und T2 diagnostiziert. Bis zu 50% der Nierenzellkarzinome werden zufällig im Rahmen abdomineller Diagnostik aus anderer Indikation mittels Sonographie oder Schnittbildverfahren entdeckt. Diese asymptomatischen Tumore befinden sich tendenziell in einem früheren Stadium.</p> <p>Die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist meistens palliativ. Konventionelle Zytostatika haben nur eine geringe Wirksamkeit. Standard bis 2006 war die Immuntherapie mit Interferon alpha oder Interleukin-2. Allerdings ist auch die Wirksamkeit dieser Immuntherapie nicht hoch, dazu mit erheblichen Nebenwirkungen belastet. Diese unbefriedigende Behandlungssituation änderte sich grundlegend in den Jahren 2006 und 2007, als die Wirksamkeit der Multikinase-Inhibitoren Sunitinib und Sorafenib, des mTOR-Inhibitors Temsirolimus und des selektiven Angiogenese-Inhibitors Bevacizumab in großen Phase III Studien gezeigt wurde. Das Therapiespektrum wurde aktuell durch den Nachweis der Wirksamkeit von Anti-PD-1-Antikörpern erweitert [2].</p>																												
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Die Liste zugelassener Arzneimittel zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ist in Tabelle 2 zusammengestellt.</p> <p><b>Tabelle 2: Arzneimittel beim Nierenzellkarzinom</b></p> <table border="1" data-bbox="150 1082 1417 1372"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Substanzklasse</th> <th rowspan="2">Arzneimittel</th> <th colspan="3">Zulassung</th> </tr> <tr> <th colspan="2">EMA</th> <th>FDA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Immuntherapie</td> <td>Interferon alpha</td> <td>X</td> <td>ab Erstlinie</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Interleukin-2</td> <td>X</td> <td>ab Erstlinie</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Nivolumab</td> <td>X</td> <td>ab Zweitlinie</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Multikinase-Inhibitoren</td> <td>Axitinib</td> <td>X</td> <td>ab Zweitlinie</td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table>	Substanzklasse	Arzneimittel	Zulassung			EMA		FDA	Immuntherapie	Interferon alpha	X	ab Erstlinie	X	Interleukin-2	X	ab Erstlinie	X	Nivolumab	X	ab Zweitlinie	X	Multikinase-Inhibitoren	Axitinib	X	ab Zweitlinie	X		
Substanzklasse			Arzneimittel	Zulassung																								
	EMA			FDA																								
Immuntherapie	Interferon alpha	X	ab Erstlinie	X																								
	Interleukin-2	X	ab Erstlinie	X																								
	Nivolumab	X	ab Zweitlinie	X																								
Multikinase-Inhibitoren	Axitinib	X	ab Zweitlinie	X																								

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
	Cabozantinib	X	ab Zweitlinie	X																											
	Lenvatinib	X	ab Zweitlinie	X																											
	Pazopanib	X	ab Erstlinie	X																											
	Sorafenib	X	ab Zweitlinie	X																											
	Sunitinib	X	ab Erstlinie	X																											
mTOR-Inhibitoren	Everolimus	X	ab Zweitlinie	X																											
	Temsirolimus	X	ab Erstlinie	X																											
Angiogenese-Inhibitoren	Bevacizumab, mit IFN $\alpha$	X	ab Erstlinie	X																											
<p>Bei Patienten mit fortgeschrittenem und metastasiertem Nierenzellkarzinom kann eine Zweitlinientherapie zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit führen. Daten neuerer randomisierter Studien zur Zweitlinientherapie im Vergleich mit Everolimus sind in Tabelle 3 zusammengestellt.</p> <p><b>Tabelle 3: Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Risikogruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>RR<sup>2</sup></th> <th>PFÜ<sup>4</sup> (HR<sup>3</sup>)</th> <th>ÜLZ<sup>5</sup> (HR<sup>3</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Motzer, 2015 [2]</td> <td>nach antiangiogenetischer Therapie</td> <td>Everolimus</td> <td>Nivolumab</td> <td>812</td> <td>5 vs 25 p &lt; 0,001</td> <td>4,4 vs 4,6 n. s.</td> <td>19,6 vs 25,0 0,73 p = 0,002</td> </tr> <tr> <td>Motzer, 2015 [4]</td> <td>nach antiangiogenetischer Therapie</td> <td>Everolimus</td> <td>Everolimus +</td> <td>101</td> <td>6 vs 43</td> <td>5,5 vs 14,6</td> <td>15,4 vs 25,5</td> </tr> </tbody> </table>								Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )	Motzer, 2015 [2]	nach antiangiogenetischer Therapie	Everolimus	Nivolumab	812	5 vs 25 p < 0,001	4,4 vs 4,6 n. s.	19,6 vs 25,0 0,73 p = 0,002	Motzer, 2015 [4]	nach antiangiogenetischer Therapie	Everolimus	Everolimus +	101	6 vs 43	5,5 vs 14,6	15,4 vs 25,5
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )																								
Motzer, 2015 [2]	nach antiangiogenetischer Therapie	Everolimus	Nivolumab	812	5 vs 25 p < 0,001	4,4 vs 4,6 n. s.	19,6 vs 25,0 0,73 p = 0,002																								
Motzer, 2015 [4]	nach antiangiogenetischer Therapie	Everolimus	Everolimus +	101	6 vs 43	5,5 vs 14,6	15,4 vs 25,5																								

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Investigator Assessment	genetischer Therapie		Lenvatinib		p < 0,0001	0,40 p = 0,0005	0,51 p = 0,024	
Motzer, 2016 [5] Independent Review	nach antiangiogenetischer Therapie	Everolimus	Everolimus + Lenvatinib	101	0 vs 35 p < 0,0001	5,6 vs 12,8 0,45 p = 0,0029		
Motzer, 2016 [5] Independent Review	nach antiangiogenetischer Therapie	Everolimus	Lenvatinib	101	0 vs 39 p < 0,0001	5,6 vs 9,0 0,62 p = 0,12		
Choueiri, 2016 [6]	nach antiangiogenetischer Therapie	Everolimus	Cabozantinib	658	3 vs 17 p < 0,0001	3,7 vs 9,1 0,51 p < 0,0001	16,5 vs 21,4 0,65 p = 0,00026	

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR - Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit oder TTP – Zeit bis zum Progress, in Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> DOI - Digital Object Identifier: System zur Identifizierung der Publikation im Internet, PMID - System zur Identifizierung der Publikation in Pubmed; <sup>8</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ; <sup>9</sup> n.s. – nicht signifikant; <sup>10</sup> Hazard Ratio für Kontrolle;

Lenvatinib ist ein Multikinase-Inhibitor und hemmt die VEGFR1-, VEGFR2- und VEGFR3-Kinasen. Lenvatinib ist zugelassen beim fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinoms als Monotherapie in einer Dosierung von 24 mg/Tag, beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom in der Zweitlinie als Kombinationstherapie in einer Dosierung von 18 mg/Tag plus Everolimus in einer Dosierung von 5 mg/Tag.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Lenvatinib</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</b></p> <p>Für vortherapierte Patienten wurde vom G-BA der mTOR-Inhibitor Everolimus als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das ist nachvollziehbar. Everolimus ist in den vergangenen Jahren für die meisten neuen Arzneimittel ab der Zweitlinie als Kontrollarm ausgewählt und von den Zulassungsbehörden akzeptiert worden. Allerdings ist diese ZVT aus klinischer Sicht nicht umfassend. Die Optionen in der Zweitlinientherapie des Nierenzellkarzinoms haben sich innerhalb des letzten Jahres so schnell vermehrt, dass Everolimus als ZVT nicht mehr alle Aspekte der Differenzialtherapie abbildet. Da es mehrere, gleichwertige und zugelassene Therapieoptionen für die Erstlinientherapie gibt, orientiert sich die Zweitlinientherapie im wesentlichen an der Vortherapie, dem Ansprechen, der Toxizität und der Komorbidität. Beste zweckmäßige Vergleichstherapie erscheint uns „Therapie nach Wahl des Arztes“ mit diesen Optionen (in alphabetischer Reihenfolge):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Axitinib</li> <li>- Cabozantinib</li> </ul>	<p>Für die Therapiesituation nach einer vorangegangenen gegen VEGF gerichteten Therapie stellen nach Zulassungsstatus und entsprechenden Empfehlungen in den Leitlinien der mTOR-Inhibitor Everolimus sowie der VEGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor Axitinib (nach Vortherapie mit Sunitinib oder einem Zytokin) geeignete Behandlungsoptionen dar.</p> <p>Axitinib (Inlyta®) hat im September 2012 die Zulassung für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin erhalten; die Markteinführung in Deutschland erfolgte zum 1. Oktober 2012. Der G-BA hat am 21. März 2013 über die Nutzenbewertung von Axitinib nach § 35a SGB V beschlossen. Dabei konnte für Axitinib kein Zusatznutzen nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Everolimus) festgestellt werden; für Patienten nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin wurde ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib festgestellt. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde aufgrund</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Everolimus</li> <li>- Nivolumab</li> </ul>	<p>fehlender geeigneter Daten für eine Bewertung von Axitinib versus Everolimus sowie relevanter Unsicherheiten in der Datenlage, die der Bewertung zugrunde lag, bis zum 21. März 2017 befristet.</p> <p>Insbesondere unter Einbeziehung der Ergebnisse dieser Nutzenbewertung zu Axitinib wird die insgesamt vorliegende Evidenz zu Axitinib und zu Everolimus vom G-BA dahingehend bewertet, dass Axitinib in Relation zu Everolimus keine gleichermaßen zweckmäßige Alternative darstellt und somit Everolimus als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.</p> <p>Nivolumab führte bei Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie in der Studie CA209-025 gegenüber Everolimus zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens bei gleichzeitig bestehenden Vorteilen in den Endpunktkategorien Morbidität und in der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen.</p> <p>Auf der Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO hat der G-BA es als gerechtfertigt erachtet, Nivolumab trotz der relativ kurzen Erfahrung in der praktischen Anwendung im vorliegenden Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie neben Everolimus zu bestimmen. In dieser Entscheidung vom 20. Dezember 2016 berücksichtigte der G-BA vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung insbesondere auch den aktuellen Beschluss über die Nutzenbewertung von Nivolumab vom 20. Oktober 2016.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung nicht erforderlich. Dies ergibt sich daraus, der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier Angaben zum Nachweis eines Zusatznutzens von Lenvatinib gegenüber Everolimus vorgelegt hat, die vom G-BA zur Nutzenbewertung von Lenvatinib auch berücksichtigt werden.</p> <p>Mit Cabozantinib (Cabometyx®) steht seit kurzem eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.</p>
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, offene Phase 1b/2-Studie E7080-G000-205 zum Vergleich von Lenvatinib/Everolimus versus Lenvatinib vs Everolimus. beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom in der Zweitlinie. Everolimus wurde in der Kombinationstherapie mit 5 mg/Tag, in der Monotherapie mit 10 mg/Tag dosiert.</p> <p>76% der Patienten kamen aus Europa (Großbritannien 50, Polen 26, Spanien 18, Tschechien 23). Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. Die Ergebnisse wurde zuerst auf der Basis des Investigator Assessment in einem Peer-Review-Journals publiziert [5], dann ergänzend mit den Daten einer unabhängigen Bewertung des Ansprechens [6]. Pri-</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>märer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben.</p> <p>Daten randomisierter Studien zum Vergleich von Lenvatinib versus Nivolumab liegen nicht vor.</p> <p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom. Sie wurde zu drei verschiedenen Zeitpunkten statistisch ausgewertet. Die mediane Gesamtüberlebenszeit lag für Lenvatinib zu allen Zeitpunkten bei <b>25,5</b> Monaten, für Everolimus bei <b>15,4-17,5</b> Monaten. Bei den späteren Auswertungen war der Unterschied signifikant.</p> <p>Auch die Lenvatinib Monotherapie verlängerte die Überlebenszeit gegenüber Everolimus, aber nicht statistisch signifikant (Hazard Ratio 0,75; Median 3,7 Monate).</p> <p>Ein Switching (Crossover) wird im Dossier nicht erwähnt. Daten zur Postprogressionstherapie fehlen. Die Postprogressionstherapie, insbesondere der Einsatz von Anti-PD-1-Antikörpern, kann einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben.</p>	<p>Für das in der Studie 205 als sekundärer Endpunkt erhobene Gesamtüberleben liegen drei Datenschnitte vor (13.06.2014 [primäre Analyse], 10.12.2014 und 31.07.2015). Die Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus zeigte einen Vorteil im Gesamtüberleben im Vergleich zu Everolimus über alle drei Datenschnitte hinweg, wobei der Unterschied in den letzten beiden Datenschnitten statistisch signifikant war. Durch die geringe Patientenzahl von nur 51 bzw. 50 Patienten (Lenvatinib-Everolimus-Arm bzw. Everolimus-Arm) hat die Analyse jedoch nur eine geringe statistische Power und birgt die Gefahr, dass der Vorteil beim Gesamtüberleben unter- oder überschätzt werden kann. Dies schlägt sich in diesem Endpunkt in einem breiten 95%-Konfidenzintervall mit einer hohen oberen Intervallgrenze (0,97) nieder.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der 3. Datenschnitt (31.07.2015) zum Gesamtüberleben aufgrund der höchsten Datenreife als maßgeblich erachtet und herangezogen: Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben durch die Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus gegenüber Everolimus mit</p>



Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>einer medianen Überlebenszeit von 25,5 Monaten (Lenvatinib + Everolimus) gegenüber von 15,4 Monaten (Everolimus) mit einer absoluten Differenz von +10,1 Monaten (Hazard Ratio (HR): 0,59, 95%-Konfidenzintervall (KI) [0,36; 0,97]; p = 0,035).</p> <p>Ein verlängertes medianes Gesamtüberleben durch Lenvatinib + Everolimus gegenüber Everolimus zeigte sich bereits zum 1. Datenschnitt (13.06.2014) mit einer absoluten Differenz von +8,0 Monaten, das jedoch nicht statistisch signifikant war (HR: 0,55, 95%-KI [0,30; 1,01]; p = 0,0623; Lenvatinib + Everolimus: 25,5; Everolimus: 17,5 Monate). Zum 2. Datenschnitt (10.12.2014) wurde der Unterschied im medianen Gesamtüberleben zugunsten der Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus statistisch signifikant (HR: 0,51, 95%-KI [0,30; 0,88]; p &lt; 0,05) mit einer medianen Überlebenszeit 25,5 Monaten (Lenvatinib + Everolimus) gegenüber 15,4 Monaten (Everolimus; absolute Differenz: +10,1 Monate).</p> <p>Die Behandlung von Lenvatinib + Everolimus oder Everolimus sollte in beiden Studienarmen maximal bis zum Krankheitsprogress oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden, wobei die Patienten in beiden Behandlungsarmen nach Abbruch der Studienmedikation mit Folgetherapien behandelt werden konnten. Als solche Postprogressionstherapien kamen (zum 1. Datenschnitt) VEGF- und mTOR-Inhibitoren, monoklonale Antikörper, Zytokine und Tyrosinkinase-Inhibitoren bei 25,5 % bzw. 32 % der Patienten im Lenvatinib-Everolimus-Arm bzw. Everolimus-Arm zum Einsatz.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Ein Wechsel von der Vergleichs- in die Interventionsgruppe war nicht vorgesehen.
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</b></p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde durch die Kombination Lenvatinib/Everolimus gegenüber Everolimus signifikant verlängert (Hazard Ratio 0,45; Median 7,2 Monate). Bei der Auswertung der Lenvatinib Monotherapie gegenüber Everolimus war die progressionsfreie Überlebenszeit ebenfalls verlängert, aber nicht statistisch signifikant (Hazard Ratio 0,62; Median 3,4 Monate).</p> <p>Die Rate partieller und kompletter Remissionen ist unter Lenvatinib/Everolimus und Lenvatinib Monotherapie etwa gleich hoch (35-39%). Im Everolimus-Arm erreichte kein Patient eine Remission.</p>	<p>Das PFS wurde in der Studie 205 als primärer Endpunkt erhoben und war als Zeit zwischen Randomisierung und dem radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung oder dem Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Die primäre Analyse des PFS sollte erfolgen, sobald mindestens 90 Progressionsereignisse in allen Studienarmen und mindestens 60 Progressionsereignisse in jedem der präspezifizierten Vergleiche zwischen den Studienarmen erreicht wurden. Der Datenschnitt für die primäre Analyse des PFS erfolgte zum 13.06.2014, bei dem sich das mediane PFS zwischen den Behandlungsarmen mit einer absoluten Differenz von +7,2 Monaten statistisch signifikant unterschied (12,8 versus 5,6 Monate für Lenvatinib + Everolimus versus Everolimus; HR 0,45, 95%-KI [0,26; 0,79], p = 0,0029). Die Beurteilung des PFS erfolgte jedoch nicht symptombezogen, sondern ausschließlich anhand bildgebender Verfahren (gemäß dem Algorithmus der Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (RECIST) in der Version 1.1) sowohl durch einen Prüfarzt als durch eine verblindete und unabhängige Bewertung radiologischer Verfahren (IIR, Hauptanalyse).</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedli-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		che Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.
	<p><b>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Für den Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcome wurden in der Zulassungsstudie keine Daten erhoben.</p>	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie 205 nicht untersucht.
	<p><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten häufiger im Lenvatinib/Everolimus-Arm (71%) und im Lenvatinib-Arm (79%) als im Everolimus-Arm (50%) auf. Nebenwirkungen im Grad 3/4, die häufiger als im Everolimus-Arm auftraten, waren Diarrhoe (20%), Fatigue (14%), Hypertonie (14%), Erbrechen (8%), Übelkeit (6%), Proteinurie (4%) und Rückenschmerzen (4%).</p>	<p>Für Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen drei Datenschnitte vor (13.06.2014, 10.12.2014 und 31.07.2015), von denen der 3. Datenschnitt (31.07.2015) aufgrund der höchsten Datenreife als maßgeblich erachtet und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wird. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiten zwischen den beiden Behandlungsgruppen werden für die Beurteilung der statistischen Signifikanz die Analysen der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses (in Tagen) herangezogen. Da die Nebenwirkungen nicht über den gesamten Studienzeitraum (bis zum Tod der Patienten), sondern lediglich für den Zeitraum der Behandlung zuzüglich 30 Tage Nachbeobachtungszeit erfasst wurden, war die Beobachtungszeit für diese Endpunktkategorie systematisch verkürzt.</p> <p>Das Nebenwirkungsprofil kann durch die niedrigen Fallzahlen der Studie (51 bzw. 50 Patienten im Lenvatinib-Everolimus-Arm bzw. Everolimus-Arm) nicht adäquat abgebildet werden. Durch die damit</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>verbundene geringe statistischen Power können identifizierte statistisch signifikante Effekte bei den Nebenwirkungen unter- oder überschätzt werden.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse traten in der Studie 205 in beiden Studienarmen bei allen Patienten (100 %) mindestens einmal auf, sodass sich im Vergleich durch den sehr hohen Anteil an der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse keine Aussage für die Bewertung des Zusatznutzens ableiten lassen. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden daher nur deskriptiv dargestellt.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten unter der Lenvatinib-Everolimus-Kombination bei 58,5 % und unter Everolimus bei 42,0 % der Patienten auf. Die Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied auf.</p> <p>Der überwiegende Anteil der Patienten in beiden Behandlungsarmen war von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) betroffen, wobei unter der Lenvatinib-Everolimus-Kombination mehr Patienten betroffen waren (76,5 %) als unter der Everolimus-Monotherapie (54,0 %). Ebenso traten mehr Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse bei Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zur Everolimus-Monotherapie auf (25,5 % versus 12,0 %). In der Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis zeigte sich jedoch sowohl für schwere UE als auch für Therapieabbrüche auf-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>grund von UE kein statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>Bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen traten Diarrhö und Hypertonie (jeweils CTCAE-Grad 3 oder 4) bei deutlich mehr Patienten unter der Lenvatinib-Everolimus-Kombination auf als unter Everolimus-Monotherapie (Diarrhö: 19,6 % versus 2,0 %; Hypertonie: 13,7 % versus 2,0 %;). Bei den Diarrhoen – nicht jedoch bei den Hypertonien – schlug sich dies auch in einem statistisch signifikanten Unterschied in der Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis nieder. Somit liegt hinsichtlich der schweren Diarrhö mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ein Nachteil für die Lenvatinib-Everolimus-Kombination gegenüber der Monotherapie vor. Dieser Nachteil stellt eine schwerwiegende Belastung für den Patienten dar, die jedoch als Substanzklasseneffekt bekannt ist.</p> <p>Als weitere spezifische unerwünschte Ereignisse traten Anämie (CTCAE-Grad 3 oder 4), Blutungen (CTCAE-Grad 3) und Pneumonitis (CTCAE-Grad 3) unter Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus bei weniger Patienten auf als in der Everolimus-Monotherapie, jedoch zeichnete sich in den Time-to-Event-Analysen kein statistisch signifikanter Unterschied ab.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Der Bericht übernimmt die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Daten zur Verlängerung des Gesamtüberlebens werden akzeptiert, die Parameter der Morbidität (progressionsfreies Überleben, Remissionsrate) werden nicht bewertet.</p>	
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Lenvatinib ist ein weiterer Multikinase-Inhibitor ab der Zweitlinientherapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom.</p> <p>Die Remissionsrate ist ein guter Parameter zur Erfassung der Wirksamkeit neuer medikamentöser Tumorthérapien. Die Remissionsraten sind unter Lenvatinib/Everolimus und Lenvatinib gleich hoch (35-39%). Das deutet auf eine hohe Wirksamkeit hin. Die Daten wurden durch eine spätere, zusätzliche, unabhängige Analyse der Bildgebung weitgehend bestätigt. Die Raten liegen höher als unter anderen, bisher zugelassenen Zweitlinientherapien. Im Everolimus-Arm wurden keine Remissionen erreicht, erwartet wäre eine Rate zwischen 3-6%. Die hohe Remissionsrate ist für viele Patienten mit einer klinisch relevanten Tumormast eine Chance zur Kontrolle des Tumorstwachstums und zur Verbesserung ihrer palliativen Therapiesituation. Durch die Tumorkontrolle können auch eine Symptomkontrolle erreicht und ggf. Folgetherapien vermieden werden.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie E7080-G000-205 (im Folgenden: Studie 205) vor.</p> <p>Für die Ergebnisse zur Mortalität liegt für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil vor, da die Ergebnisse eine relevant verlängerte Überlebenszeit nachweisen. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegt ein statistisch signifikanter Nachteil hinsichtlich der Diarrhö (CTCAE-Grad 3 oder 4) vor, die unter der Lenvatinib-Everolimus-Kombination früher auftrat.</p> <p>In der patientenrelevanten Endpunktkategorie Morbidität wurden keine Endpunkte zur Symptomatik erhoben und für den patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Daten erhoben. Daher liegen für die Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität keine Daten vor. Aussagen zur Morbidität und Lebens-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch die Kombinationstherapie signifikant gegenüber Everolimus verlängert. Da Daten zur Postprogressionstherapie fehlen, ist der Parameter Gesamtüberlebenszeit bei der kleinen Patientenzahl nur eingeschränkt bewertbar.</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde durch die Kombination Lenvatinib/Everolimus statistisch signifikant, durch die Lenvatinib Monotherapie statistisch nicht signifikant verlängert.</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist unter Lenvatinib in Kombination und als Monotherapie deutlich höher als unter Everolimus. Die Nebenwirkungen sind durch angemessene Therapie und ggf. durch Dosisreduktion beherrschbar. Die aufgetretenen Nebenwirkungen sind im Rahmen der Tyrosinkinaseinhibitionstherapie gut bekannt und beherrschbar. Es fanden sich keine Hinweise auf neue Nebenwirkungen.</p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.</p> <p>Erfreulicherweise gibt es beim Nierenzellkarzinom inzwischen eine Vielzahl wirksamer Arzneimittel. Da fast alle neuen Substanzen nur gegenüber Everolimus und nicht untereinander getestet wurden, ist eine abschließende Einordnung in einen sequenziellen Therapiealgorithmus zurzeit noch nicht möglich.</p>	<p>qualität haben im vorliegenden fortgeschrittenen Krankheitsstadium jedoch einen besonders hohen Stellenwert.</p> <p>In der Gesamtbewertung wird eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit ein geringer Zusatznutzen der Lenvatinib-Everolimus-Kombination gegenüber der Everolimus-Monotherapie festgestellt.</p> <p>Das Verzerrungspotential der Studie 205 wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential für das Gesamtüberleben als niedrig und für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen als potenziell hoch eingestuft. Durch einen möglichen Zusammenhang zwischen Progression und unerwünschten Ereignissen können potenziell informative Zensierungen vorliegen, die durch die unterschiedlich langen medianen Beobachtungszeiten zwischen den beiden Behandlungsarmen für die Nebenwirkungen im 3. Datenschnitt in deutlichem Umfang möglich sind (Beobachtungszeit Kombinationsarm versus Everolimus-Arm: 8,77 Monate versus 5,26 Monate). Mit der geringen Patientenzahl von nur 51 bzw. 50 Patienten (Lenvatinib-Everolimus-Arm bzw. Everolimus-Arm) geht eine geringe statistische Power zur Identifizierung statistisch signifikanter Effekte einher und damit die Gefahr einer Unter- oder Überschätzung identifizierter negativer und positiver Effekte. Insbesondere kann ein Nebenwirkungsprofil durch solche niedrigen Fallzahlen nicht adäquat abgebildet werden. Beim</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Gesamtüberleben schlägt sich diese Problematik in dem breiten 95%-Konfidenzintervall mit einer hohen oberen Grenze (0,97) nieder. Aufgrund der Einschlusskriterien der Studie bestehen zudem Unsicherheiten, inwiefern die Ergebnisse der Studie 205 auf Patienten übertragbar sind, die einen ECOG-PS &gt; 1 aufweisen, Hirnmetastasen haben, dem mittleren Erkrankungsalter in Deutschland entsprechen bzw. älter sind als die Studienteilnehmer und einen nicht-klarzelligen histologischen Subtyp aufweisen. Darüber hinaus wurde in der Studie die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht und keine patientenrelevanten Endpunkte für die Morbidität erhoben.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich daher eine erhebliche Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität in Deutschland. Aus diesen Gründen wird die Ausagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.</p> <p>Somit liegt für Lenvatinib für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.</p>



## Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. S3 Leitlinie Nierenzellkarzinom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-017OL.html>
3. Motzer RJ et al.: Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 373:1803-1813, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1510665](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510665)
4. Motzer RJ et al.: Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial Lancet Oncol 16:1473-1482, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00290-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00290-9)
5. Motzer RJ et al.: Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. Lancet Oncol 17: e4-5, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00543-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00543-4)
6. Choueiri, T.K., et al., Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 17: 917-927, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30107-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30107-3)

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Lenvatinib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. Februar 2017  
von 11.30 Uhr bis 12.20 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Dr. Herrmann  
Frau Dr. Leinhäuser

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH:**

Herr Mehlig  
Frau Dr. Schmitz  
Herr Dr. Schwenke  
Herr Dr. Höller

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Ipsen Pharma GmbH:**

Herr Koops  
Herr Menghé à Menghé

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Barth  
Frau Dr. Kreuzeder

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Levin  
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11.30 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zur Anhörung im Verfahren nach § 35a, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von Patienten mit RCC. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Dezember 2016, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Eisai GmbH und zum anderen die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie Stellung genommen haben, ferner Bristol-Myers Squibb GmbH & Co., Ipsen Pharma, Novartis Pharma und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße heute zu der Anhörung – das muss ich für das Protokoll festhalten – zum einen Herrn Mehlig von Eisai – er ist da –, dann Frau Dr. Schmitz von Eisai – sie ist auch da –, Herrn Schwenke – er ist auch wieder da – und Herrn Dr. Höller – er ist auch da –, ferner Frau Dr. Herrmann von BMS – ja – und Frau Dr. Leinhäuser von BMS – sie ist auch da –, sodann Herrn Koops von Ipsen – ja – und Herrn Menghé à Menghé – jawohl –, weiter Frau Barth von Novartis – ja – und Frau Dr. Kreuzeder von Novartis und schließlich Herrn Levin und Herrn Dr. Rasch vom vfa sowie Herrn Wörmann von der DGHO – jawohl. Ist jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Nein, das ist erkennbar nicht der Fall.

Wir führen Wortprotokoll, deshalb bitte immer Namen und entsendendes Unternehmen nennen und das Mikrofon benutzen.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer, also der Firma Eisai, Gelegenheit geben, in einigen einleitenden Bemerkungen zur Dossierbewertung und zum Wirkstoff Stellung zu nehmen. Wer möchte das machen? – Herr Mehlig, bitte schön.

**Herr Mehlig (Eisai):** Zunächst vielen Dank, Herr Professor Hecken, für Ihre einführenden Worten, für die Gelegenheit, eine kurze Einleitung geben zu dürfen. – Bevor ich das tue, möchte ich meine Kollegin und meine Kollegen vorstellen: Frau Dr. Helga Schmitz ist unsere Direktorin Medizin in Deutschland, Herr Dr. Patrik Höller leitet die Geschäftseinheit Onkologie für Deutschland, Herr Dr. Carsten Schwenke berät uns zu methodischen und biometrischen Fragestellungen bei allen Nutzenbewertungsverfahren. Mein Name ist Hilmar Mehlig, ich bin Market Access Manager bei Eisai.

Sehr geehrte Damen und Herren, heute geht es um das neue Anwendungsgebiet für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden gegen VEGF gerichteten Behandlung.

Ich möchte zunächst einige Aspekte des Krankheitsbildes erwähnen, das zu den seltenen Erkrankungen zählt, also eine Orphan Disease darstellt. Das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom hat die höchste Mortalitätsrate aller malignen urogenitalen Tumoren. Mehr als 30 Prozent der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom versterben an dieser Krankheit. Die Prognose für Patienten mit lokaler Manifestation in frühen Stadien ist generell gut, aber schlecht beim Auftreten von Fernmetastasen. Die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist in der Regel palliativ. Etwa 40 bis 50 Prozent der Patienten mit metastasierter Erkrankung versterben innerhalb eines Jahres.

Die Wirksamkeit der bis vor etwa zehn Jahren verfügbaren systemischen Therapien war gering. Seither wurden aber erfreulicherweise die seinerzeit gängigen medikamentösen Behandlungsansätze mit Interferon alfa und Interleukin-2 durch eine Reihe zielgerichtet wirksamer Substanzen mit unterschiedlichen molekularen Angriffspunkten deutlich erweitert. Tyrosinkinase-Inhibitoren, Anti-VEGF-Antikörper, mTOR-Inhibitoren und jüngst ein PD-1-Checkpoint-Inhibitor, der in diesem Gremium im letzten September diskutiert wurde, ermöglichen inzwischen eine differenzierte Erstlinien- und die für die Kombination von Lenvatinib und Everolimus relevante Zweitlinientherapie. Hier besteht nach wie vor ein dringender Bedarf an weiteren Behandlungsoptionen; denn die Tumoren entwickeln häufig eine Resistenz gegen VEGF- oder VEGFR-Inhibitoren und führen zum Versagen der Erstlinientherapie eben mit diesen Tyrosinkinase-Inhibitoren. Neue Behandlungsansätze sollten das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben und damit die Kontrolle des Tumorgeschehens verlängern.

Zu diesen neuen Behandlungsansätzen zählt auch die Kombination von Lenvatinib, einem multiplen Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor, mit Everolimus, einem mTOR-Inhibitor. Lenvatinib besitzt ein breites Inhibitionsprofil und einen neuen Bindungsmechanismus. Beides macht Lenvatinib einzigartig in seiner Wirkstoffklasse. Lenvatinib und Everolimus greifen an unterschiedlichen Stellen eines entscheidenden Signalweges an und wirken so der Entwicklung von Resistenzmechanismen entgegen.

Zur Nutzenbewertung hat Eisai im Dossier die Daten der Phase-II-Studie 205 vorgelegt. Diese Studie wurde auch vom IQWiG in seinem Bericht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Studie 205 war ursprünglich im Jahr 2010 gemeinsam mit einer vorausgehenden Phase-I-b-Studie als Proof-of-Concept-Studie konzipiert worden. Davon ausgehend, dass monotherapeutisch verabreichte zielgerichtete Wirkstoffe, wie ich eben erwähnt habe, regelhaft zu Resistenzen führen, und davon, dass bisherige Studien mit Kombinationstherapien enttäuschten, sollte in der Studie 205 geprüft werden, ob die unterschiedlichen Wirkmechanismen der Kombination die Entwicklung von Resistenzmechanismen vermindern und – dies ist wichtiger – klinisch sich ergänzende, bessere Effekte resultieren können. Die Ergebnisse der Studie 205 sollten die Entscheidung über eine weitere Entwicklung der Kombination von Lenvatinib mit Everolimus unterstützen. Die Frage war konkret, ob das progressionsfreie Überleben, das PFS, unter Beachtung der Verträglichkeit und einer Reihe anderer behandlungsrelevanter Aspekte verbessert würde.

Ich muss hier ansprechen, dass in solchen Proof-of-Concept-Studien regelhaft keine Lebensqualitätsdaten erhoben werden. Dies bleibt üblicherweise der Phase III vorbehalten. Das Ergebnis für das PFS für die Kombination von Lenvatinib und Everolimus gegenüber Everolimus alleine fiel wesentlich höher aus als die vorab definierte Mindestverbesserung für die Studie. Auch weitere Daten und Aspekte wie beispielsweise die objektive Ansprechrate von 43 Prozent gegenüber 6 Prozent der Studie beeindruckten sehr positiv. Daraufhin wurden die FDA in den USA und die EMA für Europa aufgesucht und konsultiert. Beide Zulassungsbehörden zeigten sich offen für einen Zulassungsantrag, primär basierend auf der Studie 205. Die EMA erachtet das Präparat als von großem Interesse für die öffentliche Gesundheit. Die patientenrelevanten klinischen Ergebnisse der Studie 205 wurden im Nutzen-dossier vorgelegt.

In der Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib und Everolimus im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus in Monotherapie kommen das IQWiG und Eisai zur übereinstimmenden Einschätzung, dass sich für den Endpunkt Overall Survival ein

Hinweis auf einen Zusatznutzen ergibt. Dazu wird der dritte Datenschnitt vom Institut als maßgeblich betrachtet. Eisai hat darüber hinaus im Dossier zur Nutzenbewertung die Ergebnisse aller drei Datenschnitte für das OS zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Sie weisen einen konsistenten, robusten, klinisch relevanten sowie zudem bezüglich der späteren und damit reiferen beiden letzten Datenschnitte signifikanten Vorteil im OS für die Kombination nach. Es ergibt sich für diese beiden Datenschnitte ein absoluter Vorteil im medianen OS von 10,1 Monaten zugunsten von Lenvatinib und Everolimus. Aus unserer Sicht leitet sich hieraus ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab.

Auch für das PFS wurde ein sehr deutlicher, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil hinsichtlich der Verzögerung des Voranschreitens der Erkrankung zugunsten der Kombination gezeigt. Wenn ich es in meinen ganz einfachen Worten sagen darf: Im Median bleibt es einem Patienten über mehr als ein Jahr erspart, von seinem Arzt zu erfahren, dass sich seine Erkrankung messbar verschlechtert hat.

Die absolute Differenz im medianen progressionsfreien Überleben beträgt 7,2 Monate in der verblindeten unabhängigen Bewertung. Auch hieraus ergibt sich aus unserer Sicht ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Die Kombination von Lenvatinib und Everolimus zeigt ein insgesamt vorhersehbares und beherrschbares Verträglichkeitsprofil. Lediglich für den Endpunkt Diarrhoe  $\geq$  Grad 3 ergab sich in den durchgeführten Analysen ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten der Kombinationstherapie. Auch wenn Diarrhoe eine für den betroffenen Patienten sehr belastende Nebenwirkung sein kann, so lässt sie sich dennoch durch eine konsequente Therapie behandeln. Diarrhoe wurde in der Studie 205 bis maximal Grad 3 berichtet und führte nur bei einem Patienten im Rahmen der Studie zu einem Therapieabbruch.

Ich darf abschließend zusammenfassen: Die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist in der Regel palliativ. Erfreulicherweise wurde im letzten Jahrzehnt eine ganze Reihe zielgerichtet wirksamer Substanzen mit unterschiedlichen molekularen Angriffspunkten entwickelt. Damit wurden die Möglichkeiten für eine differenzierte Erst- und Zweitlinientherapie deutlich erweitert. Nach wie vor besteht aber ein dringender Bedarf an weiteren Behandlungsoptionen ab der Zweitlinientherapie. Es gilt, die Entwicklung von Resistenzmechanismen der Tumoren zu vermindern und das Gesamtüberleben sowie die Kontrolle des Tumor geschehens zu verlängern. Für die Kombination von Lenvatinib und Everolimus wurde eine nachhaltige, bisher nicht erreichte, große, deutliche Überlebenszeitverlängerung von über zehn Monaten im zweiten und dritten Datenschnitt bei einem Hazard Ratio von  $< 0,6$  zu allen drei Datenschnitten gezeigt. Die Zeit bis zur Progression wurde um über sieben Monate bei einem Hazard Ratio von 0,45 erheblich verlängert. Aus beidem leiten wir einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab. Die Kombination Lenvatinib und Everolimus zeigt ein insgesamt vorhersehbares und beherrschbares Verträglichkeitsprofil. – Vielen Dank für die Möglichkeit dieser Einleitung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ganz herzlichen Dank, Herr Mehlig. – Ich habe zwei Fragen zu den Punkten, die Sie auch angesprochen haben. Sie haben die Diarrhoe angesprochen, gleich oder größer 3, Hypertonie haben Sie nicht erwähnt. Eine Frage ergibt sich für mich in Bezug auf das Nebenwirkungsprofil – auch vor dem Hintergrund, dass die DGHO sagt, dass wir es bei den Nebenwirkungen durchaus mit solchen zu tun haben, die vorhersehbar und beherrschbar sind –, wie wir es hier eben hinsichtlich des Umstandes halten

müssen, dass noch vier Post-Autorisationsstudien für die vorliegende Wirkstoffkombination vorliegen oder laufen, die das CHMP sehen möchte, um das Sicherheitsprofil besser einschätzen zu können. Da wäre für mich die Frage, wie weit diese Studien sind und wann ist mit diesen Studien zu rechnen ist, weil offenbar auch die regulatorischen Behörden dies als relevant ansehen, um eben hier eine endgültige Bewertung vornehmen zu können.

Zweite Frage: Sie haben mehrfach von einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gesprochen, den Sie aus Ihrer Sicht mit Blick auf den OS-Vorteil und andere Dinge sehen. Für mich stellt sich aber dann auch die Frage – darauf habe ich auch keine Antwort –, wie angesichts der Unsicherheit, die mit einer doch sehr kleinen Studienpopulation einhergeht, und der damit verbundenen niedrigen Power oder der Gefahr einer Unter- oder Überschätzung signifikanter Effekte die Ergebnisse einzuordnen sind. Die 153 Patienten waren wie folgt verteilt: 51 im Kombinations-Arm, 50 im Everolimus-Arm und 52 im Monotherapie-Arm. Der OS-Vorteil in der Kombination liegt zwar bei 10,1 Monaten, also 25,5 versus 15,4 Monate im Median; es fällt aber Folgendes auf: Die obere Grenze des 95-Prozent-Konfidenzintervalls ist sehr hoch. Wir haben hier ein Hazard Ratio von 0,59, also 0,36 versus 0,97; und dieses Intervall ist natürlich sehr breit. Das schlägt sich in einem niedrigen p-Wert nieder. Damit muss man sich einfach beschäftigen, bevor man dann sagt: So, herzlichen Glückwunsch, 10,1 Monate, erheblich, Hinweis, und dann fertig, Sicherheitsdaten kommen irgendwann. Das ist für mich ein ganz wichtiger Punkt, über den wir uns hier ein bisschen ausführlicher unterhalten müssen. – Ich weiß nicht, wer dazu etwas sagen möchte.

**Herr Mehlig:** Wenn ich darf, würde ich die Frage zu den weiteren Studien, die vorgesehen bzw. angelaufen sind, an Frau Dr. Schmitz weitergeben, und zu der methodischen Fragestellung, wie die geringe Power einzuschätzen ist, würde ich dann an Herrn Dr. Schwenke weitergeben, wenn das okay ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist klar; er grinst schon; ja. – Bitte, Frau Schmitz und dann Herr Dr. Schwenke.

**Frau Dr. Schmitz (Eisai):** Ja, vielen Dank. – Ich möchte zunächst einmal zu den Studien Stellung nehmen. Wir haben eine ganze Reihe an Studien in der Planung bzw. solche, die bereits begonnen haben. Da ist zum einen eine Phase-II-Studie, die noch einmal die Dosierung in der augenblicklichen Studie vergleicht, 18 Milligramm mit 5 Milligramm Everolimus gegen eine Startdosis mit 14 Milligramm. Da wird dann noch einmal überprüft, ob die Effektivität auch mit dieser geringeren Anfangsdosis beibehalten werden kann; wenn innerhalb des ersten Behandlungszyklus keine Nebenwirkungen auftreten, werden die Patienten auch auf die erhöhte Dosis eingestellt werden.

Die ersten Ergebnisse werden 2018 erwartet; es wird immer wieder auch Interimsanalysen dazu geben. Des Weiteren wird eine große Studie Phase III in der Erstlinientherapie erfolgen, in der auch wieder die bekannte Kombination gegen Sunitinib und gegen Pembrolizumab in der Kombination mit unserer Substanz geprüft werden wird. All diese Studien werden weitere Sicherheitsergebnisse über die üblichen Routinemaßnahmen hinaus zeitigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** In welchem Zeitrahmen?

**Frau Dr. Schmitz:** 2020 ist die letzte Studie im Juli bis November geplant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke schön. – Herr Schwenke, und dann Frau Bickel.

**Herr Mehlig (Eisai):** Darf ich kurz noch etwas ergänzen, Herr Professor Hecken? – Es ist noch eine weitere, wenn auch kleine Studie vorgesehen, und zwar beim nicht-klarzelligen Nierenkarzinom. Da wird eine Studie mit der Nummer 221 aufgesetzt werden, um die nach wie vor vorhandene Datenlücke bei diesem histologischen Subtypen, für den es auch im Moment keine anderen Therapieempfehlungen als für das klarzellige gibt, was die deutlich dominante Histologie des Nierenzellkarzinoms ist, zu schließen. Diese Studie wird auch zur weiteren Charakterisierung des Inhaltsprofils im Nierenzellkarzinom beitragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Schwenke, bitte.

**Herr Dr. Schwenke (Eisai):** Ich wollte noch einmal kurz den Punkt mit der kleinen Studie und der damit verbundenen Unsicherheit ansprechen. In der Tat ist es so: Es ist eine Phase-II-Studie, die primär für den Vergleich zum PFS als primären Endpunkt gepowert war. OS war ein sekundärer Endpunkt; er ist natürlich immer wichtig, aber gerade in der Phase II will man ja frühzeitige Ergebnisse haben, um dann die Phase III planen zu können.

In diesem Fall war es so, dass in der Tat die Annahmen für PFS relativ konservativ gehalten wurden und die Studienergebnisse deutlich mehr gezeigt haben als ursprünglich geplant war, weil ja letztendlich auch noch gar nicht klar war, ob denn die Kombination überhaupt funktioniert, weil in früheren Studien – – Vielmehr so herum: Alle früheren Studien mit Kombinationen sind ja gescheitert, weil sie einfach nicht die Wirksamkeit gezeigt haben, die sie hätten zeigen sollen, wenn es funktioniert hätte. In diesem Fall gab es für OS eben keine Power, weil es ein sekundärer Endpunkt war. Sie wissen ja auch, dass man eben nur die Power für den primären Endpunkt bestimmt.

Ja, es ist auf der einen Seite eine vergleichsweise kleine Studie mit 2 mal 50 Patienten. Auf der anderen Seite sieht man eben schon in dieser kleinen Studie konsistent über alle drei Datenschnitte hinweg den Vorteil im OS, wobei eben für die letzten beiden Datenschnitte die Signifikanz da ist. Für den ersten Datenschnitt zum OS war noch keine Signifikanz da. Das Hazard Ratio war zwar klein, aber es waren vergleichsweise wenige Ereignisse da, sodass das Konfidenzintervall sehr breit ist. Für die beiden nächsten, also den zweiten und den dritten Datenschnitt, war das Konfidenzintervall ein ganzes Stück enger, weil da eben schon sehr viel mehr Ereignisse aufgetreten waren, womit sich dann die statistische Unsicherheit reduziert, aber natürlich nicht so weit reduziert, wie man es bei einer Phase III sehen würde. Auf der anderen Seite hat man eben auch ein Hazard Ratio, die im Punktschätzer extrem klein ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, Frau Wieseler.

**Frau Bickel:** Ich habe nur noch einmal eine kurze Nachfrage zu dieser Studie, die 2020 fertig werden soll. Das war aber First-Line, wenn ich Sie richtig verstanden habe, und nicht jetzt hier in diesem Setting, sondern das ist eine andere Studie?

**Herr Dr. Schwenke (Eisai):** First-Line.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Wieseler.



**Frau Wieseler:** Ja, auch noch eine Anmerkung meinerseits zu der Fallzahl. – Herr Schwenke, es ist ja richtig, dass diese kleine Fallzahl auch das breite Konfidenzintervall erklärt. Wir sind ja hier generell dem Hersteller gefolgt, indem wir sagen: Es gibt einen Effekt im Gesamtüberleben; wir schauen uns aber nicht den Median an, weil das ein eher wenig aussagekräftiges Maß ist, sondern das Hazard Ratio mit dem Konfidenzintervall, das dann die von Herrn Hecken beschriebene obere Grenze von 0,97 hat.

Für uns ist das Gesamtüberleben also hier gar nicht primär das Problem, außer eben dieser Diskrepanz in dem unsicheren Konfidenzintervall und diesem großen Unterschied im medianen Überleben. Unser Problem sind hierbei primär die Daten zu den unerwünschten Ereignissen. Es gibt hier einen Vergleich von 2 mal 50 Patienten. Zudem sind die Studien in der Regel nicht auf unerwünschte Ereignisse gepowert, sondern auf den primären Endpunkt; das weiß ich auch. Aber mit 2 mal 50 Patienten können Sie natürlich, was die Verträglichkeit angeht, eigentlich gar nichts sehen.

Wir sehen hier, dass bei einer ganzen Reihe von Endpunkten zu unerwünschten Ereignissen, die wir uns anschauen, bei den SUEs, bei den Abbrüchen wegen UEs, bei den schweren UEs, bei den schweren Anämien – nein, bei den Anämien nicht –, bei den Diarrhoen und bei der Hypertonie, die Hazard Ratios über 1 liegen, also darauf hinweisen, dass die Kombination mehr Ereignisse hat. Das wird jetzt lediglich bei der Diarrhoe signifikant mit einem Hazard Ratio von über 9. Dass es lediglich bei der Diarrhoe signifikant wird, liegt aller Voraussicht nach an der geringen Fallzahl. Das heißt, was wir hier sehen, dieser eine statistisch signifikante Effekt bei der Diarrhoe, bildet vermutlich das Nebenwirkungsprofil nicht adäquat ab, weil eben die Fallzahl in der Studie so klein ist. Das ist das Problem, das wir hier haben und das wir auch in der Abwägung thematisiert haben: Da wird es für uns schwierig, diesen Überlebenseffekt gegen das Sicherheitsprofil abzuwägen. Wir sind ja deshalb in der Aussage Sicherheit für diese Gesamtabwägung auch auf den Anhaltspunkt heruntergegangen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Möchte das kommentiert werden? Das war eigentlich selbsterklärend. – Herr Schwenke, bitte. Bestätigen Sie es.

