



# Zusammenfassende Dokumentation

## über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Lenvatinib

Vom 1. Juli 2021

### Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	15
4.	Verfahrensablauf.....	15
5.	Beschluss .....	17
6.	Anhang .....	25
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	25
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>31</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	31
2.	Bewertungsentscheidung.....	31
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	31
2.2	Nutzenbewertung .....	31
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>32</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	33
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	37
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	38
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	38
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	39

5.1	Stellungnahme der Eisai GmbH.....	39
5.2	Stellungnahme der Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	70
5.3	Stellungnahme der DGHO, DGU.....	75
5.4	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V .....	88
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>93</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	93
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	103

## **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 folgenden 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 pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Lenvatinib (Kisplyx) am 29. September 2016 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 16. März 2017 wurde eine Befristung bis zum 31. Dezember 2020 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Kisplyx am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 16. Dezember 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2021 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.

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.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01.07.2021):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus:**

- Nivolumab oder Cabozantinib

#### 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 dagegensprechen.

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

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
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. Im Anwendungsgebiet stehen bezogen auf den Zulassungsstatus Cabozantinib, Sunitinib, Nivolumab, Axitinib und Everolimus sowie Aldesleukin und Interferon alfa-2a zur Verfügung.
- zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.
- zu 3. Für das beratungsgegenständliche Anwendungsgebiet von Lenvatinib liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:
- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Cabozantinib (vom 15.10.2017) – fortgeschrittenes RCC nach anti-VEGF Therapie
  - Nivolumab (vom 01.05.2016) – fortgeschrittenes RCC nach Vortherapie
  - Axitinib (vom 01.04.2017) – fortgeschrittenes RCC nach Sunitinib oder Zytokin
- 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. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

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.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Für die Behandlungssituation nach einer vorangegangenen antiangiogenetischen Therapie werden die Wirkstoffe Nivolumab und Cabozantinib in den aktuellen deutschen und internationalen Leitlinien sowie den Stellungnahmen der Fachgesellschaften einheitlich als Therapie der ersten Wahl empfohlen.

Die Überlegenheit von Cabozantinib oder Nivolumab über Everolimus im zu bewertenden Anwendungsgebiet wurde durch die frühen Nutzenbewertungen des G-BA bestätigt.

Für Nivolumab wurde in der Nutzenbewertung ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Everolimus für Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie festgestellt (Beschluss vom 20. Oktober 2016).

Für den Wirkstoff Cabozantinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF wurde gegenüber Everolimus ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 5. April 2018).

Demgegenüber wird die Monotherapie mit Everolimus in dieser Therapiesituation als eine im Vergleich dazu unterlegene Option beschrieben, die nur eingesetzt werden soll, wenn die Standardbehandlung nicht in Frage kommt.

Der Einsatz von Nivolumab beim vorbehandelten Nierenzellkarzinom hat laut den Stellungnahmen von klinischen Experten im vorliegenden Verfahren stark an Bedeutung verloren. Dies läge an neuen Therapieoptionen und -empfehlungen in der Erstlinie, insbesondere dem heutzutage hohen Stellenwert von Immuncheckpoint-Inhibitor-Kombinationen, nach denen eine Behandlung mit Nivolumab als nachfolgende Therapieoption nicht geeignet ist.

Unter Berücksichtigung der durch das vorliegende Anwendungsgebiet beschriebenen Behandlungssituation wird es vom G-BA dennoch als sachgerecht erachtet, für Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung die Monotherapie mit Nivolumab oder mit Cabozantinib als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, die beide gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen darstellen.

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:

Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung

Für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der befristeten Geltungsdauer des Erstbeschlusses vom 16. März 2017 legt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib vor. Für diesen indirekten Vergleich über den Brückenkompator Everolimus schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie 205 (Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus) und die Studie METEOR (Cabozantinib vs. Everolimus) ein.

*Zur Studie 205*

Bei der Studie 205 handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase 1b/2-Studie. Für die Nutzenbewertung wurde der Phase 2-Teil der Studie 205 herangezogen. In diesem wurden die insgesamt 153 Patienten auf 3 Studienarme (Lenvatinib + Everolimus (51), Lenvatinib (52) oder Everolimus (50)) randomisiert. Relevant für den vorliegenden adjustierten indirekten Vergleich sind dabei die beiden Studienarme Lenvatinib + Everolimus sowie Everolimus.

Eingeschlossen wurden Erwachsene mit inoperablem fortgeschrittenem oder metastasiertem, vorwiegend klarzelligem, Nierenzellkarzinom, wobei die Erkrankung innerhalb von 9 Monaten nach der vorangegangenen Behandlung fortgeschritten sein sollte und eine Krankheitsprogression nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung der inoperablen fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung vorgelegen hat. Die Studienteilnehmenden hatten einen ECOG-PS von 0 oder 1, wiesen keine Hirnmetastasen auf und waren im Mittel etwa 60 Jahre alt. Zudem wiesen sie fast ausschließlich ein klarzelliges Nierenzellkarzinom auf.

Die Behandlung von Lenvatinib + Everolimus oder Everolimus sollte in den beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen maximal bis zum Krankheitsprogress oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden, wobei Folgetherapien nach Abbruch in beiden Studienarmen durchgeführt werden konnten. Die Behandlung entsprach dabei in beiden relevanten Studienarmen jeweils der Beschreibung in der Fachinformation.