**Herr Dr. Schwenke (Eisai):** Ganz kurz. Ich kann Ihnen nur zustimmen: Ja, in der Tat, es gibt eine große Unsicherheit bei den Sicherheitsdaten. Deswegen gibt es ja jetzt auch die Phase-III-Studie für die First-Line, womit neue Sicherheitsdaten gesammelt werden. Wir können es nicht heilen, wir haben einfach keine anderen Daten; wir müssen warten, bis die First-Line-Studie da ist.

Auf der anderen Seite sehen wir eben, ob es drastische Effekte gibt. Die drastischen Effekte sehen wir eben in der Diarrhoe, ganz klar. Das kann man nicht unter den Tisch kehren, es ist so, es ist signifikant, ein deutlicher Effekt. Es ist nicht wirklich überraschend, dass man mehr Nebenwirkungen hat, wenn man eine Kombinationstherapie gegen die Monotherapie vergleicht. Auch das ist, glaube ich, nicht überraschend, das haben wir schon relativ häufig auch hier in diesem Gremium diskutiert. Da können wir nichts heilen, das ist richtig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, dann Herr Mayer.

**Frau Bickel:** Darf ich jetzt doch noch einmal nachfragen? Welche Art Ergebnisse sind 2018 zu erwarten? Also, 2020 ist klar, habe ich verstanden, das ist eine Phase-III-Studie, aber für die First-Line. Und was ist 2018?

**Frau Dr. Schmitz:** Es gibt eine Studie, die das pharmakologische Profil hinsichtlich der Nierenschäden und hinsichtlich der Leberinsuffizienz weiter charakterisiert. Da wird also noch eine Studie gemacht, die wir eben gar nicht erwähnt haben. Zu den anderen beiden Studien: Das eine ist die Phase-III-Studie; sie ist 2020. Es wird aber wahrscheinlich auch vorher eine Zwischenauswertung geben. Die dritte Studie ist auch 2020 vorgesehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Noch einmal eine Frage von Frau Bickel, dann Herr Mayer und Herr Rodewyk.

**Frau Bickel:** Und welche Studie möchte das CHMP jetzt sehen?

**Frau Dr. Schmitz:** Wir hatten keine Auflagen. Es gab keine Auflagen, dass wir Studien durchführen müssen. Es wurde diskutiert, wo es Sinn macht, welche Studien noch durchgeführt werden sollten, aber es gab keine auferlegte Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Mehlig, bitte.

**Herr Mehlig (Eisai):** Wenn ich das noch ergänzen darf, weil Sie gefragt haben, Frau Bickel, was das für eine Studie war: Die Studie soll feststellen, ob wir auch mit einer niedrigeren Einstiegsdosis von Lenvatinib vergleichbare Wirksamkeitserfolge erzielen. Das ist eine ähnliche Studie, wie wir sie bereits vor etwas über einem Jahr in Bezug auf Lenvatinib beim Schilddrüsenkarzinom diskutiert haben, wobei ja auch schon die Frage im Raum stand und diskutiert wurde, ob die Einstiegsdosierung von Lenvatinib, die nah an der maximal tolerierbaren Dosis ist, zu hoch sein könnte und ob man einen vergleichbar guten Effekt, dann mit einer besseren Verträglichkeit, bei niedrigerer Dosierung erzielen könnte.

Ich würde gern noch etwas ergänzen. Herr Schwenke hat es schon gesagt: Wir können nicht heilen, wie groß die Studie ist, die wir vorlegt haben und die zur Zulassung geführt hat, und ich weiß auch, dass dieses Gremium eine andere Sichtweise als die EMA hat und haben muss. Was die EMA im EPAR gemacht hat, ist Folgendes: Sie hat sich auch die Sicherheitsdaten der anderen Populationen, die bereits mit Lenvatinib behandelt wurden, angeschaut. Sie sind dort im EPAR aufgeführt, und da sind zum einen die Patienten mit Schilddrüsenkarzinom in dieser Indikation aufgeführt; da sind aber auch die anderen Patienten aus mittlerweile wohl 33 klinischen Studien mit 2.150 Patienten in die Evaluation der Sicherheit bei der EMA eingeflossen.

Dort wurde eben festgestellt, dass man in der Studie, um die es ja hier auch geht und um die es gehen muss, keine neuen und unerwarteten Effekte gegenüber dem, was man von Lenvatinib und Tyrosinkinase-Inhibitoren kennt, und Everolimus, das ja schon länger in die Therapie des Nierenzellkarzinoms eingeführt ist, erwarten würde. Deswegen wird auch die Aussage getroffen, es sei ein vorhersehbares und beherrschbares Verträglichkeitsprofil, wenngleich die Unsicherheit, die wir diskutiert haben und die Frau Dr. Wieseler auch noch einmal angesprochen hat, eben zur Studie 205 vorliegt, eine Unsicherheit, die wir, wie gesagt, auch nicht heilen können, in Bezug auf die wir wohl aber neue Daten und weitere Daten sammeln werden.

Nur, um das zu ergänzen: Die Studie 307 wird Quality-of-Life-Daten beinhalten und wird hoffentlich, wenn auch in einem anderen Setting, in der First-Line dann diese Datenlücke ebenfalls schließen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Also nur, damit das klar ist: Sie sagen, Sie haben keine Auflagen von den Regulatoren, also insbesondere von der CHMP, jetzt bezogen auf Safety-Daten und auf Studien, sondern das, was Sie machen, das machen Sie aus eigenem Antrieb –vielleicht auf Anregung –, aber da brauchen Sie nichts mehr vorzulegen? Ich frage danach, weil das bei uns ein bisschen anders angekommen ist, und das werden wir auch noch einmal sehr sauber überprüfen. – Jetzt habe ich Herrn Mayer, Herrn Rodewyk und Frau Müller.

**Herr Dr. Mayer:** Ich habe zwei Fragen, zum einen an die DGHO, an Herrn Wörmann, und zum anderen an den pU. – Herr Wörmann, Sie haben in der Stellungnahme geschrieben, dass die Nebenwirkungen, wie wir ja schon öfter gehört haben, bekannt und auch beherrschbar seien, gerade die Diarrhoen. Angesichts der Studienpopulation, die im Schnitt gute zehn Jahre jünger ist als die mediane Real-World-Population, sage ich jetzt einmal, bei der ECOG-Null-Patienten zu 50 Prozent eingeschlossen waren und nur null und eins eingeschlossen waren, frage ich: Wie ist denn das zu sehen? Gerade die Diarrhoe ist, je älter der Patient wird, desto gefährlicher, die Dehydratation und entsprechend auch möglicherweise – Ich weiß nicht, ob ich Prophylaxe geben kann. Solche Patienten leiden, wenn sie älter sind, eher einmal unter Verstopfung, und wenn sie dann einmal Diarrhoen haben, bekommt man sie selten schnell weg. Also, würden Sie es tatsächlich so unterstützen, dass die Diarrhoen auch bei diesem Patientenkontext, welches dann eigentlich normalerweise älter ist als die Studienpopulation, gut beherrschbar sind?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielen Dank für die Frage. – Vielleicht sollten wir schon noch einmal auf eines der Grundprobleme zurückkommen, nämlich darauf, dass die Dosierungen von Lenvatinib in den verschiedenen Studien sehr unterschiedlich waren. Also ganz ursprünglich, beim medullären Schilddrüsenkarzinom, bei dem wir die Lernkurve am steilsten hatten, waren es meines Erachtens 24 Milligramm. Wir haben damals schon kritisiert, dass die Dosierung sehr hoch war; dabei haben wir häufig diese Nebenwirkungen gesehen, aber auch gesehen, dass man mit Reduktion der Dosis die Nebenwirkungen fast immer in den Griff bekommt.

In der gerade in der letzten Woche allerdings nur in den Medien publizierten Studie zum Leberzellkarzinom wurden nur Dosierungen von 8 und 12 Milligramm Lenvatinib eingesetzt, wobei die Nebenwirkung deutlich geringer ist, während es hier 18 Milligramm in der Kombination sind. Wenn man auf 14 Milligramm heruntergeht, kann ich mir vorstellen, dass die Toxizität beherrschbar ist. Trotzdem bleibt dann die Frage, ob die Dosierung nicht auch bei Reduktion einen Teil der Effektivität verlieren könnte.

Also, wir haben die Erfahrung: Ja, wir bleiben dabei, dass es beherrschbar ist. Das heißt nicht, dass Sie nicht trotzdem Recht haben. Es ist absolut ernst zu nehmen, wenn das so ist; aber es gibt natürlich gerade auch bei dieser alten Population Patienten, die zum Teil einniebig sind. Da ist auch hoher Blutdruck ein kritisches Thema, was genauso schwer zu werten ist, wenn das so ist, worauf auch sehr geachtet werden muss. Aber auch dann, wenn eben nicht jeder Arzt die Lernkurve selbst macht, sind es trotzdem beherrschbare Nebenwirkungen, weil man bei Lenvatinib vom ersten Tag an weiß, dass man darauf achten muss.

Darf ich noch kurz ergänzen, dass wir trotzdem aber auch die Bedenken teilen, die Sie am Anfang geäußert haben? Es ist meines Wissens die erste Studie beim Nierenzellkarzinom, bei der wir uns auch hinsichtlich der Leitlinie überlegen müssen, ob wir mit 50 Patienten in

einem Arm zu einer vernünftigen Empfehlung kommen. Alle Studien, die Sie hier zum Nierenzellkarzinom gehabt haben, hatten mindestens 200 Patienten in einem Arm. Das trifft auf Nivolumab zu, das, was jetzt gerade bei Ihnen zusammen mit Cabozantinib aufgerufen ist, jeweils zwischen 200 und 450 Patienten, was uns eine deutlich bessere Datenbasis gibt.

Wir denken, dass Lenvatinib wirksam ist, wir denken, dass das Prinzip funktioniert; aber die Remissionsrate alleine bei fast 40 Prozent Monotherapie ist auch nicht uninteressant. Das heißt, wir können uns auch vorstellen, dass man potenziell mit einer Monotherapie etwas bewegen könnte, wenn es dazu genug Daten gäbe.

Jetzt ist die Kombinationstherapie da. So richtig reißen wir uns nicht unbedingt darum, allen diesen Patienten eine Kombinationstherapie zu geben, wenn es mit einer Einzeltherapie funktioniert. Ein Problem gibt es hier mit den kleinen Datenmengen. Sie haben die Remissionsrate für die Monotherapie fast exakt genauso wie für die Doppel-, für die Kombinationstherapie. Allerdings sinkt das PFS dann, wenn Sie Monotherapie machen; aber es sind eben immer nur wenige Patienten. Es bleibt bei diesen 50 Patienten, und dies bei einem relativ heterogenen Patientenkollektiv. Ich glaube, da gab es am Anfang hier eine vielleicht missverständliche Formulierung: Nach unserem Wissen gibt es keinen Orphan-Drug-Status für Lenvatinib. – Okay, das war meine Anmerkung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, er hat nur von einer Orphan Disease gesprochen. Wir sprechen hier – deshalb haben wir ja auch eine Dossierbewertung vom IQWiG – von einer ganz regulären Zulassung. Das liegt ja auch in den verschiedenen Anwendungsgebieten und den damit überschrittenen Mindestumsatzmengen. Jenseits der Frage, ob das hier in Rede stehende Nierenzellkarzinom jetzt eine Orphan Disease ist, sprechen wir hier über eine ganz normale Droge, die eben dann die Nutzenbewertung durchläuft und bei der das Privileg, Zusatznutzen gilt als gegeben, Orphan, eben nicht zieht. Das sage ich, damit das auch für das Protokoll ganz klar ist. Aber das hatten Sie auch nicht gesagt, Sie haben nicht von einem Orphan-Drug-Status gesprochen, sondern Sie haben gesagt, wir sprechen über eine Orphan Disease, also eine außerordentlich seltene Krankheit. – So, jetzt haben wir Herrn Rodewyk, Frau Müller und Frau Bickel. – Ach so, eine zweite Frage, Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Entschuldigung. – Die zweite Frage geht an den pU: Hatten Sie Daten zur Postprogressionstherapie? Wir haben beim ersten Datenschnitt schon 20 bis 30 Prozent Folgetherapie, und da gibt es ja potente Substanzen wie Nivolumab. Gibt es denn dazu Daten? Ich frage dies, weil sie bei diesen geringen Patientenzahlen durchaus die weiteren Therapieerfolge und möglicherweise auch das Gesamtüberleben eventuell deutlich beeinflussen können. Haben Sie dazu Daten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Mehlig.

**Herr Mehlig (Eisai):** Ich würde anfangen, wenn ich darf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Herr Mehlig (Eisai):** Wenn es dann sehr konkret wird, gebe ich an Herrn Dr. Schwenke weiter. – Herr Professor Wörmann hat mich vorhin schon getadelt; das nehme ich sehr ernst und nehme es auch mit: Wir hätten im Dossier die Folgetherapien beschreiben und charakterisieren müssen. Sie sind im Clinical Study Report hinterlegt und sind zudem mit der Lancet-Oncology-Publikation im Supplementary Appendix angehängt, zum 10. Dezember 2014. Wir

haben aber auch noch einmal die Daten zum dritten Datenschnitt für das OS zum 31. Juli 2015 ausgewertet.

Zumindest die Hauptsorge kann ich verneinen: Es ist kein Nivolumab gegeben worden, in keinem Arm, bei keinem Patienten. Wir haben Postprogressions-Therapie quer durch das Spektrum gehabt, was auch schon in dem Supplement aufgeführt ist, hauptsächlich bei Everolimus, VEGF-Inhibitoren sowie Bevaciumab waren dabei und bei einem Patienten Zoledronsäure. Umgekehrt hatten wir bei der Kombinationstherapie Lenvatinib/Everolimus einige weitere mTOR-Inhibitoren in den Postprogressionstherapie, aber auch vornehmlich Tyrosinkinase-Inhibitoren. Genau ausbalanciert in beiden Armen, wurden im Kombinationsarm 18 Patienten mit einer Postprogressionstherapie und ebenso 18 Patienten in der Everolimus-Monotherapie erfasst. Wie gesagt, die Kritik nehme ich sehr ernst. Diese Daten hatten wir ja. Wir hätten sie ins Dossier hineinschreiben müssen; das hätte größere Klarheit geschaffen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das reicht? – Dann Herr Rodewyk, Frau Müller, Frau Bickel.

**Herr Dr. Rodewyk:** Herr Mayer hat gerade die Problematik der Diarrhoen angesprochen. Herr Professor Wörmann, Sie kennen sich mit der Substanz aus: Ist es so, dass da Loperamid reicht, oder müssen da Opiumtropfen gegeben werden? Ich frage danach, um einfach einmal ein Gefühl für die Schwere und für die Problematik der Diarrhoen zu bekommen: Gibt es da schwere Exsikkosen, oder ist es einfach nur so, dass die Leute viermal auf die Toilette müssen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Bei den meisten reicht es, die Dosis auszusetzen, eine kurze Pause zu machen und anschließend mit einer reduzierten Dosis wieder anzufangen.

Jetzt muss ich kurz professoral werden: Das Wirkprinzip von Imodium- und Opiumtropfen ist fast identisch; es ist nur eine Frage der Bequemlichkeit. Bei Imodium hat man den Nachteil, dass man 14 Kapseln nehmen muss, und bei Opiumtropfen kommt man mit zwei Tropfen hin; insofern ist es dasselbe Wirkprinzip. Aber es wirkt für den Patienten angenehmer, wenn man Opiumtropfen gibt, auch wenn dies Medizin aus dem 19. Jahrhundert zu sein scheint. Aber bei den meisten sind Hausmittel okay, und Reduktion der Dosis scheint das Entscheidende zu sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich finde, Opium hört sich gut an, Opiumhöhle oder so.

(Heiterkeit)

Frau Müller und Frau Bickel.

**Frau Dr. Müller:** Die Fragen wurden bereits gestellt und jetzt eigentlich schon fast alle von Herrn Wörmann beantwortet. Ich habe noch eine ganz kleine Nachfrage an den pU, die sich aus der Diskussion zur Dosierung ergeben hat, die jetzt doch sehr differenziert war. Noch einmal kurz zu der Phase-II-Studie, die es leider nur sein wird und die, wenn ich das richtig verstanden habe, auch 2020 verfügbar sein soll, bei der Sie unterschiedliche Dosen vergleichen. Frage: Wie ist es da mit der Patientenzahl? Werden dabei, da es ja eine Phase-II-Studie ist, auch QoL und Morbidität erhoben? Üblicherweise geschieht das ja nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Schmitz, bitte.

**Frau Dr. Schmitz (Eisai):** Vielen Dank für die nochmalige Rückfrage. – Es sind etwas über 300 Patienten geplant. In der einen Gruppe wird die Startdosis direkt 18 Milligramm sein, während in der zweiten Gruppe die Startdosis 14 Milligramm jeweils in der Kombination mit 5 Milligramm Everolimus sein wird. Es werden auch in dieser Studie Quality-of-Life-Daten erhoben werden, damit wir eben in Zukunft dann eine möglichst breite Basis für diese Fragestellung haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also 18 und 14 plus 5, das war richtig, ja?

**Frau Dr. Schmitz (Eisai):** 18 plus 5 und 14 plus 5.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, okay.

**Frau Dr. Müller:** Im Vergleich zu Everolimus auch, oder nur die beiden Arme?

**Frau Dr. Schmitz (Eisai):** Nein. Der eine – –

**Frau Dr. Müller:** Sie vergleichen nur die beiden Dosierungen?

**Frau Dr. Schmitz (Eisai):** Genau.

**Frau Dr. Müller:** Alles klar. Gut, danke, das war der entscheidende Punkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage an Herrn Professor Wörmann. Wo sehen Sie denn den Stellenwert dieser Kombination, jetzt auch im Vergleich zu Nivolumab, wozu wir auch schon eine Bewertung haben, was ja aber als Monotherapie gegeben wird?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir wissen das noch nicht. Das fällt uns wirklich schwer, und zwar dadurch, dass die Datenlage relativ dünn ist und dass Konkurrenz – jetzt auch noch Cabozantinib – hinzukommt, was Sie gerade im Moment im Stellungnahmeverfahren haben. Das heißt, dann haben wir eine weitere Konkurrenz. Im Moment ist es für uns so: Ja, es ist eine der weiteren möglichen Optionen; aber wir können in keiner Weise aufgrund der jetzigen Daten sagen, dass wir das schon jetzt als Standard in eine bestimmte Therapielinie aufnehmen würden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön.– Frau Dr. Grell.

**Frau Dr. Grell:** Herr Professor Wörmann, ich muss doch noch einmal nachfragen. Es ist eine Phase-II-Studie, es ist ein -nib, und man kann ja eigentlich als Onkologe mit Diarrhoen auch umgehen. Weswegen haben wir hier ein solches Problem damit? Sind sie so ausgeprägt? War es verboten in der Phase-II-Studie, irgendwie Standardtherapeutika zu geben? Das ist doch ein bisschen überraschend, meine ich, wie hoch die Anzahl ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Finden Sie es wirklich so riesig hoch?

**Frau Dr. Grell:** Also, 80 Prozent finde ich eine Hausnummer.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Insgesamt, ja. Aber schwere Diarrhoen waren es 20.

**Frau Dr. Grell:** Aber das ist das häufigste Abbruchkriterium, und für Abbruch, wenn ich an und für sich die Dosisreduktion plus Symptomatika habe – das hätte ich ja in anderen Situationen gerne –, halte ich das durchaus für relativ viel.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich bin völlig auf Ihrer Seite, dass man das extrem ernst nehmen muss. Aber wir merken schon, dass das so, wie es jetzt mit Grad 1 und Grad 2 ist, für die Patienten nicht sehr belastend ist, und deswegen haben wir uns in diesem Falle auch auf die Grad-3-Toxizität konzentriert. Da sehe ich, dass das auch ein Thema ist, das alle sehr beschäftigt; aber für uns sind bei den Nebenwirkungen die Themen Hypertonie und Fatigue deswegen nicht geringer einzuschätzen. Wir erachten das schon als auffällig, und das ist auch in allen anderen Studien, in denen Lenvatinib eingesetzt worden ist, jeweils aufgetreten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage Frau Grell, dann Herr Mehlig dazu, dann Frau Robert.

**Frau Dr. Grell:** Darf ich noch einmal den pharmazeutischen Unternehmer zu einer seltenen Nebenwirkung befragen? – Die Enzephalopathie, die Leukenzephalopathie wird in der Fachinformation ja als reversibel angegeben. Sind nach den Kasuistiken, die Sie bisher haben, diese Enzephalopathien wirklich immer reversibel, oder gibt es da auch dauerhafte oder dauerhaftere Schäden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Sie sind ohnehin an der Reihe.

**Herr Mehlig (Eisai):** Ich würde, wenn ich darf, die Erörterung zu den Diarrhoen abschließen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar; dazu hatten Sie sich ja schon gemeldet.

**Herr Mehlig (Eisai):** Das habe ich vielleicht einleitend missverständlich oder nicht klar genug ausgedrückt: Wir hatten in der Studie Diarrhoe bis zu Grad 3. Das waren, wie Herr Professor Wörmann sagt, circa 20 Prozent der Patienten, aber nur bis Grad 3 – wir hatten kein Grad-4-Event –, und nur ein Patient hat deswegen abgebrochen. Es war also nicht der häufigste Grund für einen Studienabbruch. Die Diarrhoe nehmen wir, wie ich einleitend darzustellen versucht habe, sehr ernst. Sie ist aber, so denken wir, beherrschbar; das ist ja jetzt auch diskutiert worden. Sie war aber nicht der häufigste Abbruchgrund in der Studie. – Jetzt würde ich wegen Ihrer Frage zur Enzephalopathie an Frau Dr. Schmitz weitergeben, wenn das okay ist.

**Frau Dr. Schmitz (Eisai):** Ja, ich kann bestätigen, dass die Fälle, die in unseren Studien aufgetreten sind, jeweils vollständig zurückgebildet wurden. Das ist aber auch in den – – Das ist ja ein Symptom, das nicht nur für Lenvatinib bekannt ist, sondern auch bei anderen TKIs. Es kommt ja häufig beispielsweise durch einen schnellen Blutdruckanstieg, und wenn es schnell behandelt wird, dann geht es in der Regel auch vollkommen zurück.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Robert, bitte.

**Frau Robert:** Ich habe nur eine Frage, die sich auf die Ausschlusskriterien der Studie bezieht. Patienten mit Hirnmetastasen sind ja von der Studie ausgeschlossen. Gibt es einen Grund, warum das so gemacht wurde? In der Studie zu Lenvatinib zum Schilddrüsenkarzinom waren sie eingeschlossen, und in der Fachinformation finden sich Hinweise dazu, dass bei diesen Patienten intrakranielle Blutungen aufgetreten sind. Ist das der Grund dafür?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Mehlig.

**Herr Mehlig (Eisai):** Vielen Dank für die Frage. Das ist knifflig, weil ich keine abschließende Position zu den Hirnmetastasen habe, abgesehen davon, dass ich das aus den meisten anderen vergleichbaren Studien so kenne. Ich denke, dass es etwas damit zu tun hat, dass Patienten mit Hirnmetastasen voraussichtlich die Studie nicht erfolgreich durchführen und beenden können. Das hat meines Wissens nichts mit den möglichen Blutungen zu tun. Aber, ehrlich gesagt, ganz genau weiß ich es nicht. – Ich schaue nach links und rechts und hoffe, dass jemand die Aussage noch ergänzen kann. Aber dass Hirnmetastasen ausgeschlossen werden, ist kein Einzelfall für diese Kombinationsstudie von Lenvatinib und Everolimus; das ist ein gängiges Ausschlusskriterium in dieser Indikation und in anderen onkologischen Studien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann kann eine Hilfestellung geben.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** In der Frühphase der Studien zu Angiogenese-Inhibitoren vor allem mit Bevacizumab ist es bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom unter Bevacizumab zu vermehrten Hirnblutungen gekommen. Das war möglicherweise mit Hirnmetastasen assoziiert. Damals hat man anfangen, das vorsichtig zu sehen. Ich glaube, das ist die Geschichte, warum das in vielen Studien so tradiert worden ist. Inzwischen wissen wir, dass das wohl kein erhöhtes Risiko ist. Das heißt, man geht wieder dazu über, in anderen Studien auch solche Patienten aufzunehmen. Aber diese Ängstlichkeit kommt, glaube ich, aus der Frühphase der Studien mit Angiogenese-Inhibitoren.

Man muss kritisch sagen, dass es in der Kombination Hypertonie, Patienten mit Vorerkrankung und Antikoagulation eine Reihe von Risikofaktoren gab. Das muss gar nicht alleine die Substanz gewesen sein, auch nicht die Metastasierung. Aber in der Kombination Hypertonie plus Antikoagulation kamen dann natürlich schon drei Risikofaktoren zusammen. Also, Erklärungen gab es genug.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Robert, das reicht? Das ist schlüssig. – Okay. Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Dann können Sie noch einmal kurz zusammenfassen, wenn Sie möchten. Wer macht das? – Herr Mehlig.

**Herr Mehlig (Eisai):** Ja, vielen Dank. – Ich möchte es gar nicht zusammenfassen, ich möchte mich einfach nur für die sehr lebhaft und interessierte Diskussion bedanken. Ich bitte um eine dem Zusatznutzen angemessene Entscheidung durch das Gremium im Anschluss. – Vielen Dank.



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ganz herzlichen Dank an alle, die da waren. Wir werden das, was wir jetzt gehört haben, natürlich zu werten und zu gewichten haben, und wir werden es in unsere Entscheidung einfließen lassen. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 12.20 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

# **Abteilung Fachberatung Medizin**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2016-B-035 Lenvatinib**

Auftrag von: Abt. AM

bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 13.04.2016

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

### Lenvatinib

in Kombination mit Everolimus zur Behandlung des inoperablen, fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinoms nach anti-VEGF Therapie

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

*Radiotherapie (bei inoperablen Metastasen)*

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

*Beschluss über die Nutzenbewertung nach §35a SGB V vom 21. März 2013: Axitinib*

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche.*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet  (Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Lenvatinib	<u>Anwendungsgebiet laut Positive Opinion vom 21.07.2016:</u>  Kisplyx ist indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung.
<b>mTOR-Inhibitoren</b>	
Everolimus  L01XE10  z.B. Afinitor®	<u>Nierenzellkarzinom</u>  Afinitor ist zur Behandlung von Patienten mit <b>fortgeschrittenem</b> Nierenzellkarzinom indiziert, bei denen es <b>während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie</b> zu einer Krankheitsprogression kommt. (FI Afinitor®, März 2015)
<b>Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (TKI)</b>	
Sunitinib  L01XE04  SUTENT®	<u>Metastasierte Nierenzellkarzinome (mRCC)</u>  SUTENT wird bei Erwachsenen zur Behandlung <b>fortgeschrittener/ metastasierter</b> Nierenzellkarzinome (mRCC) eingesetzt. (FI SUTENT®, Juni 2015)
Axitinib  L01XE17  Inlyta®	Inlyta ist angezeigt zur Behandlung des <b>fortgeschrittenen</b> Nierenzellkarzinoms (renal cell cancer, RCC) bei erwachsenen Patienten <b>nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin</b> . (FI Inlyta®, Mai 2015)

Pazopanib L01XE11 Votrient®	<u>Nierenzellkarzinom (RCC)</u> Votrient ist angezeigt zur Erstlinien-Behandlung von erwachsenen Patienten mit <b>fortgeschrittenem</b> Nierenzellkarzinom und zur Behandlung von Patienten, die <b>vorher eine Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung mit Zytokinen erhalten</b> hatten. (FI Votrient®, Mai 2015)
Sorafenib L01XE05 Nexavar®	Nexavar ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit <b>fortgeschrittenem</b> Nierenzellkarzinom, bei denen eine <b>vorherige Interferon-alpha- oder Interleukin-2-basierte Therapie versagt hat</b> oder die für <b>solch eine Therapie nicht geeignet</b> sind. (FI Nexavar®, November 2014)
<b>Zytokine</b>	
Interferon alfa-2a L03AB04 Roferon®-A	Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet:  - <b>Fortgeschrittenes</b> Nierenzell-Karzinom. (FI Roferon®-A, Juni 2015)
Aldesleukin L03AC01 PROLEUKIN® S	Zur Behandlung des <b>metastasierten</b> Nierenzellkarzinoms. Risikofaktoren, die zu reduziertem Ansprechen und mittlerem Überleben führen, sind:  – Ein reduzierter Allgemeinzustand von ECOG 1 oder mehr – Metastatischer Befall in mehr als einem Organ – Ein Intervall von weniger als 24 Monaten zwischen Primärdiagnose und Ansetzen der Proleukin-S-Therapie. Ansprechraten und mittlere Überlebenszeit werden mit zunehmender Anzahl vorhandener Risikofaktoren geringer. Patienten mit allen drei Risikofaktoren sollten nicht mit Proleukin S behandelt werden. (FI PROLEUKIN® S, September 2014)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

# Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

## Inhalt

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname): .....	5
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: .....	5
Systematische Recherche:.....	5
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse .....	7
Cochrane Reviews.....	8
Systematische Reviews .....	8
Leitlinien .....	20
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren .....	51
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	53
Literatur .....	55

### Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname):

Lenvatinib ist in Kombination mit Everolimus indiziert zur Behandlung von Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie.

### Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

siehe Unterlage zur Beratung in AG: Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

### Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation fortgeschrittenes oder metastasiertes Nierenzellkarzinom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 30.03.2016 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen

und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 942 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergaben diese 18 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen:

Akdae	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
CCO	Cancer Care Ontario
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DoR	Duration of response
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
EBS	Evidence based series
ESMO	European Society for Medical Oncology
FKSI	Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index questionnaire
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of recommendation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
LoE	Level of evidence
mRCC	metastatic renal cell carcinoma
mTOR	Mammalian target of rapamycin inhibitors
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ORR	Objective response rate
OS	Overall survival
PFS	Progression free survival
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TKI	Tyrosine kinase inhibitors
TRIP	Turn Research into Practice Database
VEGF	Vascular endothelial growth factor
WBRT	Whole brain radiotherapy
WHO	World Health Organization



## IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p><b>G-BA, 2013 [10].</b></p> <p>Zusammenfassende Dokumentation Zusammenfassende Dokumentation Stand: 10. September 2013 über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Axitinib</p> <p><u>siehe ergänzend auch:</u> <b>IQWiG, 2012 [13].</b></p> <p><b>Axitinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</b> (IQWiG-Berichte – Nr. 149)</p>	<p><b>Fazit:</b></p> <p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet von Axitinib (Inlyta®) gemäß Fachinformation1 (Stand: September 2012):</u> Inlyta® ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> a) Nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib: Everolimus</p> <p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u> a) Nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib: Ein Zusatznutzen von Axitinib nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus ist <b>nicht belegt</b>.</p>
<p><b>G-BA, 2009 [9].</b></p> <p>Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XI - Besondere Arzneimittel Besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V bei der Behandlung des metastasierten und/oder fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms: Everolimus</p>	<p><b>Fazit:</b></p> <p>Everolimushaltige Arzneimittel werden als besondere Arzneimittel gemäß § 73d SGB V in Anlage XI aufgenommen, weil Sie die Kriterien des § 73d SGB V erfüllen.</p> <p>Bei Everolimus bezieht sich das Verfahren zur Verordnung besonderer Arzneimittel auf die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt.</p>

## Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews in dem Anwendungsgebiet identifiziert.

### Systematische Reviews

<p><b>Coppin C et al., 2011 [7].</b></p> <p>Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To provide a systematic and regularly updated review of randomized studies testing targeted agents in advanced renal cell cancer.</p> <p>To identify the type and degree of clinical benefit of targeted agents over the prevailing standard of care</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Adults with metastatic or locally inoperable renal cell carcinoma, histologically verified at presentation or relapse.</li> <li>– Patients may or may not have received prior systemic therapy [FB-Med: Hier nur Ergebnisse von Studien dargestellt, in denen die Mehrzahl der Patienten vorbehandelt wurden]</li> </ul> <p><b>Intervention:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Agents with known or presumed molecular targets and known or presumed anti-angiogenesis agents</li> <li>– Classic immunotherapy agents, including recombinant cytokines and their predecessors, were excluded from this definition of targeted therapy, but may have been included as part of the regimen in any study arm.</li> </ul> <p><b>Komparator:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– different dose and/or schedule of the same agent(s)</li> <li>– placebo or hormonal control</li> <li>– cytokine control (interferon-alfa)</li> <li>– targeted agent</li> </ul> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– achievement of tumour shrinkage or disease stabilization according to commonly recognized criteria</li> <li>– overall survival or progression-free survival</li> <li>– quality-of-life outcomes</li> <li>– adverse events</li> </ul> <p><b>Suchzeitraum:</b></p> <p>January 2000 to June 2010.</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b></p>
--	---

	<p>25 RCTs (n=7484) (=13 comparisons)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b></p> <p>Cochrane Risk of Bias</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Risk of bias was low for studies that were placebo-controlled, had a primary outcome of overall survival, or that evaluated progression by independent radiologic reviewers unaware of the intervention allocation (siehe Anhang)</li> </ul> <p><i>In Synopse nur Ergebnisse zum second-line treatment dargestellt:</i></p> <p><b>Everolimus</b></p> <p>Following encouraging non-randomized studies in this setting, everolimus was compared to placebo in 410 heavily pretreated ambulatory patients with disease progression on or within 6 months of sunitinib and/or sorafenib.</p> <p>The primary endpoint of progression-free survival was improved from a median 1.9 months for placebo to 4.0 months for everolimus (HR = 0.30, P &lt; 0.0001), with an associated 2- month delay in decline of performance status and no detriment to overall quality-of-life from toxicity.</p> <p>The probability of remaining progression-free at 10 months on study was 25% on everolimus versus &lt; 2% for placebo.</p> <p>The remission rate was very low. The main concerns with this agent are reversible immunosuppression, non-infectious pneumonitis, and hyperglycemia.</p> <p><b>Second-line targeted agent after VEGFR inhibitor failure</b></p> <p>An increasingly relevant question is the value of second-line agents after initial targeted therapy. No identified studies address this question for patients receiving initial bevacizumab plus interferon.</p> <p>One large study enrolled patients progressing on or within six months of the oral VEGFR inhibitors sunitinib or sorafenib, comparing the oral mTOR inhibitor everolimus with placebo, the appropriate comparator in this setting. Patients were required to have renal cancers with a clear cell component but could also have received cytokine therapy. Median progression- free survival was prolonged from 1.9 to 4 months (HR 0.30), accompanied by delayed decline in performance status without adverse effect on quality-of-life. A survival benefit could not be demonstrated on an intent to-treat basis (problem of switching to everolimus arm); a final analysis of survival is awaited.</p>
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p><i>1. Following initial interferon therapy, sorafenib improved quality of life</i></p>

	<p><i>and delayed disease growth compared to placebo.</i></p> <p><i>2. Following initial targeted therapy with sunitinib or sorafenib, daily oral everolimus delayed cancer growth compared to placebo but did not result in remissions or improve quality of life. Survival was similar but most placebo-assigned patients received everolimus later, making survival interpretation difficult.</i></p> <p><i>Several agents with specified molecular targets have demonstrated clinically useful benefits over interferon-alfa, and also after either prior cytokine or initial anti-angiogenesis therapy.</i></p>
<p><b>Albiges L. et al., 2015 [2].</b></p> <p>EAU – European Association of Urology</p> <p>A Systematic Review of Sequencing and Combinations of Systemic Therapy in Metastatic Renal Cancer</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To systematically review relevant literature comparing the clinical effectiveness and harms of different sequencing and combinations of systemic targeted therapies for mRCC.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: keine näheren Angaben</p> <p>Intervention: combining or sequencing systemic targeted therapies</p> <p>Komparator: aktive Substanz oder Placebo</p> <p>Endpunkt:  primary endpoints: PFS, OS,  Secondary endpoints: harms of treatment</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): the original EAU search was updated (covering the period from January 1, 2000, to September 30, 2013) methods protocol of the European Association of Urology (EAU) renal cell carcinoma 2013 guidelines was used as a basis for the search strategy</p> <p>Datenbanken: Medline, Medline In- Process, Embase, Cochrane Controlled Trials Register (Cochrane Library, Issue 8, 2013), and the Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information System. The search was complemented by additional sources including systematic reviews from the Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Library, Issue 8, 2013), recent conference proceedings of the American Society of Clinical Oncology and European Society of Medical Oncology, ongoing trials from clinicaltrials.gov and the World Health Organisation International Clinical Trials Registry</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): n=24 RCTs für qualitative Betrachtung, n=4 für quantitative Auswertung</p>

	<p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool</p> <p>Hier sind die Ergebnisse der qualitativen Bewertung dargestellt</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>post-VEGF/VEGFR inhibition setting</u></p> <p>studies investigating sequencing beyond the first-line setting had broad inclusion criteria and no stratification based on prognostic criteria!</p> <p>RCTs support the use of both mTOR inhibitors and VEGFR inhibition in the VEGFR TKI-resistant setting.</p> <p>AXIS trial comparing two TKIs (axitinib vs. sorafenib) following first-line VEGF inhibition: difference in PFS was significant in the favour of axitinib versus sorafenib, the gain in PFS was short, and no difference in OS was detected in the final analysis.</p> <p>INTORSECT study: direct comparison between different classes of agents (temsirolimus, ie, an mTOR inhibitor, vs sorafenib, ie, a VEGFR TKI) following progression on sunitinib, but it failed to define an optimal sequence because there was no statistical significant difference in PFS.</p> <p>SWITCH-I trial investigating two sequential treatments (sorafenib/sunitinib vs sunitinib/sorafenib) found no significant difference in total PFS, OS, disease control rate, and first-line PFS between the two arms.</p> <p>RECORD-1 phase 3 RCT, designed to evaluate the mTOR inhibitor everolimus as second-line treatment versus placebo, have to be interpreted with caution because only 21% of the patients (53% received two previous treatments including one VEGFR inhibition plus cytokine) were purely second-line post sunitinib.</p> <p><b>Kurzzusammenfassung der Studien siehe Table 1:</b></p>

**Table 1 – Retrieved phase 2 and 3 studies from systematic research in the cytokine-refractory setting, in the post-vascular endothelial growth factor inhibition setting, and in the third-line setting**

Clinical trial	Design	n	PFS, mo	OS, mo
<b>Cytokine pretreated</b>				
Sorafenib vs placebo TARGET [2,41]	Phase 3	903	5.8 vs 2.8	17.8 vs 14.3 When censoring the crossover patients
Pazopanib vs placebo [3,42]	Phase 3	435 Prior cytokines: 46% (n = 202)	Overall population: 9.2 vs 4.2 Post cytokine: 7.4 vs 4.2	22.9 vs 20.5 Extensive crossover from placebo to pazopanib confounded final OS analysis
Axitinib vs sorafenib AXIS [4,43]	Phase 3	723 Prior cytokines: 35% (n = 251)	Overall population: 6.7 vs 4.7 Post cytokine: 12.2 vs 6.5	Overall population: 20.1 vs 19.9
Bevacizumab HD (10 mg/kg) vs bevacizumab LD (3 mg/kg) vs placebo [44]	Randomised phase 2	116 Post IL-2: 93%	4.8 vs 3.0 vs 2.5	NS
Lapatinib vs hormone [45] in mRCC that expresses EGFR and/or HER-2	Phase 3	416	15.3 vs 15.4	10.8 vs 9.9
<b>VEGF inhibition refractory</b>				
Everolimus vs placebo RECORD-1 [7,12,24]	Phase 3	Overall population: 416 Pure second-line setting after one TKI: 21% (n = 89) Following cytokine and one TKI: 53% (n = 219)	Overall population: 4.6 vs 1.8 Post one TKI: 5.2 vs 1.8 Post sunitinib: 4.6 vs 1.8	Overall population: 14.8 vs 14.4 Survival corrected for crossover was 1.9-fold longer with everolimus
Axitinib vs sorafenib AXIS [4,43]	Phase 3	723 Sunitinib pretreated: 54% (n = 389)	Overall population: 8.3 vs 5.7 Postsunitinib: 4.8 vs 3.4	Overall population: 20.1 vs 19.2
Temsirolimus vs sorafenib INTORSECT [11]	Phase 3	512	4.3 vs 3.9	12.3 vs 16.6
Sunitinib/Everolimus vs Everolimus/Sunitinib RECORD-3 [21]	Phase 3	471 51.6% and 53.7% of patients, respectively, received second line within the clinical trial	PFS1: 10.7 vs 7.9 Combined PFS 1 + 2: 25.8 vs 21.1	32 vs 22.4
Sorafenib/Sunitinib vs Sunitinib/Sorafenib SWITCH-I [12]	Phase 3	365 57% and 42% of patients, respectively, received second line within the clinical trial	PFS 1: NS HR: 1.19; p = 0.92 Combined PFS 1 + 2: NS HR: 1.01; p = 0.54	NS HR: 0.997; p = 0.49
<b>Third line</b>				
Everolimus vs placebo RECORD-1 [7,12,24]	Phase 3	Pure third line after two TKIs: 26% (n = 108)	4 vs 1.8	-
Dovitinib vs sorafenib GOLD [22]	Phase 3	570	3.7 vs 3.6	11.1 vs 11.0 Interim analysis

EGFR = epidermal growth factor receptor; HD = high dose; HER = human epidermal growth receptor; HR = hazard ratio; IL = interleukin; LD = low dose; mRCC = metastatic renal cell carcinoma; NS = not significant; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; TKI = tyrosine kinase inhibitor.

Risk of Bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bracarda 2013 [46]	+	?	-	-	+	+	?
Bukowski 2007 [52]	?	+	+	+	+	+	?
Escudier (2) 2010 [2,41]	+	?	+	?	+	+	?
Escudier (3) 2010 [5,47]	+	+	+	+	+	+	?
Hudes 2007 [6]	+	?	+	+	+	+	?
Hutson 2013 [11]	+	+	-	+	+	+	?
Jonasch 2010 [50]	?	?	+	+	+	+	+
McDermott 2013 [53]	?	?	?	?	?	?	?
Motzer (2) 2010 [7,24]	?	?	+	+	+	+	?
Motzer (4) 2013 [31]	?	?	?	?	?	?	?
Motzer (5) 2013 [22]	?	?	?	?	?	?	?
Négrier 2011 [29]	+	+	-	+	+	+	+
Nosov 2012 [10]	?	?	+	-	+	+	-
Procopio 2011 [51]	+	+	-	-	+	+	?
Ratain 2006 [36]	+	+	+	?	+	+	?
Ravaud 2008 [45]	+	+	-	+	+	+	?
Ravaud 2012 [27]	?	?	-	+	+	?	?
Rini (1) 2010 [48,49]	+	+	+	+	+	+	+
Rini (2) 2011 [4]	+	+	-	?	+	-	?
Rini (3) 2012 [54]	+	+	+	+	+	+	?
Rini (4) 2013 [28]	+	+	-	+	+	+	?
Sternberg (1) 2010 [3,42]	+	+	+	+	+	+	?
Yang 2003 [44]	?	?	?	+	+	+	?

	<p>4. Fazit der Autoren: <i>Summarizing the available evidence, it can be concluded that both everolimus and axitinib are valid options after first-line VEGF/VEGFR inhibition failure. Sorafenib, in view of the recent OS results of the INTORSECT trial, might be considered as an alternative option. However, current PFS of second-line treatment is limited, with a median of 4–5 mo.</i></p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <p>RCTs hatten häufig inhomogen vorbehandelte Studienpopulationen, siehe Tabelle 1 (oben); Aussagen sind somit einem hohen Verzerrungsrisiko unterworfen</p>
<p><b>Poggiani C et al., 2012 [18].</b></p> <p>Axitinib for the second-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC)</p> <p><i>siehe auch:</i> CADTH, 2013 [6].</p> <p>Pan-Canadian Oncology Drug Review, Final Clinical Guidance Report: Axitinib (Inlyta) for metastatic Renal Cell Carcinoma</p> <p>➔ Bewertung auf identischer Untersuchung: AXIS Studie</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>HTA des Ludwig Boltzmann Instituts (LBI) zur Bewertung von Axitinib for the second-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC).</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population:  Intervention: Axitinib (AXIS Studie)  Komparator: Sorafenib (AXIS Studie)  Endpunkte: PFS, OS, ORR, DoR, TTD, Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index questionnaire (FKSI), FKSI–Disease-Related Symptoms</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2015  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Only randomized clinical trials which tested axitinib in the indication of interest (i.e. second-line therapy in patients with advanced RCC) were included in the evaluation of <u>efficacy</u> → AXIS Trial  For <u>safety</u> evaluation two further single-arm phase II trials were included.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Allgemein nach dem GRADE Ansatz (zu entnehmen aus dem allgemeinen LBI Methodenpapier)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>In der Studie → Previous systemic therapy with:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sunitinib: I 54% vs C 54%</li> <li>Cytokines: I 35% vs C 35%</li> <li>Bevacizumab: I 8% vs C 8%</li> <li>Temsirolimus: I 3% vs C 3%</li> </ul> <p><b>PFS:</b> Major efficacy result of the pivotal AXIS trial is the statistically</p>



significant increase in median PFS of 2 months in the axitinib treated group compared to the control group (HR 0.665; 95% CI: 0.544 to 0.182;  $p < 0.0001$ ).

Subgroup analysis of median PFS according to previous treatment shows that the increase in PFS is even higher in patients pre-treated with cytokines (+5.6 months) and temsirolimus (+4.8 months) compared to pre-treatment with the VEGFR targeting agents sunitinib (+1.4 months) or bevacizumab (-0.5 months). Comparing the control and intervention group, the increase in median PFS was statistically significant in cytokine and sunitinib pretreated patients, not in bevacizumab or temsirolimus, which might be due to the small number of included patients within the subgroups. The objective response rate was higher in the axitinib group (19%) than in the sorafenib group (9%) and the median duration of response differed by 0.4 months between these two groups.

**OS:** The different post-progression treatment regimens make it difficult to measure the effect of axitinib on overall survival (OS) compared to sorafenib as the subsequent active therapy cannot yet be statistically controlled and will influence OS to an extent that is difficult to quantify [18]. In December 2011 Pfizer presented the final OS data to the Oncologic Drugs Advisory Committee, which did not demonstrate superiority of axitinib over sorafenib (HR 0.969, 95% CI 0.800 to 1.174;  $p = 0.376$ ) with a median OS of 20.1 and 19.2 months in the axitinib and sorafenib groups, respectively.

**QoL:** The aspect of quality of life (QoL) was quantified using a composite endpoint consisting of time to death, disease progression, or worsening of symptoms. The latter was measured with the Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index (FKSI) and the FKSI Disease-Related Symptoms (FKSI-DRS). Measurement of time to deterioration with both instruments lead to a risk reduction in the axitinib group compared to the sorafenib group of 17% and 16% with the FKSI-15 and FKSI-DRS questionnaire, respectively.

**AE:** Within the AXIS trial, main adverse events (AEs) with axitinib vs. sorafenib were diarrhoea (55% vs. 53%); hypertension (40% vs. 29%); fatigue (39% vs. 32%); nausea (32 vs. 22%); dysphonia (31% vs. 14%); palmar-plantar erythrodysesthesia (27% vs. 51%); vomiting (24% vs. 17%); asthenia (21% vs. 14%); hypothyroidism (19% vs. 8%); stomatitis (15% vs. 12%).

Discontinuations due to AEs were 22 (6%) and 33 (9%) with axitinib and sorafenib, respectively and discontinuations due to treatment-related AEs were twice as frequent in the sorafenib group than in the axitinib group (14% vs C 8%). No treatment-related deaths were observed in the axitinib group but two patients died in the sorafenib group.

	<p><u>Ergebnisse weiterer Studien zur Sicherheit (basierend auf → 2 single-arm, open-label phase II trials assessing the safety and efficacy of axitinib in 114 pre-treated patients):</u></p> <p>Generally the most frequent reported AEs in single-agent axitinib trials are hypertension, fatigue and gastrointestinal toxicities.</p> <p>In sorafenib-pretreated patients the most common grade 3-4 AEs were fatigue, hypertension and hand/foot syndrome (each 16.1%), lymphopenia (16.4%) dyspnoea (12.9%), diarrhoea (14.5%) and abdominal pain (11.3%).</p> <p>4. Fazit der Autoren: <i>To sum up, the AXIS trial reached its goal to significantly improve median PFS with axitinib by 2 months compared to sorafenib; difference in median OS was not significant. Sub-group analyses indicate that the treatment effect of both VEGFR targeting agents, axitinib and sorafenib, was less pronounced in the sub-group of patients that failed prior TKI therapy with sunitinib. Thus, the question remains whether axitinib should be recommended for the treatment in patients pre-treated with a TKI targeting VEGFR and how the effectiveness and AE profiles compares to everolimus, the current standard of care in second-line treatment of mRCC after failure of VEGFR targeting TKIs.</i></p>
<p><b>Heng DY et al., 2014 [11].</b></p> <p>Comparative Effectiveness of Second-Line Targeted Therapies for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Observational Studies</p>	<p>1. Zielsetzung</p> <p>The optimal sequencing of targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) is unknown. Observational studies with a variety of designs have reported differing results. The objective of this study is to systematically summarize and interpret the published real-world evidence comparing sequential treatment for mRCC.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with mRCC  Intervention/Komparator: observational studies comparing second-line mRCC treatment with mammalian target of rapamycin inhibitors (mTORi) versus vascular endothelial growth factor (VEGF) tyrosine kinase inhibitors (TKI)  Endpunkte: Overall Survival (OS), Progression-free-survival (PFS)  Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2013  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12 Studien.  Among these studies, 10 reported treatment effects on OS and 7 reported effects on PFS and were subsequently included in further analyses for OS and PFS, respectively. Studies reporting OS included a pooled total of 2,228 patients: 961 patients who received second-line mTORi and 1,267 patients who received second-line VEGF TKI. Studies reporting PFS included a pooled total of 1,926 patients: 916 patients who received second-line mTORi and 1,010 patients who received second-line VEGF TKI.</p>

Qualitätsbewertung der Studien: In order to evaluate the reliability of comparative evidence, a pre-planned assessment of study designs was conducted. Included studies were classified according to criteria derived from the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale for Cohort Studies.

Table 1. Studies comparing OS and PFS with VEGF TKI-mTORi versus VEGF TKI-VEGF TKI (HR<1 favors second-line mTORi versus VEGF TKI).

Study	Data Source	Inclusion Criteria	mTORi included	VEGF TKI included	Retro spective Cohort	Adjust ment	Multi center	N, mTORi	N, VEGF TKI	OS HR (95% CI) <sup>a</sup>	PFS HR (95% CI) <sup>b</sup>
Busch et al. 2011	Medical records from 2 centers in Germany	Progression on first-line VEGF TKI	Everolimus	Sunitinib and sorafenib	Y	Y <sup>d</sup>	Y	62	46	0.79 (0.43, 1.45)	0.86 (0.57–1.28) <sup>d</sup>
Chen et al. 2012	US claims data	Received sunitinib	Everolimus	Sorafenib	Y	Y	Y	117	65	1.03 (0.59, 1.79)	N/A
Heng et al. 2012 <sup>c</sup>	International registry (Canada, United States, Singapore, and Denmark) <sup>b</sup>	Received first-line VEGF TKI	Everolimus and temsirolimus	Sunitinib and sorafenib	Y	Y <sup>d</sup>	Y	277	541	0.84 (0.67, 1.06)	1.18 (0.92–1.5) <sup>d</sup>
Wong et al. 2013	Nationwide chart review in the United States	Failed first-line VEGF TKI	Everolimus	Sorafenib	Y	Y	Y	233	123	0.65 (0.42, 0.99)	0.75 (0.53–1.07)
Park et al. 2012	Medical records from a single center in South Korea	Failed first-line VEGF TKI	Everolimus and temsirolimus	Sunitinib and sorafenib	Y	Y <sup>d</sup>	N	42	41	1.71 (0.86, 3.4)	1.03 (0.62–1.69) <sup>d</sup>
Gore et al. 2013	Multicenter, Australia, Brazil, Canada, Europe, United States	Received first-line sunitinib in a randomized trial	Everolimus, temsirolimus, Sirolimus and SGN-75	Sunitinib and sorafenib	Y	N	Y	42	171	1.05 (0.71, 1.54)	N/A
Harrison et al. 2012	Multicenter, United States	Patients alive since January 2007 and diagnosed between January 1, 2007, and February 7, 2011	Not specified	Not specified	N	N	Y	33	32	3.13 (0.96, 10.22)	N/A
Ruiz et al. 2013	Single-institution, Spain	Received at least 1 line of target therapy between 2007 and 2011	Everolimus and temsirolimus	Sunitinib, sorafenib, bevacizumab, pazopanib, axitinib <sup>e</sup> , dovitinib	Y	N	N	19	34	1.10 (0.56, 2.17)	N/A
Busch et al. 2013	Medical records from 2 centers in Germany	Failure of first-line VEGF TKI	Everolimus and temsirolimus	Sunitinib and sorafenib	N	Y <sup>d</sup>	Y	41	62	0.86 (0.51, 1.44)	0.76 (0.43–1.35) <sup>d</sup>

Study	Data Source	Inclusion Criteria	mTORi included	VEGF TKI included	Retro spective Cohort	Adjust ment	Multi center	N, mTORi	N, VEGF TKI	OS HR (95% CI) <sup>a</sup>	PFS HR (95% CI) <sup>b</sup>
Iacovelli et al. 2013	Medical records from multiple centers in Italy	Patients consecutively treated with 3 targeted therapies	Everolimus and temsirolimus	Sunitinib and sorafenib	N	Y	Y	95	152	2.59 (1.59, 4.22)	N/A
Elaidi et al. 2013	Medical records from 7 centers in Europe	Received VEGF TKI-VEGF TKI or VEGF TKI-mTORi	Everolimus and temsirolimus	Sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib <sup>e</sup>	Y	Y	Y	123	118	N/A	1.56 (1.11–2.22)
Signorovitch et al. 2013	Chart review, multicenter, United States	Started second-line targeted therapy in 2010 or later	Everolimus and temsirolimus	Sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib <sup>e</sup>	Y	Y	Y	138	79	N/A	0.74 (0.48, 1.15)

Estimated treatment effects of second-line mTORi versus VEGF TKI were synthesized for OS and PFS across all identified studies using meta-analysis. Treatment effects were measured as hazard ratios (HRs). Pooled HRs and associated 95% confidence intervals (CIs) and P values were estimated under a random effects model. Separate meta-analyses were then applied to the subgroup of adjusted,

	<p>multicenter, retrospective cohort studies. When studies did not report HRs, they were imputed based on reported medians and associated 95% CIs for time to event and a constant hazard assumption. In each meta-analysis, heterogeneity was assessed using <math>I^2</math> and tested with Cochran's Q statistic and its associated P value. Small study bias was also assessed using funnel plots and Egger's tests.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OS (basierend auf 10 Studien): Significant heterogeneity in estimated second-line treatment effects (<math>I^2=68\%</math>; <math>P=0.001</math>). Four of these were adjusted, multicenter, retrospective cohort studies, and these showed no evidence of heterogeneity (<math>I^2=0\%</math>) and a significant association between secondline mTORi (&gt;75% everolimus) and longer OS compared to VEGF TKI (&gt;60% sorafenib, no axitinib) (HR=0.82, 95% CI: 0.68 - 0.98) in a meta-analysis.</li> <li>PFS (basierend auf 7 Studien): Significant heterogeneity overall and among the adjusted, multicenter, retrospective cohort studies. Real-world observational data for axitinib outcomes was limited at the time of this study</li> </ul>
	<p>4. Fazit der Autoren: <i>Real-world studies employed different designs and reported heterogeneous results comparing the effectiveness of second-line mTORi and VEGF TKI in the treatment of mRCC. Within the subset of adjusted, multicenter observational studies, second-line use of mTORi was associated with significantly prolonged survival compared with second-line use of VEGF TKI.</i></p> <p>5. Anmerkungen der Autoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Study designs differed substantially among the 10 studies reporting OS</li> </ul>
<p><b>Ibrahim EM et al., 2013 [12].</b> Sunitinib adverse events in metastatic renal cell carcinoma: a meta-analysis</p>	<p>1. Zielsetzung: to quantify the risk and explore associated predictors</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients at any age or gender with mRCC  Intervention: Sunitinib (Hinweis: jede Linie)  Komparator: Nicht definiert  Endpunkt: AEs  Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2012  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12 Studien (darunter 9 einarmige und 3 randomisierte Studien)  Zusätzlich wurde noch eine retrospektive Studie eingeschlossen, die 175 vorbehandelte Patienten einschloss mit den Endpunkten: Bluthochdruck und verminderte Auswurfraction</p>

	<p>Qualitätsbewertung der Studien: The MINORS (Methodological Index for Non-Randomized Studies) tool was chosen for assessing the quality of the nonrandomized studies, whereas the STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) reporting criteria were used to assess the quality of randomized controlled trials. The authors discussed any significant discrepancy in the quality scores assigned to reach a consensus.</p> <p>Heterogenität: Angabe I<sup>2</sup>  Publikationsbias: Funnel Plot</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The meta-analysis included 5,658 patients: 3,176 (66 %) patients had prior systemic therapy whereas the remaining 1,942 (34 %) patients received sunitinib in the first-line setting.</li> <li>• For any grade toxicity, skin rash, fatigue, diarrhea, and mucositis were the most frequently encountered events (81, 52, 45, and 33 %, respectively). Anemia, neutropenia, or thrombocytopenia of any grade occurred in more than one third of patients, although grades 3 or 4 were less common.</li> <li>• Any grade raised by liver enzymes or serum creatinine occurred in 40 and 44 % of patients, respectively.</li> <li>• The incidence of AEs was higher when sunitinib was used in pretreated versus naive patients; however, there was no significant difference between the two groups concerning the incidence of laboratory abnormalities.</li> </ul>
	<p>4. Fazit der Autoren: <i>The present meta-analysis quantified sunitinib-associated AEs. The derived estimates would be similar to that to be expected from the use of sunitinib in community practice in unselected patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC).</i></p> <p>5. Anmerkungen FBMed:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unter Vorbehandlung mit einer systemischen Therapie nicht klar wieviele davon eine VEGF Therapie darstellen.</li> </ul>

## Leitlinien

<p><b>Benahmed N. et al., 2015 [4].</b></p> <p><b>Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)</b></p> <p>Renal cancer in adults: diagnosis, treatment and follow-up</p>	<p>Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnosis, staging, treatment and follow-up of patients with confirmed renal cancer</li> </ul>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Firstly, clinical questions were developed in collaboration with members of the Guideline Development Group. Secondly a literature review was conducted (including a search for recent, high quality guidelines). Thirdly, on the basis of the results of the literature review, recommendations were formulated and graded according to the GRADE approach.</li> <li>- This guideline was developed as a result of a collaboration between multidisciplinary groups of practising clinicians and KCE experts. Guideline development and literature review expertise, support, and facilitation were provided by the KCE Expert Team.</li> <li>- The roles assigned to the GDG (Guideline Development Group) were: <ul style="list-style-type: none"> <li>• To define the clinical questions, in close collaboration with the KCE Expert Team and stakeholders;</li> <li>• To identify critical and important outcomes;</li> <li>• To provide feedback on the selection of studies and identify further relevant manuscripts which may have been missed;</li> <li>• To provide feedback on the content of the guideline;</li> <li>• To provide judgement about indirectness of evidence;</li> <li>• To provide feedback on the draft recommendations;</li> <li>• To address additional concerns to be reported under a section on 'other considerations'.</li> </ul> </li> <li>- The CPG (Clinical Practice Guideline) addresses the following clinical topics: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosis and staging</li> <li>• Treatment of localised disease</li> <li>• Treatment of metastatic disease</li> <li>• Palliative care</li> <li>• Follow-up</li> </ul> </li> <li>- Search period for guidelines: no limits; for other publications (systematic reviews, meta-analysis, individual RCT): ≥ 2009-2014</li> <li>- We first looked for high quality guidelines based on a valid and sufficiently documented systematic search and reporting of the underlying evidence; in some cases, comprehensive guidelines are only based on a systematic review for a part of the clinical questions, as resources often are not sufficient to cover all clinical</li> </ul>

	<p>recommendations. In this case, we only took over recommendations based on a systematic search of the evidence. We mentioned this per clinical question. Recommendations from foreign guidelines were submitted to the GDG to validate their applicability in the Belgian context. If no high-quality, recent guidelines relevant to the research question are available, the general approach began with the search for systematic reviews. In addition to a search in OVID Medline, the National Guideline Clearinghouse and the GIN database were searched to identify relevant guidelines.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– For each research question, a search for systematic reviews was conducted in MEDLINE, Embase and the Cochrane Library (Cochrane Database of Renal cancer in adults Systematic Reviews, DARE and HTA database). If a recent high quality systematic review was available, a search for primary studies published after the search date of the review was performed in MEDLINE, Embase and CENTRAL. If more than one systematic review was identified for a particular research question, the focus was on the most complete systematic review. If no systematic review was available, a search for primary studies was performed in those databases. Members of the guideline development group (GDG) were also consulted to identify additional relevant evidence that may have been missed by the search.</li> <li>– For the diagnostic questions, systematic reviews, diagnostic accuracy studies and RCTs were searched; for the other research questions, systematic reviews, RCTs or comparative observational studies (in the absence of RCTs) were searched. Only articles published in Dutch, English and French were included.</li> <li>– To be included a primary study had to: <ul style="list-style-type: none"> <li>• be an RCT, an observational study or a diagnostic accuracy study;</li> <li>• address at least one of the research questions;</li> <li>• evaluate at least one of the selected (critical and important) outcomes.</li> </ul> </li> <li>– Quality appraisal: Critical appraisal of each study was performed by a single KCE expert. In case of doubt, a second KCE expert was consulted. The AGREE II instrument was used to evaluate the methodological quality of the identified international guidelines. Based on an overall assessment, 3 high quality guidelines were selected with a general scope. We selected one supplementary guideline that was based on a well-documented systematic review of the literature that focused only on follow-up and that we used to formulate recommendations on that chapter. Selected (systematic) reviews were critically appraised using the AMSTAR checklist<sup>2</sup>. Retrieved diagnostic studies were assessed for the risk of bias by means of the QUADAS-2 tool.</li> <li>– The quality appraisal of RCTs for therapeutic interventions was</li> </ul>
--	--

performed using the "Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias". For each criterion the definitions described in the Cochrane Handbook were used. If applicable, risk of bias for the items regarding detection bias and attrition bias were assessed per class of outcomes (e.g. subjective and objective outcomes). At the end, each study was labelled as low risk of bias, unclear risk of bias or high risk of bias according to the criteria described in the Cochrane Handbook. Study limitations of observational studies were evaluated using a tool developed by KCE, for cohort studies and case control studies.

## LoE

**Table 1 – A summary of the GRADE approach to grading the quality of evidence for each outcome**

Source of body of evidence	Initial rating of quality of a body of evidence	Factors that may decrease the quality	Factors that may increase the quality	Final quality of a body of evidence
Randomized trials	High	1. Risk of bias 2. Inconsistency 3. Indirectness 4. Imprecision 5. Publication bias	1. Large effect 2. Dose-response 3. All plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect or would suggest a spurious effect if no effect was observed	High (⊕⊕⊕⊕) Moderate (⊕⊕⊕⊖) Low (⊕⊕⊖⊖) Very low (⊕⊖⊖⊖)
Observational studies	Low			

Source: Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Aki EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1311-6.

**Table 2 – Levels of evidence according to the GRADE system**

Quality level	Definition	Methodological Quality of Supporting Evidence
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies.
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.	RCTs with very important limitations or observational studies or case series.
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect.	

Source: Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-6.

## GoR

The strength of each recommendation was assigned using the GRADE system. The strength of recommendations depends on a balance between all desirable and all undesirable effects of an intervention (i.e., net clinical benefit), quality of available evidence, values and preferences, and estimated cost (resource utilization).

**Table 4 – Strength of recommendations according to the GRADE system**

Grade	Definition
<b>Strong</b>	The desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects ( <i>the intervention is to be put into practice</i> ), or the undesirable effects of an intervention clearly outweigh the desirable effects ( <i>the intervention is not to be put into practice</i> ).
<b>Weak</b>	The desirable effects of an intervention probably outweigh the undesirable effects ( <i>the intervention probably is to be put into practice</i> ), or the undesirable effects of an intervention probably outweigh the desirable effects ( <i>the intervention probably is not to be put into practice</i> ).

Source: Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(7):726-35.



**Table 5 – Factors that influence the strength of a recommendation**

Factor	Comment
<b>Balance between desirable and undesirable effects</b>	The larger the difference between the desirable and undesirable effects, the higher the likelihood that a strong recommendation is warranted. The narrower the gradient, the higher the likelihood that a weak recommendation is warranted.
<b>Quality of evidence</b>	The higher the quality of evidence, the higher the likelihood that a strong recommendation is warranted.
<b>Values and preferences</b>	The more values and preferences vary, or the greater the uncertainty in values and preferences, the higher the likelihood that a weak recommendation is warranted.
<b>Costs (resource allocation)</b>	The higher the costs of an intervention, i.e. the greater the resources consumed, the lower the likelihood that a strong recommendation is warranted.

Sources: Schönemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A et al. An Official ATS Statement: Grading the Quality of Evidence and Strength of Recommendations in ATS Guidelines and Recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:605–14. – Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B et al. Grading Strength of Recommendations and Quality of Evidence in Clinical Guidelines - Report From an American College of Chest Physicians Task Force. *Chest* 2006; 129:174-81.

**Treatment of local recurrence/ metastases**

*Local therapy of metastases in mRCC*

**Conclusion**

Due to the lack of well-designed trial, no recommendation can be made over local therapy of metastases in mRCC.

*Targeted therapy*

Second-line treatment

Sorafenib can be considered as second-line treatment in clear cell metastatic renal cell carcinoma. (LoE High, Strength of Recommendation Strong)

Evidence

112. Escudier B, Eisen T, Stadler W, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:125-34.

154. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, et al. Phase II placebo controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(16):2505-12.

155. Bukowski R, Cella D, Gondek K, B E. Effects of sorafenib on symptoms and quality of life. Results from a large randomized placebo-controlled study in renal cancer. *American Journal of Clinical Oncology* 2007;30:220–7.

156. Eisen T, Oudard S, Szczylik C, Gravis G, Heinzer H, Middleton R, et al. Sorafenib for older patients with renal cell carcinoma: subset analysis from a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(20):1454-63.

157. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *Journal of clinical oncology*. 2009;27(20):3312-8.

158. Antoun S, Birdsell L, Sawyer MB, Venner P, Escudier B, Baracos VE. Association of skeletal muscle wasting with treatment with sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: results from a placebo-controlled study. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(6):1054-60.

159. Negrier S, Jäger E, Porta C, McDermott D, Moore M, Bellmunt J, et al. Efficacy and

safety of sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma with and without prior cytokine therapy, a subanalysis of TARGET. Medical oncology Northwood, London, England). 2010;27(3):899-906.

160. Hutson TE, Bellmunt J, Porta C, Szczylik C, Staehler M, Nadel A, et al. Long-term safety of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: follow-up of patients from phase III TARGET. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2010;46(13):2432-40.

Everolimus can be considered in metastatic renal cell carcinoma patients previously treated with Vascular endothelial growth factor (VEGF)-pathway targeted therapy (i.e. bevacizumab, sunitib, sorafenib,...) or cytokines (IFN- $\alpha$ , IL-2). (LoE Low, Strength of Recommendation Strong)

Evidence

119. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Porta C, Hutson TE, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet. 2008;372:449-56.

165. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: Final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010;116(18):4256-65.

166. White DA, Camus P, Endo M, Escudier B, Calvo E, Akaza H, et al. Noninfectious pneumonitis after everolimus therapy for advanced renal cell carcinoma. American journal of respiratory and critical care medicine. 2010;182(3):396-403.

167. Beaumont JL, Butt Z, Baladi J, Motzer RJ, Haas T, Hollaender N, et al. Patient-reported outcomes in a phase iii study of everolimus versus placebo in patients with metastatic carcinoma of the kidney that has progressed on vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy. Oncologist. 2011;16(5):632-40.

168. Tsukamoto T, Shinohara N, Tsuchiya N, Hamamoto Y, Maruoka M, Fujimoto H, et al. Phase III trial of everolimus in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of Japanese patients from RECORD-1. Japanese journal of clinical oncology. 2011;41(1):17-24.

169. Bracarda S, Hutson TE, Porta C, Figlin RA, Calvo E, Grunwald V, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma patients intolerant to previous VEGFr-TKI therapy: A RECORD-1 subgroup analysis. Br. J. Cancer. 2012;106(9):1475-80.

170. Calvo E, Escudier B, Motzer RJ, Oudard S, Hutson TE, Porta C, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. Eur. J. Cancer. 2012;48(3):333-9.

171. Porta C, Calvo E, Climent MA, Vaishampayan U, Osanto S, Ravaud A, et al. Efficacy and safety of everolimus in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma: an exploratory analysis of the outcomes of elderly patients in the RECORD-1 Trial. European urology. 2012;61(4):826-33.

172. Blesius A, Beuselink B, Chevreau C, Ravaud A, Rolland F, Oudard S, et al. Are tyrosine kinase inhibitors still active in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with a tyrosine kinase inhibitor and everolimus? Experience of 36 patients treated in France in the RECORD-1 Trial. Clinical genitourinary cancer. 2013;11(2):128-33.

Axitinib is recommended in metastatic renal cell carcinoma patients previously treated with VEGF-pathway targeted therapy or cytokines.

Note: Axitinib is reimbursed after a failure of first line treatment with TKI or cytokine. LoE Low, Strength of Recommendation Strong)

Evidence

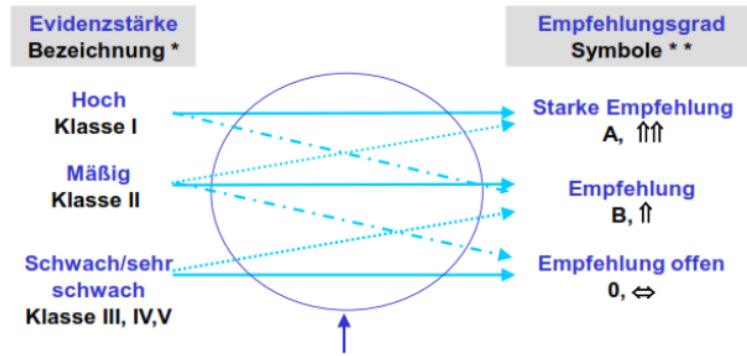
173. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet. 2011;378(9807):1931-9.

174. Cella D, Escudier B, Rini B, Chen C, Bhattacharyya H, Tarazi J, et al. Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. British journal of cancer. 2013;108(8):1571-8.

175. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma:

	<p>overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. <i>Lancet oncology</i>. 2013;14(6):552-62.</p> <p>176. Ueda T, Uemura H, Tomita Y, Tsukamoto T, Kanayama H, Shinohara N, et al. Efficacy and safety of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of Japanese patients from the global randomized Phase 3 AXIS trial. <i>Japanese journal of clinical oncology</i>. 2013;43(6):616-28.</p> <p>177. Rini BI, Quinn DI, Baum M, Wood LS, Tarazi J, Rosbrook B, et al. Hypertension among patients with renal cell carcinoma receiving axitinib or sorafenib: analysis from the randomized phase III AXIS trial. <i>Targeted Oncol</i>. 2014:1-9.</p> <p><u>Third-line treatment</u></p> <p>Everolimus or sorafenib can be considered in third-line therapy. (LoE Very low, Strength of Recommendation Weak)</p> <p><u>Evidence</u></p> <p>126. Motzer RJ, Porta C, Vogelzang NJ, Sternberg CN, Szczylik C, Zolnierok J, et al. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: An open-label, randomised phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i>. 2014;15(3):286-96.</p>
<p><b>DKG, 2015 [14].</b></p> <p><b>Deutsche Krebsgesellschaft.</b></p> <p>S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms</p>	<p>Fragestellung:</p> <p><i>Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms</i></p> <hr/> <p><b>Grundlage der Leitlinie</b></p> <p><b>Schlüsselfragen zur systemischen Therapie in der metastasierten Situation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Welche Substanzen stehen in der second-line zu Verfügung?</li> <li>• Wie sind die Unterschiede in dieser Gruppe hinsichtlich des Überlebens und des Nebenwirkungsprofils?</li> <li>• Gibt es bereits empfohlene Sequenzen?</li> <li>• Gibt es Kombinationstherapien, die empfohlen werden können?</li> </ul> <p><b>Methodisches Vorgehen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für die Erstellung der Leitlinie wurden zunächst durch die Leitliniengruppe prioritäre Fragestellungen definiert, relevante Fragestellungen gesammelt und beim Kick-off-Treffen der Leitliniengruppe am 29.10.2012 konkretisiert und konsentiert.</li> <li>• Leitlinienadaption: Die Suche nach publizierten Leitlinien zu Diagnostik und Therapie des Nierenzellkarzinoms wurde im August 2012 durchgeführt und mittels DELBI Auswahl getroffen</li> <li>• Diagnostik, direkter Vergleich systemischer Therapien wurde durch das Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie der Donau-Universität Krems durchgeführt und Literaturstellen ausgewählt und mittels GRADE-Methodik bewertet</li> <li>• restlichen Themen durch Dr. Loitsch in Zusammenarbeit mit den Arbeitsgruppenmitgliedern: Auswahl der Literatur durch Fachexperten</li> <li>• 3 Konsensuskonferenzen mit TED-Abstimmung, finale schriftliche Abstimmung</li> <li>• Col dokumentiert und einsehbar</li> <li>• Suchstrategie veröffentlicht</li> </ul>

- Evidenztabelle einsehbar



**Kriterien für die Graduierung (Konsensusaspekte):**

- Konsistenz der Studienergebnisse
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken
- Nutzen-Risiko-Verhältnis
- Ethische, rechtliche, ökonomische Erwägungen
- Patientenpräferenzen
- Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit

\*: blau = Evidenzstärke nach GRADE bzgl. des gesamten ‚body of evidence‘, schwarz = Evidenzklassifikation bzgl. Einzelstudien, z.B. nach Oxford;

\*\* : Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien. Die Empfehlungen werden nach Möglichkeit analog formuliert: Starke Empfehlung: „soll“; (abgeschwächte) Empfehlung: „sollte“; Negativ-Empfehlungen werden entweder rein sprachlich ausgedrückt („nicht“ / „kann verzichtet werden“) bei gleichen Symbolen oder sprachlich mit zusätzlich nach unten gerichteten Pfeilen; Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus („kann erwogen werden“ / „kann verzichtet werden“). Quelle: AWMF-Regelwerk, modifiziert

**Literaturrecherche:** Ausgangsrecherche im Januar 2013, Systematische Aktualisierungsrecherche mit Pubmed für den Zeitraum von Januar 2013 bis Januar 2014, durchgeführt am 26.01.2014

Empfehlungen sind mit Literatur verknüpft

LoE: Verwendung von System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Tabelle 3: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

## GoR

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann /kann verzichtet werden

Tabelle 5: Konsensusstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	≥ 50-75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

### 2.2.3. Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

### 2.2.4. Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Experten-konsens (es erfolgt keine systematische Recherche) der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Expertenkonsens“

ausgewiesen. Für die Graduierung der Empfehlungen die auf Expertenkonsens basieren, werden keine Empfehlungsstärken mittels Buchstaben verwendet.

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 3 Jahre geschätzt.

### Empfehlungen

*Zielgerichtete Therapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms*

#### 7.5.2. Zweitlinientherapie

In der Zweitlinientherapie nach Sunitinib oder Zytokinen soll Axitinib verwendet werden. Für Axitinib nach Bevacizumab, Pazopanib oder Temsirolimus liegen keine ausreichenden Daten vor. (*Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 1+, Konsens*)

Evidenzbasis:

320. Motzer, R.J., et al., Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14(6): p. 552-62. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23598172>

Nur nach Versagen von mindestens einem VEGF-Inhibitor soll Everolimus eingesetzt werden. (*Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 1+, Konsens*)

Evidenzbasis:

323. Motzer, R.J., et al., Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*, 2008. 372(9637): p. 449-56. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653228>

**Tabelle 11: Systemtherapieoptionen gemäß Vortherapie in der Zweitlinientherapie**

Therapielinie	Vortherapie	Standard	Option
Zweitlinie	nach Zytokinen	Axitinib	Pazopanib Sorafenib
	nach VEGF-Versagen	Everolimus	
	nach Sunitinib	Axitinib Everolimus	
	nach Temsirolimus	Axitinib Pazopanib Sorafenib Sunitinib	

#### Hintergrund:

Nach einer Vortherapie mit Sunitinib stehen Axitinib und Everolimus für die Folgetherapie zur Verfügung. Auch hier gilt, dass aufgrund eines fehlenden direkten Vergleichs keine Priorisierung der Therapiewahl erfolgen kann, sodass beide Substanzen als Optionen in der Folgetherapie zugelassen sind. Da die Zulassungsstudie für Everolimus mehr als eine Vortherapie erlaubte, wird die Substanz generell nach

Versagen der VEGF-Inhibition empfohlen, wohingegen der Einsatz von Axitinib auf die Zweitlinie beschränkt bleibt. Beide Substanzen stellen damit probate Optionen für vorbehandelte Patienten dar.

Einschränkungen für den Einsatz ergeben sich aus der Zulassung. So ist Axitinib lediglich nach einer Vorbehandlung mit Sunitinib oder Zytokinen zugelassen. Everolimus hingegen ist nur auf eine Vorbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor beschränkt.

Das signifikant verbesserte progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) für Axitinib vs. Sorafenib in der AXIS-Studie (6,7 vs. 4,7 Monate; HR 0,665) konnte zwar keine Verbesserung für das Gesamtüberleben erzielen (20,1 vs. 19,2 Monate; HR 0,97), die Ergebnisse sind allerdings konsistent mit einer Netzwerkanalyse (verbessertes PFS: HR 0,67) und unterstützen damit die Empfehlung für Axitinib in dieser Therapiesituation. Die Qualität der Evidenz, dass Axitinib und Sorafenib ein ähnliches Gesamtüberleben erzielen, ist moderat. Die Qualität der Evidenz, dass Axitinib zu einem längeren PFS bei ähnlicher Lebensqualität führt, ist niedrig.

Mit der GOLD-Studie stehen mittlerweile auch Daten zur Drittlinientherapie zur Verfügung. Die Studie testete Dovitinib und Sorafenib nach Versagen eines mTOR- und eines VEGFR-Inhibitors. Das PFS war mit 3,7 und 3,6 Monaten ähnlich, ein Unterschied im Gesamtüberleben konnte nicht generiert werden (11,1 vs. 11,0 Monate) [324]. Diese Daten stützen die Fortsetzung der Tumorthherapie mit dem Einsatz eines Tyrosinkinaseinhibitors in der Drittlinie, da die Daten zur fortgesetzten Therapie effektiver erscheinen als in der Placebo-Kontrolle der RECORD-1-Studie (nach VEGF-Versagen: 1,9 Monate) [323].

Evidenzbasis:

323. Motzer, R.J., et al., Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*, 2008. 372(9637): p. 449-56. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653228>

324. Motzer, R.J., et al., Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15(3): p. 286-96.

325. Motzer, R.J., et al. Record-3: Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus (EVE) and second-line sunitinib (SUN) versus first-line SUN and second-line EVE in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). in *ASCO Annual Meeting Proceedings*. 2013.

### **Palliative Radiotherapie**

Bei Patienten mit Nierenzellkarzinom und Hirn-/Knochenmetastasen, spinaler Kompression und anderen symptomatischen Metastasen soll die Indikation für eine palliative Strahlentherapie geprüft werden.

*(Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 2, Starker Konsens)*

Evidenzbasis

Knochenmetastasen und spinale Kompression:

69. Tumoren, L.W.U., Renal cell carcinoma. Nation-wide guideline, Version: 2.0. 2010, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL): Utrecht.

408. Hunter, G.K., et al., The efficacy of external beam radiotherapy and stereotactic body radiotherapy for painful spinal metastases from renal cell carcinoma. *Pract Radiat Oncol*, 2012. 2(4): p. e95-e100. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24674192>
483. Lutz, S., et al., Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 2011. 79(4): p. 965-976.
484. Chow, E., et al., Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2012. 24(2): p. 112-24. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22130630>
485. Lutz, S., The role of radiation therapy in controlling painful bone metastases. *Curr Pain Headache Rep*, 2012. 16(4): p. 300-6. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22576786>
486. Prewett, S. and R. Venkitaraman, Metastatic spinal cord compression: review of the evidence for a radiotherapy dose fractionation schedule. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2010. 22(3): p. 222-30. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20138487>
487. Rades, D., et al., A new prognostic factor for the survival of patients with renal cell carcinoma developing metastatic spinal cord compression. *Strahlenther Onkol*, 2014. 190(7): p. 667-70. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24535650>

Multiple Hirnmetastasen:

69. Tumoren, L.W.U., Renal cell carcinoma. Nation-wide guideline, Version: 2.0. 2010, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL): Utrecht.
488. Fokas, E., et al., Radiotherapy for Brain Metastases from Renal Cell Cancer: Should Whole-Brain Radiotherapy Be Added to Stereotactic Radiosurgery? *Strahlentherapie und Onkologie*, 2010. 186(4): p. 210-217.
489. Dziggel, L., et al., A survival score for patients with brain metastases from less radiosensitive tumors treated with whole-brain radiotherapy alone. *Strahlenther Onkol*, 2014. 190(1): p. 54-8. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23861153>
490. Bennani, O., et al., Brain metastasis from renal cell carcinoma. *Neurochirurgie*, 2014. 60(1-2): p. 12-6.

Wenn es ausschließlich um die Behandlung von lokalen Beschwerden geht, sollte eine palliative Radiotherapie (abhängig von der Ausbreitung/dem Ausmaß der Metastasierung und dem Allgemeinzustand des Patienten) durchgeführt werden.  
(*Empfehlungsgrad B, Level of Evidence 4, Konsens*)

Evidenzbasis

69. Tumoren, L.W.U., Renal cell carcinoma. Nation-wide guideline, Version: 2.0. 2010, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL): Utrecht.
394. Kollender, Y., et al., Metastatic renal cell carcinoma of bone: indications and technique of surgical intervention. *J Urol*, 2000. 164(5): p. 1505-8. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025692>
400. Jackson, R.J., S.C. Loh, and Z.L. Gokaslan, Metastatic renal cell carcinoma of the spine: surgical treatment and results. *J Neurosurg*, 2001. 94(1 Suppl): p. 18-24. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11147860>
491. DiBiase, S.J., et al., Palliative irradiation for focally symptomatic metastatic renal cell carcinoma: support for dose escalation based on a biological model. *J Urol*, 1997. 158(3 Pt 1): p. 746-9.
492. Huguenin, P.U., et al., Radiotherapy for metastatic carcinomas of the kidney or melanomas: an analysis using palliative end points. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998. 41(2): p. 401-5.
493. Wilson, D., et al., The effect of biological effective dose on time to symptom progression in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2003. 15(7): p. 400-7. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14570088>
494. Onufrey, V. and M. Mohiuddin, Radiation therapy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1985. 11(11): p. 2007-9. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2414257>
495. Halperin, E.C. and L. Harisiadis, The role of radiation therapy in the management of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*, 1983. 51(4): p. 614-7. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6185207>
496. Fossa, S.D., I. Kjolseth, and G. Lund, Radiotherapy of metastases from renal cancer. *Eur Urol*, 1982. 8(6): p. 340-2.
497. Pongracz, N., R. Zimmerman, and R. Kotz, Orthopaedic management of bony



metastases of renal cancer. Semin Surg Oncol, 1988. 4(2): p. 139-42.

Bei einer palliativen Bestrahlung von Patienten mit begrenzter Prognose sollten Kurzzeitkonzepte (z. B. 1 x 8 Gy oder 5 x 4 Gy) angewendet werden. Ist dahingegen von einem längeren Überleben (> 6 Monate) auszugehen, sollte ein Bestrahlungsschema mit höherer Intensität und/oder Dosierung verwendet werden (z. B. 10 x 3 Gy).

*(Empfehlungsgrad B, Level of Evidence 4, Konsens)*

Evidenzbasis

69. Tumoren, L.W.U., Renal cell carcinoma. Nation-wide guideline, Version: 2.0. 2010, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL): Utrecht.

498. Kjaer, M. and S.A. Engelholm, The clinical course and prognosis of patients with renal adenocarcinoma with solitary metastasis. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1982. 8(10): p. 1691-8.

### **Knochenmetastasen**

Bei Frakturrisiko oder instabiler Fraktur sollte eine stabilisierende Chirurgie vor einer Radiotherapie erwogen werden. *(Empfehlungsgrad B, Level of Evidence 4, Starker Konsens)*

Evidenzbasis

69. Tumoren, L.W.U., Renal cell carcinoma. Nation-wide guideline, Version: 2.0. 2010, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL): Utrecht.

402. Patchell, R.A., et al., Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. Lancet, 2005. 366(9486): p. 643-648. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16112300>

### **Spinale Kompression**

Bei Patienten mit einer relativ günstigen Prognose und einer Myelonkompression infolge einer begrenzten Wirbelkörpermetastasierung (z. B. maximal 3 Wirbel, nicht spezifisch für das Nierenzellkarzinom) sollte einer chirurgischen Dekompression mit anschließender Radiotherapie (10 x 3 Gy) gegenüber einer alleinigen Radiotherapie der Vorzug gegeben werden. *(Empfehlungsgrad B, Level of Evidence 2, Starker Konsens)*

Evidenzbasis

69. Tumoren, L.W.U., Renal cell carcinoma. Nation-wide guideline, Version: 2.0. 2010, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL): Utrecht.

402. Patchell, R.A., et al., Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. Lancet, 2005. 366(9486): p. 643-648. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16112300>

408. Hunter, G.K., et al., The efficacy of external beam radiotherapy and stereotactic body radiotherapy for painful spinal metastases from renal cell carcinoma. Pract Radiat Oncol, 2012. 2(4): p. e95-e100. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24674192>

487. Rades, D., et al., A new prognostic factor for the survival of patients with renal cell carcinoma developing metastatic spinal cord compression. Strahlenther Onkol, 2014. 190(7): p. 667-70. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24535650>

### **Multiple Hirnmetastasen**

Bei Patienten mit Nierenzellkarzinomen und multiplen (> 4

	<p>Hirnmetastasen) und mäßigem bis gutem Karnofsky-Index wird eine Bestrahlung des gesamten Gehirns empfohlen. (<i>Empfehlungsgrad B, Level of Evidence 2, Starker Konsens</i>)</p> <p><u>Evidenzbasis</u> 69. Tumoren, L.W.U., Renal cell carcinoma. Nation-wide guideline, Version: 2.0. 2010, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL): Utrecht.</p> <p>Es gibt Hinweise, dass bei Patienten mit &gt; 4 Hirnmetastasen und einem Karnofsky-Performance-Index von mindestens 60-70 % durch die Ganzhirnbestrahlung weniger Metastasen-bedingte Beschwerden auftreten. (<i>Level of Evidence 3, Konsens</i>)</p> <p><u>Evidenzbasis</u> 69. Tumoren, L.W.U., Renal cell carcinoma. Nation-wide guideline, Version: 2.0. 2010, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL): Utrecht. 416. Gaspar, L., et al., Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997. 37(4): p. 745-51. 421. Cannady, S.B., et al., Results of whole brain radiotherapy and recursive partitioning analysis in patients with brain metastases from renal cell carcinoma: a retrospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. 58(1): p. 253-8. 503. Lagerwaard, F.J., et al., Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. 43(4): p. 795-803. PubMed: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10098435">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10098435</a></p> <p>Das mediane Überleben von unbehandelten Patienten mit Hirnmetastasen beträgt einen Monat, mit Kortikosteroiden 2 Monate und nach Behandlung mit WBRT 3-6 Monate. (<i>Level of Evidence 2, Konsens</i>)</p> <p><u>Evidenzbasis</u> 69. Tumoren, L.W.U., Renal cell carcinoma. Nation-wide guideline, Version: 2.0. 2010, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL): Utrecht. 425. Noordijk, E.M., et al., The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994. 29(4): p. 711-7. PubMed: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8040016">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8040016</a> 504. Schellinger, P.D., H.M. Meinck, and A. Thron, Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. J Neurooncol, 1999. 44(3): p. 275-81.</p>
<p><b>Ljungberg B et al., 2015 [15].</b></p> <p>Guidelines on Renal Cell Carcinoma</p>	<p>European Association of Urology (EAU)</p> <p>– →Diagnosis and treatment of RCC</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <p>– Update of 2010 version</p> <p>– Development by multidisciplinary panel</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systematic Review on <ul style="list-style-type: none"> <li>• [...]</li> <li>• systemic therapy for metastatic RCC (b)</li> <li>• [...] <ul style="list-style-type: none"> <li>• Search up to the end of November 2013</li> <li>• Datenbanken: Cochrane Database of Systematic Reviews, the Cochrane Library of Controlled Clinical Trials, Medline and</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

## Embase

- RCTs or quasi-RCTs für (b)
  - Risk of bias assessment using Cochrane Risk of Bias Tool
- remaining sections updated using a traditional narrative review strategy

## LoE modified from Oxford Centre for Evidence-based Medicine

Level	Type of evidence
1a	Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials.
1b	Evidence obtained from at least one randomised trial.
2a	Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomization.
2b	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study.
3	Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports.
4	Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities.

## GoR modified from Oxford Centre for Evidence-based Medicine

Grade	Nature of recommendations
A	Based on clinical studies of good quality and consistency addressing the specific recommendations and including at least one randomised trial.
B	Based on well-conducted clinical studies, but without randomised clinical trials.
C	Made despite the absence of directly applicable clinical studies of good quality.

## Treatment of locally advanced RCC

### *Management of locally advanced unresectable RCC*

In patients with non-resectable disease, embolisation can control symptoms, including gross haematuria or flank pain. The use of neoadjuvant targeted therapy to downsize tumours is experimental and cannot be recommended outside controlled clinical trials. [Hinweis: Keine Angabe LoE].

#### Evidence

222. Maxwell NJ, Saleem Amer N, Rogers E, et al. Renal artery embolization in the palliative treatment of renal carcinoma. *Br J Radiol* 2007 Feb;80(950):96-102. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17495058>

223. Hallscheidt P, Besharati S, Noeldge G, et al. Preoperative and palliative embolization of renal cell carcinomas: follow-up of 49 patients. *Rofo* 2006 Apr;178(4):391-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16612730>

224. Lamb GW, Bromwich EJ, Vasey P, et al. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy-natural history, complications and outcome. *Urology* 2004 Nov;64(5):909-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533476>

## Advanced/metastatic RCC

### *Local therapy of metastases in mRCC*

#### Recommendations

No general recommendations can be made. The decision to resect metastases has to be taken for each site, and on a case-by-case basis; performance status, risk profiles, patient preference and alternative techniques to achieve local control, must be considered. (LoE: C)

In individual cases, stereotactic radiotherapy for bone metastases, and stereotactic radiosurgery for brain metastases can be offered for

symptom relief. (LoE: C)

Evidence

301. Dabestani S, et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *Lancet Oncol* 2014 Nov;15(12):e549-61.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439697>
302. Dabestani S, Hofmann F, Marconi L, et al; EAU Renal Cell Carcinoma Guideline Panel. Systematic review methodology for the EAU RCC Guideline 2013 update.  
<http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>
303. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, et al. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer* 2011 Jul;117(13):2873-82.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21692048>
304. Brinkmann OA, Semik M, Goshgerger G, et al. The role of residual tumor resection in patients with metastatic renal cell carcinoma and partial remission following immunotherapy. *Eur Urol* 2007;Suppl 6:641-5.
305. Kwak C, Park YH, Jeong CW, et al. Metastasectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: comparison with conservative treatment. *Urol Int* 2007;79(2):145-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17851285>
306. Lee SE, Kwak C, Byun SS, et al. Metastasectomy prior to immunochemotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Int* 2006;76(3):256-63.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16601390>
307. Petralia G, Roscigno M, Zigeuner R, et al. Complete metastasectomy is an independent predictor of cancer-specific survival in patients with clinically metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol Suppl* 2010;9:162.
308. Russo P, Synder M, Vickers A, et al. Cytoreductive nephrectomy and nephrectomy/complete metastasectomy for metastatic renal cancer. *ScientificWorldJournal* 2007 Feb;7:768-78.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17619759>
309. Staehler M, Kruse J, Haseke N, et al. Metastasectomy significantly prolongs survival in patients with metastatic renal cancer. *Eur Urol Suppl* 2009;8:181.
310. Eggener SE, Yossepowitch O, Kundu S, et al. Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma. *J Urol* 2008;180:873-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635225>
311. Fuchs B, Trousdale RT, Rock MG. Solitary bony metastasis from renal cell carcinoma: significance of surgical treatment. *Clin Orthop Relat Res* 2005 Feb;(431):187-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15685074> 52 RENAL CELL CARCINOMA - UPDATE MARCH 2015
312. Hunter GK, Balagamwala EH, Koyfman SA, et al. The efficacy of external beam radiotherapy and stereotactic body radiotherapy for painful spinal metastases from renal cell carcinoma. *Practical Radiation Oncology* 2012;2:e95-e100.
313. Zelefsky MJ, Greco C, Motzer R, et al. Tumor control outcomes after hypofractionated and singledose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Apr;82(5):1744-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21596489>
314. Fokas E, Henzel M, Hamm K, et al. Radiotherapy for brain metastases from renal cell cancer: should whole-brain radiotherapy be added to stereotactic radiosurgery?: analysis of 88 patients. *Strahlenther Onkol* 2010 Apr;186(4):210-7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20165820>
315. Ikushima H, Tokuyue K, Sumi M, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Dec;48(5):1389-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121638>
316. Staehler MD, Kruse J, Haseke N, et al. Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis. *World J Urol* 2010 Aug;28(4):543-7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20440505>
317. Amiraliyev A, Pikin O, Alekseev B, et al. Treatment strategy in patients with pulmonary metastases of renal cell cancer. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2012;15 (Suppl.):S20.
318. Zerbi A, Ortolano E, Balzano G, et al. Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: which patients benefit from surgical resection? *Ann Surg Oncol* 2008 Apr;15(4):1161-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18196343>
319. Kickuth R, Waldherr C, Hoppe H, et al. Interventional management of hypervascular osseous metastasis: role of embolotherapy before orthopedic tumor resection and bone stabilization. *AJR Am J Roentgenol* 2008 Dec;191(6):W240-7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19020210>
320. Forauer AR, Kent E, Cwikiel W, et al. Selective palliative transcatheter embolization

of bony metastases from renal cell carcinoma. Acta Oncol 2007;46(7):1012-18.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17851849>

## **Systemic therapy for advanced/metastatic RCC**

### *Targeted therapies*

#### Recommendations

Systemic therapy for mRCC should be based on targeted agents. (LoE: A)

Axitinib is recommended as second-line treatment for mRCC. (LoE: A)

Everolimus is recommended for ccRCC patients who have failed VEGF-targeted therapy. (LoE: A)

Sequencing of targeted agents is recommended. (LoE: A)

#### Evidence

341. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal cell carcinoma. N Engl J Med 2007 Jan;356(2):125-34.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215530>

342. Bellmunt J, Négrier S, Escudier B, et al. The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG Taskforce. Crit Rev Oncol Hematol 2009 Jan;69(1):64-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774306>

343. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2006 Jan;24(1):16-24.

349. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet 2011 Dec;378(9807): 1931-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056247>

350. Dror Michaelson M, Rini BI, Escudier BJ, et al. Phase III AXIS trial of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: Updated results among cytokine-treated patients. J Clin Oncol 2012;30:abstr 4546. <http://meetinglibrary.asco.org/content/94426-114>

351. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013 May;14(6):552-62.

357. Larkin JM, Eisen T. Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. Crit Rev Oncol Hematol 2006 Dec;60(3):216-26.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16860997>

358. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2014 Mar 10;32(8):760-7.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24297950>

359. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo controlled phase III trial. Lancet 2008 Aug;372(9637):449-56.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653228>

360. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer 2010 Sept;116(18):4256-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20549832>

361. Calvo E, Escudier B, Motzer RJ, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. Eur J Cancer 2012 Feb;48(3):333-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22209391>

362. Bracarda S, Hutson TE, Porta C, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma patients intolerant to previous VEGFr-TKI therapy: a RECORD-1 subgroup analysis. Br J Cancer 2012 Apr;106(9):1475-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22441644>

## **Tyrosine kinase inhibitors**

### Sorafenib

Sorafenib is an oral multikinase inhibitor. A trial compared sorafenib and placebo after failure of prior systemic immunotherapy or in patients unfit for immunotherapy. Sorafenib improved PFS (HR: 0.44; 95% CI: 0.35-0.55;  $p < 0.01$ ). OS improved in patients who crossed over from placebo to sorafenib. A number of studies have used sorafenib as the control arm in sunitinib-refractory disease versus axitinib, dovitinib and temsirolimus. None showed superior survival compared to sorafenib.

### Sunitinib

Sunitinib is an oral tyrosine kinase (TK) inhibitor and has antitumour and anti-angiogenic activity. Sunitinib as second-line monotherapy in patients with mRCC demonstrated a partial response in 34-40% and stable disease  $> 3$  months in 27-29% of patients. [Anmerkung FB-Med: Vorbehandlung mit Zytokinen siehe Ref. 343]

### Axitinib

Axitinib is an oral selective second-generation inhibitor of VEGFR-1, -2, and -3. Axitinib was first evaluated as second-line treatment. In the AXIS trial (axitinib versus sorafenib in patients with previously failed cytokine treatment or targeted agents), the sample size calculation was based on a 40% improvement in median PFS from 5-7 months in patients receiving axitinib. The overall median PFS was greater for axitinib than sorafenib. The difference in PFS was greatest in patients in whom cytokine treatment had failed. For those in whom sunitinib had failed, axitinib was associated with a greater PFS than sorafenib (4.8 vs. 3.4 months). Axitinib showed  $>$  grade 3 diarrhoea in 11%, hypertension in 16%, and fatigue in 11%. Across all grades, nausea was recorded in 32%, vomiting in 24%, and asthenia in 21%. OS was a secondary end-point of the trial in which crossover was not permitted. Final analysis of OS showed no significant differences between the groups in second-line treatment.

## **mTOR inhibitors**

### Everolimus:

Everolimus is an oral mTOR inhibitor, which is established in the treatment of VEGF-refractory disease. The RECORD-1 study compared everolimus + best supportive care (BSC) vs. placebo + BSC in patients with previously failed anti-VEGFR treatment (or previously intolerant of VEGF targeted therapy). The initial data showed a median PFS of 4.0 months v.s. 1.9 months for everolimus and placebo, respectively. This was extended to 4.9 months in the final analysis HR=0.33. Subset analysis of PFS for patients receiving only 1 previous VEGF TKI was 5.4 months. This included some patients who were intolerant rather than progressed on therapy (PFS also 5.4 months). RECORD-1 included patients who failed multiple lines of VEGF-targeted therapy, and received everolimus in third- and fourth-line setting.

### Conclusions:

- TKIs increase PFS and/or OS as both first-line and second-line treatments for clear-cell mRCC. LoE: 1b
- Axitinib has proven efficacy and superiority in PFS as a second-line treatment after failure of cytokines and VEGF-targeted therapy in

- comparison with sorafenib. LoE:1b
- Everolimus prolongs PFS in patients who have previously failed or are intolerant of VEGF-targeted therapy. LoE: 1b
  - Sorafenib has broad activity in a spectrum of settings in clear-cell patients previously treated with cytokine or targeted therapies. 4
  - Both mTOR inhibitors (everolimus and temsirolimus) and VEGF-targeted therapies (sunitinib or sorafenib) can be used in non-clear-cell RCC.

Table 7.3: EAU 2015 evidence-based recommendations for systemic therapy in patients with mRCC

RCC type	MSKCC risk group [323]	First-line	LE <sup>^</sup>	Second-line*	LE <sup>^</sup>	Third-line*	LE <sup>^</sup>	Later lines	LE
Clear cell*	Favourable, Intermediate and poor	sunitinib pazopanib bevacizumab + IFN Favourable-intermediate only)	1b 1b 1b	after VEGFR: axitinib sorafenib# everolimus after cytokines: sorafenib# axitinib pazopanib	 2a 2a 2a  1b 2a 2a	after VEGFR: everolimus after mTOR: sorafenib	2a  1b	any targeted agent	4
Clear cell*	poor <sup>¶</sup>	Temsirolimus	1b	any targeted agent	4				
Non-clear-cell §	any	sunitinib everolimus temsirolimus	2a 2b 2b	any targeted agent	4				

IFN- $\alpha$  = interferon alpha; LE = level of evidence; MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; mTOR = mammalian target of rapamycin inhibitor; RCC = renal cell carcinoma; TKI= tyrosine kinase inhibitor.

\* Doses: IFN- $\alpha$  - 9 MU three times per week subcutaneously, bevacizumab 10 mg/kg biweekly intravenously; sunitinib 50 mg daily orally for 4 weeks, followed by 2 weeks of rest (37.5 mg continuous dosing did not show significant differences); temsirolimus 25 mg weekly intravenously; pazopanib 800 mg daily orally. Axitinib 5 mg twice daily, to be increased to 7 mg twice daily, unless greater than grade 2 toxicity, blood pressure higher than 150/90 mmHg, or the patient is receiving antihypertensive medication. Everolimus, 10 mg daily orally.

§ No standard treatment available. Patients should be treated in the framework of clinical trials or a decision can be made in consultation with the patient to perform treatment in line with ccRCC.

¶ Poor risk criteria in the NCT00065468 trial consisted of MSKCC [323] risk plus metastases in multiple organs.

# Sorafenib was inferior to axitinib in a RCT in terms of PFS but not OS [351].

^ Level of evidence was downgraded in instances when data were obtained from subgroup analysis within an RCT.

Bellmunt J et al., 2014 [3].

SEOM

SEOM clinical guidelines for the

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)

– Diagnosis and treatment of renal cell carcinoma

Methodik

LoE and grades of recommendation (adapted from the Infectious Disease Society of America-United States Public Health Service Grading System)

treatment of renal cell carcinoma

Levels of evidence

- I Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity
- II Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
- III Prospective cohort studies
- IV Retrospective cohort studies or case-control studies
- V Studies without control group, case reports, experts' opinions

Grades of recommendation

- A Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
- B Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
- C Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.), optional
- D Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
- E Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

**Management of advanced metastatic disease: first-line, second-line and therapeutic sequences—therapeutic algorithm**

*Second-line treatment and therapeutic sequences*

1. After progression to first-line therapy with a TKI, sequential administration of alternative targeting agents should be considered (level of evidence: I; grade of recommendation: A). In this setting, both sequences either administering a second TKI or mTOR inhibitor are active therapeutic alternatives (LoE/GoR: I, B for everolimus and I, B for axitinib).
2. Axitinib has been shown to be superior to sorafenib in second-line treatment (LoE/GoR: I, A), but sorafenib could be even consider an active option (LoE/GoR: IV, B).
3. Sequential therapy with mTOR inhibitors should be considered in patients who progress after a second TKI (LoE/GoR: III, B) or in those patients who experienced poor tolerance to a first-line TKI (LoE/GoR: IV, B).

Evidence

- 40. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):125–34.
- 41. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378(9807):1931–9.
- 42. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-



controlled phase III trial. *Lancet*. 2008;372(9637):449–56.  
 43. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(8):760–7.  
 44. Bellmunt J, Pons F, Foreshew A, Fay AP, Powles T, Porta C, et al. Sequential targeted therapy after pazopanib therapy in patients with metastatic renal cell cancer: efficacy and toxicity. *Clin Genitourin Cancer*. 2014;12(4):262–9.  
 45. Calvo E, Grünwald V, Bellmunt J. Controversies in renal cell carcinoma: treatment choice after progression on vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Eur J Cancer*. 2014;50(7):1321–9.

*Treatment of metastatic non-clear cell histology*

Some studies suggest now that patients with non-clear cell histology may benefit from treatment with sunitinib, sorafenib or temsirolimus [III, B]. The recent communication of ESPN trial (Tannir, N ASCO 2014) confirms that everolimus is not considered today the first option for therapy and still the optimal therapy remains unclear and warrants further study [46]

Evidence

46. Vera-Badillo FE, Templeton AJ, Duran I, Ocana A, de Gouveia P, Aneja P, et al. Systemic therapy for non-clear cell renal cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2014. doi:10.1016/j.eururo.2014.05.010.

Treatment algorithm

Treatment status	Setting	Category I evidence	Category II evidence
Treatment naive (ccRCC)	Good intermediate risk	Sunitinib Bevacizumab/ Interferon Pazopanib	Sorafenib High dose IL-2
	Poor risk	Temsirolimus	Sunitinib Sorafenib
Second-line (ccRCC)	Cytokine refractory	Sorafenib Pazopanib Sunitinib	
	TKI failure	Everolimus Axitinib	Sorafenib
	Prior mTor inhibitors		Sunitinib
Non-Clear Cell histology			Temsirolimus Everolimus Sunitinib Sorafenib

**Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team, 2013 [1].**

Alberta Health Services

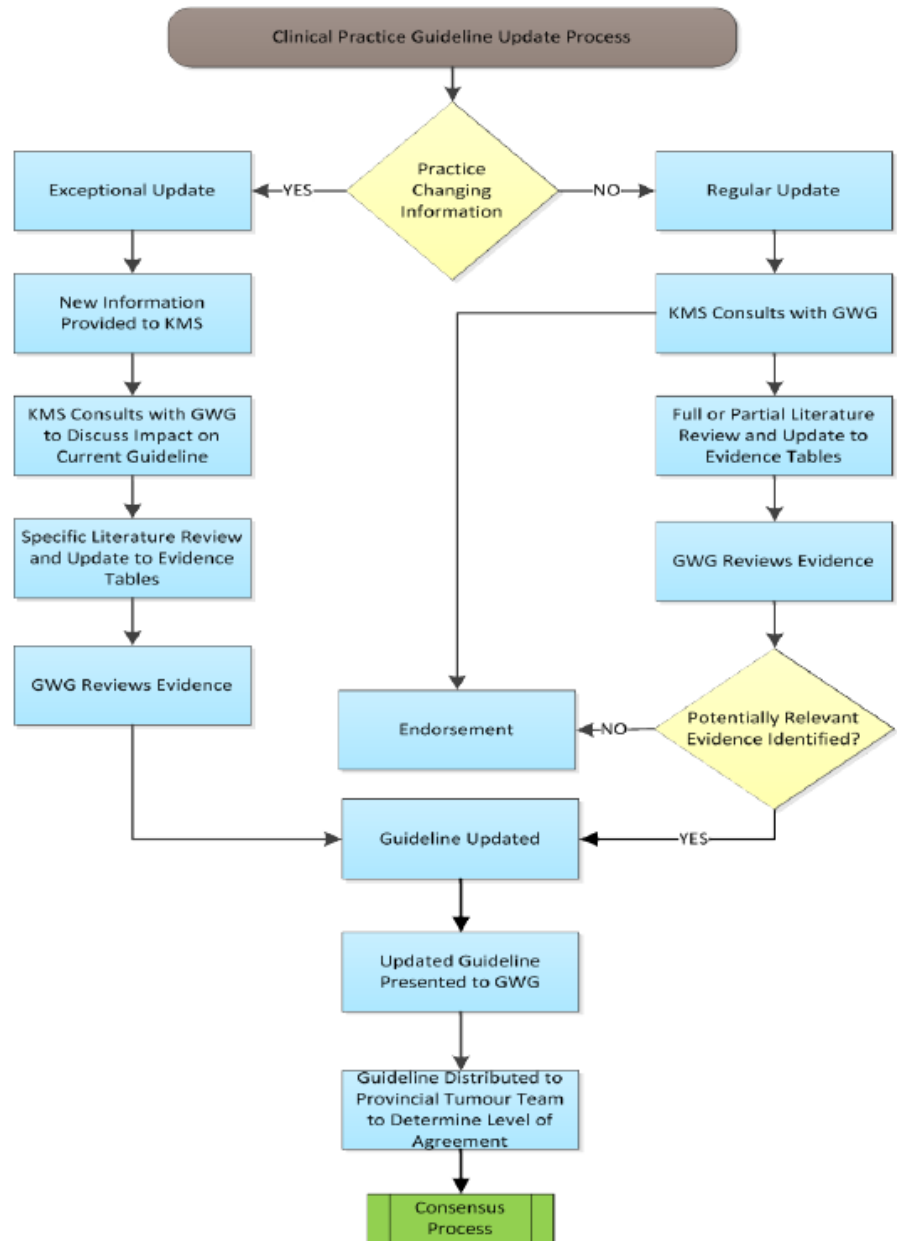
Guideline Question

- What are the appropriate diagnostic tests for renal cell carcinoma?
- How should renal cell carcinoma be managed (i.e., surgically)?
- What is the role of systemic therapy and radiotherapy in the

<p><b>Alberta Health Services</b></p> <p>Renal cell carcinoma</p>	<p>management of renal cell carcinoma?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Are there other therapies that have shown benefit for patients with renal cell carcinoma?</li> <li>• What are the appropriate follow up strategies for renal cell carcinoma?</li> </ul>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– The guideline was developed in 2005 and then updated in 2009, 2010, 2011, 2012, and 2013. The 2013 literature update was performed on 2013 May 3 and resulted in a total of 82 citations, of which 41 were considered relevant.</li> <li>– Search Strategy <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cochrane and National Guidelines Clearinghouse databases, as well as individual guideline developers’ websites were searched for evidence relevant to this topic. The MEDLINE and EMBASE databases were searched for evidence relevant to this topic. The search strategy included the term “renal cell carcinoma” and limited the results to clinical trials published in English. Articles were further excluded if they were phase I, included fewer than ten patients, were non-treatment related (i.e. pathology/staging, imaging, genetics, prevention, etc.), were retrospective without a comparison group, did not include adult patients, or did not look at survival, recurrence or quality of life outcomes.</li> </ul> </li> <li>– Formulating Recommendations <ul style="list-style-type: none"> <li>• The GWG members formulate the guideline recommendations based on the interpretation of evidence synthesized by the KMS during the planning process blended with expert clinical experience and local context. The GWG members may decide to adopt the recommendations of another institution without any revisions, adapt the recommendations of another institution with revisions, or develop their own set of recommendations. The degree to which a recommendation is based on expert opinion of the GWG and/or the Provincial Tumour Team members will be explicitly stated in the guideline recommendations. Ideally recommendations should be presented in a standardized format explicitly detailing appropriate actions and the circumstances in which they should be applied.</li> </ul> </li> <li>– Evidence Foundations and Strength of Recommendations. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Similar to the American Society of Clinical Oncology (ASCO) methodology for formulating guideline recommendations 5 GURU does not use formal rating schemes for describing the strength of the recommendations, but rather describes, in conventional and explicit language, the type and quality of the research and existing guidelines that were taken into consideration when formulating the recommendations including:</li> </ul> </li> </ul>

- Description of all known benefits and possible harms
- Evidence summary, quality/quantity/consistency of discussion
- Discussion of the role of clinical experience, theory, values and opinions in developing the recommendation

**Guideline Update Process**



**Advanced Stage Disease**

Systematic Therapy

For patients with advanced, node positive, and/or unresectable or metastatic disease, systemic is indicated.

### Second-line Therapy

Sorafenib is indicated for second-line treatment of renal cell carcinoma, after cytokine failure. In a randomized phase III trial, sorafenib was shown to be superior to best supportive care (placebo) with regards to median progression-free survival (5.5 vs. 2.8 months;  $p < .01$ ) and survival (hazard ratio for death, 0.72;  $p = .02$ ). Partial responses (as the best response) were seen in 10% of patients receiving sorafenib and in 2% of those receiving placebo ( $p < .001$ ). profile of sorafenib (i.e. diarrhea, rash, fatigue, alopecia, and hand-foot skin reactions) and follow patients accordingly with experienced nursing support. Doses and treatment intervals should be modified as per the patient's toxicity. Long term efficacy and safety of sorafenib has been established: patients ( $n = 169$ ) who were treated for more than one year with sorafenib achieved a median progression free survival of 10.9 months and a disease control rate of 92% with no unexpected toxicities associated with long-term use. Physicians should be aware of the toxicity until post-cross-over placebo survival data were censored (17.8 vs. 14.3 months;  $p = .029$ ). However, overall survival was not significantly different (17.8 vs. 15.2 months;  $p = .146$ ) In subgroup analyses, both high-vascular endothelial growth factor (VEGF;  $p < .01$ ) and low-VEGF ( $p < .01$ ) patients benefited from sorafenib.

#### Evidence

16. Escudier B, Szczylik C, Demkow T. Randomized phase II trial of the multi-kinase inhibitor sorafenib versus interferon (IFN) in treatment-naive patients with renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2006;24:217s.
17. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009 Jul 10;27(20):3312-3318.
18. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006 Jun 1;24(16):2505-2512.
41. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 Jan 11;356(2):125-134.
42. Hutson TE, Bellmunt J, Porta C, Szczylik C, Staehler M, Nadel A, et al. Long-term safety of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: follow-up of patients from phase III TARGET. *Eur J Cancer* 2010 Sep;46(13):2432-2440.

Everolimus is indicated for second-line therapy of metastatic renal cell carcinoma, only after progression on sunitinib, sorafenib, or both based on phase III data demonstrating superior progression-free survival to best supportive care. Finally, efficacy results among patients with metastatic renal cell carcinoma treated with either everolimus (10 mg/day;  $n = 277$ ) plus best supportive care or placebo plus best supportive care ( $n = 139$ ) demonstrated an advantage in median progression free survival (4.9 vs. 1.9 months;  $p < .001$ ) but not median overall survival (14.8 vs. 14.4 months;  $p = .162$ ) although it should be noted that this study did allow crossover to everolimus at the time of progression. The toxicity profile for everolimus includes infections, dyspnea, pneumonitis and fatigue.

#### Evidence

43. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008 Aug 9;372(9637):449-456.

44. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010 Sep 15;116(18):4256-4265.

45. White DA, Camus P, Endo M, Escudier B, Calvo E, Akaza H, et al. Noninfectious pneumonitis after everolimus therapy for advanced renal cell carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 Aug 1;182(3):396-403.

Another promising drug for second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma is axitinib, a selective second-generation inhibitor of VEGF receptors. It has shown positive results in a phase III trial compared with sorafenib. The 723 patients included in the study had confirmed renal cell carcinoma that progressed despite first-line therapy containing sunitinib, bevacizumab plus interferon-alfa, temsirolimus, or cytokines. Median progression-free survival was 6.7 months for axitinib versus 4.7 months in patients receiving sorafenib, with non-significant differences regarding toxicity.

Evidence

46. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczyluk C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011 Dec 3;378(9807):1931-1939.

**Methodik**

**Grundlage der Leitlinie**

- The evidence-based series (EBS) guidelines developed by Cancer Care Ontario’s Program in Evidence-Based Care (PEBC) use the methods of the Practice Guidelines Development Cycle (10). For this project, the core methodology used to develop the evidentiary base was the systematic review. Evidence was selected and reviewed by three members of the PEBC Genitourinary Cancer Disease Site Group (GU DSG) and one methodologist.
- Update of version 2009
- The Evidence-Based Series
  - Each EBS is comprised of three sections:
    - Section 1: Recommendations. Contains the clinical recommendations derived from a systematic review of the clinical and scientific literature and its interpretation by the Group or Panel involved and a formalized external review in Ontario by review participants.
    - Section 2: Evidentiary Base. Presents the comprehensive evidentiary/systematic review of the clinical and scientific research on the topic and the conclusions reached by the Group or Panel.
    - Section 3: EBS Development Methods and External Review Process. Summarizes the guideline development process and the results of the formal external review of the draft version of Section 1: Recommendations and Section 2: Evidentiary Base.

- External Review by Ontario Clinicians
  - The PEBC external review process is two-pronged and includes a targeted peer review that is intended to obtain direct feedback on the draft report from a small number of specified content experts and a professional consultation that is intended to facilitate dissemination of the final guidance report to Ontario practitioners.
- Literature Search
 

Databases: MEDLINE (1966 through May 2009) and EMBASE (1980 through 2009 week 19) were searched for relevant papers. In addition, the Cochrane Library databases (2009, Issue 2) and the meeting proceedings of the American Society of Clinical Oncology 1995-2008, the ASCO genitourinary symposia (2008-2009), and the American Urological Association (1995-2009) were searched for abstracts of relevant trials. The Canadian Medical Association Infobase and the National Guidelines Clearing House were also searched for existing evidence-based practice guidelines.
- Systematic Review with Meta-analyses
 

In 2001, Coppin et al reported results of a Cochrane systematic review and meta-analysis. An update of this review was published in 2005. A third meta-analysis published in 1999 is not discussed here as the Cochrane review includes more recent data.
- Randomized Controlled Trials
 

Eight RCTs comparing IFN- $\alpha$  either alone or plus control therapy to control therapy alone published between 1988 and 2009 form the basis of this systematic review

#### Recommendations

Results from recent randomized trials indicate that inhibitors of angiogenesis such as sunitinib and temsirolimus are of superior clinical effectiveness to IFN- $\alpha$  and therefore are recommended as preferred treatment options. (See Related Guidelines EBS #3-8-4)

When angiogenesis inhibitors are not available or not recommended, single-agent IFN- $\alpha$  improves survival and disease control compared to older alternative therapies (such as IFN-gamma [IFN- $\gamma$ ] or medroxyprogesterone acetate) and represents a potentially effective alternative treatment option.

The benefits of combined immunotherapy including IFN- $\alpha$  over IFN- $\alpha$  therapy alone are unclear, and this approach should not be routinely offered outside of clinical trials. (See Related Guidelines EBS #3-8-2)

#### Evidence

PEBC Evidence-based Series:

#3-8-2: Interleukin-2 in the Treatment of Patients with Unresectable or Metastatic Renal Cell Cancer.

#3-8-3: The Role of Cytoreductive Nephrectomy in the Management of Patients Treated with Immunotherapy for Metastatic Renal Cell Cancer.

#3-8-4: The Use of Inhibitors of Angiogenesis in Patients with Inoperable Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Cancer.

<p><b>Dutch Dieticians Oncology Group, 2012 [8].</b></p>	<p>Integraal kankercentrum Nederland (iKNL) / Urological Tumours National Working Group</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Renal cell carcinoma</li> </ul>															
<p>Renal cell carcinoma</p>	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Update of the 2006 guideline and revision of the 2010 guideline</li> <li>- Validity The period of validity of the guideline (maximum of 5 years) is being monitored by the VIKC programme office. For various reasons, it may be necessary to revise the guideline earlier than intended. The national working group Urological tumors will check the validity annually. Sections of the guideline will be amended in the interim, when required. At the latest, in 2014 a guideline working group will be installed to revise the guideline.</li> <li>- Search in 2009</li> <li>- Search strategies <ul style="list-style-type: none"> <li>• Searches were made in Medline and the Cochrane database of systematic reviews for articles in English and Dutch. A search was also made in CINAHL regarding the clinical question concerning a fixed point of contact. A separate search strategy was used for each clinical question. Searches were made for publications in the English or Dutch language. Articles were also selected from reference lists of articles that had already been found.</li> </ul> </li> </ul> <p>LoE</p> <p><b>Table 1: Level of evidence for conclusions based on the evidence underlying the conclusions</b></p> <table border="1" data-bbox="475 1272 1326 1552"> <thead> <tr> <th>Level of evidence</th> <th>Conclusion based on</th> <th>Formulation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>1 systematic review (A1) or at least 2 independently conducted A1- or A2-level studies</td> <td>There is proof that.. you must...</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>At least 2 independently conducted B-level studies</td> <td>It is plausible that... you should....</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>At least 1 A2-, B-, or C-level study</td> <td>There are indications... you could</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Expert opinion from, for example, working group members</td> <td>It is the opinion of the guideline development group that...</td> </tr> </tbody> </table> <p>GoR</p>	Level of evidence	Conclusion based on	Formulation	1	1 systematic review (A1) or at least 2 independently conducted A1- or A2-level studies	There is proof that.. you must...	2	At least 2 independently conducted B-level studies	It is plausible that... you should....	3	At least 1 A2-, B-, or C-level study	There are indications... you could	4	Expert opinion from, for example, working group members	It is the opinion of the guideline development group that...
Level of evidence	Conclusion based on	Formulation														
1	1 systematic review (A1) or at least 2 independently conducted A1- or A2-level studies	There is proof that.. you must...														
2	At least 2 independently conducted B-level studies	It is plausible that... you should....														
3	At least 1 A2-, B-, or C-level study	There are indications... you could														
4	Expert opinion from, for example, working group members	It is the opinion of the guideline development group that...														

Table Checklist for grading of recommendations

<i>Conclusion on level of evidence</i>	<i>Remaining considerations</i>	<i>Type of recommendation</i>	<i>Formulation</i>
1 or 2 High level of evidence	Strengthened conclusion or is neutral	Strong recommendation	There should....
1 or 2 High level of evidence	Weakened conclusion	Recommendation	It is recommended...
3 or 4 Low level of evidence	Strengthened conclusion or is neutral	Recommendation	It is recommended...
3 or 4 Low level of evidence	Weakened conclusion	No recommendation	A recommendation cannot be made. Optional: the development group is of the opinion that...

In practice, there may be multiple conclusions per clinical question, with different levels of evidence. If multiple conclusions have been formulated for a clinical question, the level of evidence of the conclusion that is of most importance to formulation of the recommendation has been included in the checklist 'Grading of Recommendations'.

## **Treatment of local recurrence/metastases**

### **Metastasectomy and radiotherapy**

Recommendations:

#### Surgical decompression

No recommendations can be made in relation to surgical decompression for patients with renal cell carcinoma and spinal metastases on the basis of available literature. The guideline development group is of the opinion that a direct surgical decompression followed by radiotherapy may be considered for patients with renal cell carcinoma who are in a good condition with myelum compression as a result of solitary spinal metastasis.

#### Palliative radiotherapy

If it only concerns eradication of local complaints, it is recommended that radiotherapy be applied (dependent on the extent of the metastases and the condition of the patient).

#### Radiosurgery/stereotactic radiotherapy

It is recommended that a high dose of external irradiation or radiosurgery/stereotactic irradiation is applied in the case of solitary non-resectable metastases or solitary metastases that cannot be fully resected. The morbidity associated with surgery and/or radiotherapy should be discussed with the patient and any survival advantage weighed up for each individual patient.

### **Conclusions:**

#### Surgical decompression

In the event of myelum compression as a result of limited vertebral metastasis (e.g. max. 3 vertebrae, not specifically the result of renal cell



carcinoma), there are indications that surgical decompression followed by radiotherapy (10 x 3 Gray) is preferable to radiotherapy only for selected patients with a relatively favourable prognosis. (Level 3: A )

Evidence

316 Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, Mohiuddin M, Young B. Direct decompressive surgical resection in the treatment of psinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. Lancet. 2005 Aug. 20-26: 366 (9486):643-8

Palliative radiotherapy

It is plausible that painful bone metastases of a renal cell carcinoma may respond well to palliative radiotherapy or surgical resection with osteosynthetic stabilisation followed by postoperative radiotherapy. (Level 2 : B )

Evidence

80 DiBiase SJ, Valicenti RK, Schultz D, Xie Y, Gomella LG, Corn BW. Palliative irradiation for focally symptomatic metastatic renal cell carcinoma: Support for dose escalation based on a biological model. Journal of Urology 1997 Sep;158(3):746-9.

104 Fossa SD, Kjolseth I, Lund G. Radiotherapy of metastases from renal cancer. Eur.Urol. 1982;8(6):340-2.

138 Halperin EC, Harisiadis L. The role of radiation therapy in the management of metastatic renal cell carcinoma. Cancer 1983 Feb 15;51(4):614-7.

157 Huguenin PU, Kieser S, Glanzmann C, Capaul R, Lutolf UM. Radiotherapy for metastatic carcinomas of the kidney or melanomas: An analysis using palliative end points. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 1998 May;41(2):401-5.

164 Jackson RJ, Loh SC, Gokaslan ZL. Metastatic renal cell carcinoma of the spine: surgical treatment and results. J Neurosurg Spine 2001Jan; 94(1):18-24.

201 Kollender Y, Bickels J, Price WM, Kellar KL, Chen J, Merimsky O, Meller I, Malawer MM. Metastatic renal cell carcinoma of bone: indications and technique of surgical intervention. J Urol 2000 Nov;164(5):1505-8.

301 Onufrey V, Mohiuddin M. Radiation therapy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 1985 Nov;11(11):2007-9.

325 Pongracz N, Zimmermann R, Kotz R. Orthopaedic management of bony metastases of renal cancer. Semin Surg Oncol 1988;4(2):139-142.

416 Wilson D, Hiller L, Gray L, Grainger M, Stirling A, James N. The effect of biological effective dose on time to symptom progression in metastatic renal cell carcinoma. Clinical Oncology 2003;15(7):400-7.

In relation to palliative irradiation with a limited prognosis, it is the opinion of the guideline development group that a short irradiation series of 1 to 5 times is the treatment of choice (for example, 1x8 Gy or 5x4 Gy). In relation to palliative irradiation with a limited prognosis, it is the opinion of the guideline development group that a short irradiation series of 1 to 5 times is the treatment of choice (for example, 1x8 Gy or 5x4 Gy). (Level 4: opinion of the development group)

Stabilising surgery prior to the radiotherapy may be considered in the case of an instable fracture or risk of fracture. (Level 4: opinion of the development group)

Radiosurgery/stereotactic radiotherapy

There are indications that a solitary metastasis of a renal cell carcinoma, with a patient in a good overall condition (KS>70%), may be irradiated with a local higher dosis (for example: 13 x 3 Gy, 16 x 2.5 Gy) or by

means of radiosurgery/stereotactic radiotherapy. This applies to both bone and soft tissue metastases. (Level 3: C )

Evidence

193 Kjaer M, Frederiksen PL, Engelholm SA. Postoperative radiotherapy in stage II and III renal adenocarcinoma. A randomized trial by the Copenhagen Renal Cancer Study Group. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1987 May;13(5):665-72.

**Palliative radiotherapy for brain metastases**

Recommendations:

Whole Brain Radiotherapy (WBRT)

In patients with renal cell carcinoma and multiple (>4) brain metastases and a reasonable to good Karnofsky performance status, irradiation of the entire brain (whole brain radiotherapy) is advised.

Radiosurgery/stereotactic radiotherapy

It is recommended that radiosurgery/stereotactic radiotherapy is administered to patients with a favourable risk profile ( $\leq 3$  metastases, KS>70%, maximum diameter 3-3.5 cm, no progressive extracranial tumour activity), possibly supplemented with WBRT. The benefits and disadvantages of WBRT should be discussed with the individual patient.

**Conclusions:**

Whole Brain Radiotherapy (WBRT)

There are indications that total cranial irradiation leads to less complaints in patients with >4 brain metastases and a Karnofsky performance status of at least 60 to 70%. (Level 3: A2)

Evidence

116 Gaspar LE, Scott C, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Jul 1;47(4):1001-6.

214 Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJCM et al. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43(4):795-803.

459 Cannady SB, Cavanaugh KA, Lee SY, Bukowski RM, Olencki TE, Stevens GH, et al. Results of whole brain radiotherapy and recursive partitioning analysis in patients with brain metastases from renal cell carcinoma: a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 Jan 1;58(1):253-8.

The median survival of untreated patients is 1 month, with corticosteroids 2 months and after treatment with WBRT 3-6 months. Surgical extirpation of a solitary brain metastasis followed by WBRT, extends median survival to 6-12 months with select patients. *Guideline Brain metastasis 2004:* (Level 2)

Evidence

290 Noordijk EM, Vecht CT, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 Jul 1;29(4):711-7.

588 Schellinger PD, Meinck HM, Thron A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastasis. *J Neurooncol* 1999;44:275-81.

### Radiosurgery/stereotactic radiotherapy

There are indications that radiosurgery/stereotactic radiotherapy cannot be given to select patients ( $\leq 3$  metastases, KS  $>70\%$ , maximum brain metastasis diameter 3-3.5 cm, no progressive extracranial tumour activity). (Level 3)

#### Evidence

500 Jensen RL, Shrieve AF, Samlowski W, Shrieve DC. Outcomes of patients with brain metastases from melanoma and renal cell carcinoma after primary stereotactic radiosurgery. Clin Neurosurg 2008;55:150-9:150-9.

527 Muacevic A, Kreth FW, Mack A, Tonn JC, Wowra B. Stereotactic radiosurgery without radiation therapy providing high local tumor control of multiple brain metastases from renal cell carcinoma. Minim Invasive Neurosurg 2004 Aug;47(4):203-8.

535 Noel G, Valery CA, Boisserie G, Cornu P, Hasboun D, Marc SJ, et al. LINAC radiosurgery for brain metastasis of renal cell carcinoma. Urol Oncol 2004 Jan;22(1):25-31.

The development group is of the opinion that surgery followed by radiotherapy may be considered in patients with a solitary brain metastasis (confirmed by MRI), no metastases elsewhere, a good general condition and a long disease-free interval, depending on the location. (Level 4: opinion of development group members)

### **Systemic therapy**

#### Second-line therapy

Recommendations:

In the case of patients with a good or intermediate prognosis metastatic clear cell renal cell carcinoma according to MSKCC criteria who have previously undergone first-line systemic therapy with a TKI (sunitinib or sorafenib), treatment should commence with second-line systemic therapy with the mTOR inhibitor everolimus.

In the case of patients with good or intermediate prognosis metastatic clear cell renal cell carcinoma according to MSKCC criteria who have previously undergone cytokine therapy, treatment should commence with systemic therapy in the form of the TKI sorafenib. An alternative is pazopanib.

The guideline development group is of the opinion that a metastatic non-clear cell renal cell carcinoma should be treated within a research context.

Table 1 Summary recommendations systemic therapy with metastatic renal cell carcinoma

RCC type	MSKCC risk group	1 <sup>st</sup> line therapy*	2 <sup>nd</sup> line therapy*	3 <sup>rd</sup> line therapy
Clear cell	Good or intermediate	sunitinib IFN-a+bevacizumab pazopanib	everolimus after prior TKI	everolimus after prior TKI(s)
			sorafenib after prior cytokine therapy pazopanib after prior cytokine therapy	
	Poor	temsirolimus		
Non-clear cell	Good	**		
	Intermediate	**		
	Poor	**		
Remaining non-clear cell		**		

\* Doses: IFN-a 9 MU 3 times per week subcutaneously, bevacizumab 10mg/kg biweekly intravenously; sunitinib 50 mg daily orally for a duration of 4 weeks, followed by 2 weeks of rest (37.5 mg continuously may be considered if the classic schedule is not tolerated as well); sorafenib 2 times daily 400 mg orally; temsirolimus 25 mg weekly intravenously; pazopanib 800 mg daily orally.

**Conclusions:**

It has been demonstrated that treatment with sorafenib for progression during or after immunotherapy results in an improvement in PFS in patients. (Level 1: A1)

Evidence

465 Coppin C, Le L, Porzolt F, Wilt T. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 2008 Apr 16;(2):CD006017.  
475 Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007 Jan 11a;356(2):125-34.

It is plausible that treatment with everolimus for progression during or after 1 or 2 tyrosine kinase inhibitors results in an improvement in PFS in patients. (Level 2: A2)

Evidence

522 Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet 2008 Aug 9;372(9637):449-56.

## Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p><b>NICE, 2015 [16].</b> Axitinib for treating advanced renal cell carcinoma after failure of prior systemic treatment</p>	<p>1.1 Axitinib is recommended as an option for treating adults with advanced renal cell carcinoma after failure of treatment with a first-line tyrosine kinase inhibitor or a cytokine, only if the company provides axitinib with the discount agreed in the patient access scheme.</p> <p><i>Reasoning</i> The Committee noted that the AXIS trial was well conducted and the relevant outcomes were assessed in line with the scope of the appraisal. However, it noted the difficulties in interpreting the AXIS trial results in this appraisal because of the lack of a best supportive care comparison. The Committee did not accept that axitinib was superior to sunitinib and pazopanib in the prior-cytokine population, and therefore did not accept that the end-of-life criteria had been met for this population, but it was aware that axitinib, sunitinib and pazopanib are used interchangeably in clinical practice. The Committee concluded that it was comparable to the alternative treatments recommended by NICE that meet the end-of-life criteria, and that there was now only a very small population included in the prior-cytokine group and more uncertainty could be accepted.</p>
<p><b>NICE, 2011 [17].</b> Everolimus for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma</p>	<p>1.1 Everolimus is not recommended for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. 1.2 People currently receiving everolimus for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma should have the option to continue treatment until they and their clinician consider it appropriate to stop.</p> <p><i>Reasoning:</i> The Committee agreed that the RECORD-1 trial was of good methodological quality and therefore the results could be considered robust. The Committee agreed that everolimus plus best supportive care had increased progression-free survival by approximately 3 months compared with placebo plus best supportive care. The Committee acknowledged that the relative estimates of overall survival according to the intention-to-treat analyses were biased because 81% of people had crossed over to receive everolimus in the trial. Therefore the Committee agreed that it was appropriate to adjust the results to control for the crossover using statistical modelling techniques. The Committee noted that the resulting estimates of overall survival were 16.2 and 16.1 months with everolimus plus best supportive care and 9.6 and 7.9 months with best supportive care using the IPCW and RPSFT methods, respectively. The ERG conducted exploratory analyses of the manufacturer's estimates derived using the RPSFT method (see section 3.25) and noted that the estimates of overall survival were 14.1 months with everolimus plus best supportive care and 8.9 months with best supportive care. The Committee therefore concluded that although there was sufficient evidence that everolimus increased progression-free and overall survival compared with best supportive care, <u>the exact magnitude of the overall survival gain was uncertain because it was based on modelled data</u> as opposed to data directly observed in the trial, but accepted that it would be more than 3 months.</p>
<p><b>Calvo E et al., 2013 [5]</b></p>	<p>Literaturrecherche bis 2011. Keine weiteren Methodischen Angaben wie z.B. Auswahl, Bewertung und Analyse der Literatur.</p>

What is the optimal therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma who progress on an initial VEGFr-TKI?

**Wesentliche Informationen aus diesem Review:**

*Evidence-based guidelines for second-line therapy:*

- Current clinical practice guidelines in the United States and Europe uniformly assign everolimus a grade A/category 1 recommendation for use in patients with mRCC who have failed initial VEGFr-TKI therapy, based on high-level clinical evidence from the randomized controlled phase III RECORD-1 (Renal Cell Cancer Treatment With Oral RAD001 Given Daily) trial.
- Guidelines recently released by the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) assign a category 1 recommendation to axitinib for use in patients with mRCC who failed previous systemic therapy, based on high-level evidence from the phase III AXIS [Axitinib as Second Line Therapy for Metastatic Renal Cell Cancer] trial.
- Other therapies, including the VEGFr-TKIs sunitinib, sorafenib, and pazopanib and the VEGF inhibitor bevacizumab, have lower categories of evidence and consensus supporting their use as second-line therapies following failure of an initial VEGFr-TKI (sunitinib, category 2A; sorafenib, category 2A; bevacizumab, category 2B; and pazopanib, category 3).

*Clinical efficacy after initial VEGFr-TKI failure*

- Second-line mTOR inhibitor therapy: Second-line treatment with an mTOR inhibitor has been reported to provide median progression-free survival (PFS) or time to progression (TTP) ranging from 4.9 to 9.7 months in prospective studies and from 1.4 to 5.5 months in retrospective studies of patients with mRCC whose disease progressed after initial VEGFr-TKI therapy → basierend auf der phase III RECORD-1 trial of everolimus vs placebo in patients with mRCC who were previously treated with sunitinib and/or sorafenib (N = 416)
- Second-line VEGFr-TKI therapy: Second-line treatment with a VEGFr-TKI has been reported to provide a median PFS or TTP ranging from 3.4 to 8 months in prospective studies and from 3.4 to 17.9 months in retrospective studies of patients with mRCC whose disease progressed after initial VEGFr-TKI therapy → wesentlich basierend auf → Results of prospective, multicenter, phase II studies evaluating treatment with a VEGFr-TKI after failure of initial VEGF-targeted therapy have demonstrated some efficacy & Phase III Results of the recent AXIS trial of sequential therapy suggest that the investigational VEGFr-TKI axitinib provides clinical benefit to patients with mRCC whose disease has progressed after initial treatment with a VEGFr-TKI.

→ Derzeit keine direct vergleichenden Studien zu Zweitlinien VEGFr-TKI und mTOR inhibitor Therapie!

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library** (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 30.03.2016**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees
2	(renal and cell) or kidney* or nephroid* or hypernephroid* or grawitz* or (collecting next duct):ti,ab,kw
3	cancer* or tumor* or tumour* or neoplas* or carcinoma* or adenocarcinoma* or malignan*:ti,ab,kw
4	#2 and #3
5	hypernephroma* or rcc:ti,ab,kw
6	#1 or #4 or #5
7	#1 or #4 or #5 Publication Year from 2011 to 2016

**SR, HTAs in Medline (PubMed) am 30.03.2016**

#	Suchfrage
1	carcinoma, renal cell[MeSH Terms]
2	(((((renal[Title/Abstract] AND cell[Title/Abstract])) OR kidney*[Title/Abstract]) OR nephroid*[Title/Abstract]) OR hypernephroid*[Title/Abstract] OR grawitz*[Title/Abstract] OR collecting duct[Title/Abstract])
3	(((((cancer*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract] OR neoplas*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR malignan*[Title/Abstract])
4	(#2) AND #3
5	(hypernephroma*[Title/Abstract] OR rcc[Title/Abstract])
6	((#1) OR #4) OR #5
7	((((((((((treatment*[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract] OR therapeutic[Title/Abstract] OR monotherap*[Title/Abstract] OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract] OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract] OR treating[Title/Abstract] OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract] OR treat*[Title/Abstract] OR drug*[Title/Abstract])
8	(#6) AND #7
9	"Carcinoma, Renal Cell/therapy"[Mesh]
10	(#8) OR #9
11	(Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
12	(((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND

	overview*[Title/Abstract]) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))
13	(#11) OR #12
14	(#10) AND #13
15	(#14) AND ("2011/03/01"[PDAT] : "2016/03/30"[PDAT])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 30.03.2016

#	Suchfrage
1	carcinoma, renal cell[MeSH Terms]
2	"Kidney Neoplasms"[Mesh:NoExp]
3	((((((renal[Title/Abstract] AND cell[Title/Abstract]) OR kidney*[Title/Abstract] OR nephroid*[Title/Abstract] OR hypernephroid*[Title/Abstract] OR grawitz*[Title/Abstract] OR collecting duct[Title/Abstract]
4	((((((cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR neoplas*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract] OR malignan*[Title/Abstract]
5	(#3) AND #4
6	(hypernephroma*[Title/Abstract] OR rcc[Title/Abstract]
7	(((#1) OR #2) OR #5) OR #6
8	(((Guideline[Publication Type] OR Practice Guideline[Publication Type] OR Consensus Development Conference[Publication Type] OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type] OR guideline*[Title] OR recommendation*[Title]
9	(#7) AND #8
10	(#9) AND ("2011/03/01"[PDAT] : "2016/03/30"[PDAT])



## Literatur

1. **Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team.** Renal cell carcinoma [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2013. [Zugriff: 29.03.2016]. (Clinical practice guideline; Band GU-003 version 6). URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu003-renal-cell.pdf>.
2. **Albiges L, Kube U, Eymard JC, Schmidinger M, Bamias A, Kelkoui N, et al.** Everolimus for patients with metastatic renal cell carcinoma refractory to anti-VEGF therapy: results of a pooled analysis of non-interventional studies. *Eur J Cancer* 2015;51(16):2368-2374.
3. **Bellmunt J, Puente J, Garcia de Muro J, Lainez N, Rodriguez C, Duran I.** SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2014;16(12):1043-1050.
4. **Benahmed N, Robays J, Stordeur S, Gil T, Joniau S, Lumen N, et al.** Renal cancer in adults: diagnosis, treatment and follow-up [online]. Brüssel (BEL): Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2015. [Zugriff: 30.03.2016]. (KCE Reports; Band 253). URL: [https://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/KCE\\_253\\_Renal\\_cancer\\_Report.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_253_Renal_cancer_Report.pdf).
5. **Calvo E, Ravaud A, Bellmunt J.** What is the optimal therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma who progress on an initial VEGFr-TKI? *Cancer Treat Rev* 2013;39(4):366-374.
6. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Pan-Canadian Oncology Drug Review, Final Clinical Guidance Report: Axitinib (Inlyta) for metastatic Renal Cell Carcinoma [online]. Toronto (CAN): CADTH; 2013. [Zugriff: 30.03.2016]. URL: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-inlytamrcc-fn-cgr.pdf>.
7. **Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, Porzolt F, Wilt TJ.** Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU Int* 2011;108(10):1556-1563.
8. **Dutch Dieticians Oncology Group.** Renal cell carcinoma. Nation-wide guideline, Version: 2.0 [online]. Utrecht (NED): Integraal Kankercentrum Nederland; 2012. [Zugriff: 29.03.2016]. URL: <http://www.oncoline.nl/renal-cell-carcinoma-nutrition>.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XI -Besondere Arzneimittel: Besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V bei der Behandlung des metastasierten und/oder fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms: Everolimus vom 17. Dezember 2009 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2009. [Zugriff: 29.03.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1097/2009-12-17-AMR11-SN-Everolimus\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1097/2009-12-17-AMR11-SN-Everolimus_TrG.pdf).
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Axitinib vom 21. März 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 29.03.2016].

URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2367/2013-03-21\\_AM-RL-XII\\_Axitinib\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2367/2013-03-21_AM-RL-XII_Axitinib_ZD.pdf).

11. **Heng DY, Signorovitch J, Swallow E, Li N, Zhong Y, Qin P, et al.** Comparative Effectiveness of Second-Line Targeted Therapies for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Observational Studies. PLoS One 2014;9(12):e114264.
12. **Ibrahim EM, Kazkaz GA, Abouelkhair KM, Bayer AM, Elmasri OA.** Sunitinib adverse events in metastatic renal cell carcinoma: a meta-analysis. Int J Clin Oncol 2013;18(6):1060-1069.
13. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Axitinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-14 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2012. [Zugriff: 29.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 149). URL: [https://www.iqwig.de/download/A12-14\\_Axitinib\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-14_Axitinib_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf).
14. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe).** S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. Langversion 1.0 [online]. AWMF-Registernummer 043/017OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 09.2015. [Zugriff: 29.03.2016]. URL: [http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx\\_sbdownloader/LL\\_Nierenzell\\_Langversion\\_1.0.pdf](http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Nierenzell_Langversion_1.0.pdf).
15. **Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S, Dabestani S, Giles RH, et al.** Guidelines on renal cell carcinoma [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology; 2015. [Zugriff: 30.03.2016]. URL: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Renal-Cell-Cancer-2015-v2.pdf>.
16. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Axitinib for treating advanced renal cell carcinoma after failure of prior systemic treatment [online]. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 29.03.2016]. (NICE technology appraisal guidance; Band 333). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta333/resources/axitinib-for-treating-advanced-renal-cell-carcinoma-after-failure-of-prior-systemic-treatment-82602545696197>.
17. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Everolimus for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma [online]. London (GBR): NICE; 2011. [Zugriff: 29.03.2016]. (NICE technology appraisal guidance; Band 219). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta219/resources/everolimus-for-the-secondline-treatment-of-advanced-renal-cell-carcinoma-82600258059205>.
18. **Poggiani C, Hintringer K.** Axitinib for 2nd-line metastatic renal cell carcinoma [online]. In: Health Technology Assessment Database. Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA); 2012. [Zugriff: 29.03.2016]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32012000309/frame.html>.