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird vom pharmazeutischen Unternehmer der 3. Datenschnitt vom 31.07.2015 vorgelegt, der bereits für die Erstbewertung maßgeblich war.

#### *Zur Studie METEOR*

Für den adjustierten indirekten Vergleich legt der pharmazeutische Unternehmer die Daten der pivotalen Studie METEOR vor, auf denen die Nutzenbewertung zu Cabozantinib (Beschluss vom 05. April 2018) beruht. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte, Phase-3-Studie zum Vergleich von Cabozantinib und Everolimus.

In die Studie eingeschlossen wurden insgesamt 658 erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem, metastasierendem, klarzelligem Nierenzellkarzinom, welche mindestens eine gegen VEGF gerichtete Vortherapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor erhalten hatten und bei denen während dieser Therapie oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis eine radiologisch dokumentierte Tumorprogression festgestellt wurde. Die Studienteilnehmenden wurden 1:1 auf die beiden Behandlungsarme Cabozantinib (330 Patienten) und Everolimus (328 Patienten) randomisiert. Sie hatten einen Karnofsky-Status  $\geq 70\%$  (entspricht ECOG-PS von 0 oder 1) und waren im Mittel 62 Jahre alt.

Die Behandlung mit Cabozantinib oder Everolimus entsprach in beiden Studienarmen jeweils der Beschreibung in der Fachinformation und wurde in beiden Studienarm fortgeführt, solange ein klinischer Nutzen bestand und die Therapie vertragen wurde. Auch nach einem Progress der Erkrankung konnte die Behandlung fortgeführt werden.

Nach Abbruch der Studienmedikation konnten die Patienten uneingeschränkt mit Folgetherapien behandelt werden, ein Wechsel von dem Vergleichsarm in den Interventionsarm war nicht vorgesehen.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS), sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Morbidität und Nebenwirkungen.

Für die aktuelle Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse des 3. Datenschnitts vom 02.10.2016 vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt.

#### *Zur Ähnlichkeiten der beiden Studien 205 und METEOR im indirekten Vergleich*

Es bestehen eine Reihe Unklarheiten bzw. Unsicherheiten hinsichtlich der Ähnlichkeit der für den indirekten Vergleich vorgelegten Studien. Dazu zählen u. a. der Unterschied im Anteil in Europa eingeschlossener Patienten, unterschiedliche Vorgaben zur Dauer der Behandlung, sowie Unterschiede in der Vorbehandlung. In der Gesamtschau führen diese jedoch nicht dazu, dass die Ähnlichkeit der Studien grundsätzlich infrage gestellt wird.

Für die vorliegende Bewertung kann somit der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher auf Basis der Studien 205 und METEOR herangezogen werden. Die Interventionsseite bildet die Studie 205 mit Lenvatinib in Kombination mit Everolimus, die Vergleichsseite bildet die Studie METEOR mit Cabozantinib. Als Brückenkomparator fungiert Everolimus.

#### *Zur Umsetzung der Befristungsaufgaben*

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

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Neubewertung nach Fristablauf lediglich einen adjustierten indirekten Vergleich der Daten der Studie 205, die Basis der Erstbewertung von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus waren, gegenüber Daten der Studie METEOR vor.

Er kommt somit der im Gegensatz zur Erstbewertung geänderten zweckmäßigen Vergleichstherapie nach. Vergleichende Aussagen zur krankheitsspezifischen Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie sicherere Aussagen zu den Nebenwirkungen können auf Basis dieses Vergleiches jedoch nach wie vor nicht abgeleitet werden. Für patientenrelevante Endpunkte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten der Studie 205 vor, sodass ein indirekter Vergleich für diese Kategorien nicht durchführbar ist. Bei den Endpunkten zu Nebenwirkungen ist das Verzerrungspotenzial in der jeweiligen Studie aus dem indirekten Vergleich hoch, sodass die Ergebnisse aus den indirekten Vergleichen mit Unsicherheiten behaftet sind. Weiterhin ist auch keine Aussage zum Zusatznutzen für die Patienten mit Hirnmetastasen oder einem ECOG-Performance Status von 2 oder höher, die in der Studie 205 nicht zugelassen waren, möglich.

Insgesamt wurden die Befristungsaufgaben nicht umgesetzt. Der G-BA kommt jedoch in der vorliegenden Bewertung zu dem Ergebnis, dass es trotz nicht erfüllter Befristungsaufgaben und Vorlage eines adjustierten indirekten Vergleichs sachgerecht ist, den vom pharmazeutische Unternehmer eingereichten Vergleich zur Ableitung eines Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cabozantinib heranzuziehen.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

Im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Lenvatinib + Everolimus und Cabozantinib. Ein Zusatznutzen von Lenvatinib + Everolimus in der Kategorie Mortalität ist somit nicht belegt.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben*

Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) war sowohl in der Studie 205, als auch in der Studie METEOR primärer Endpunkt. In beiden Studien wurde das PFS als Zeit zwischen Randomisierung und dem radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung oder dem Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert.

Im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib.

Das PFS ist ein kombinierter Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in beiden Studien jeweils über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte in beiden Studien nicht symptombezogen, sondern ausschließlich anhand bildgebender Verfahren.

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.

#### *Symptomatik (FKSI-DRS), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), skelettassoziierte Ereignisse*

Die genannten Endpunkte wurden jeweils ausschließlich in der Studie METEOR erhoben, sodass auf Basis dieser Endpunkte kein adjustierter, indirekter Vergleich durchgeführt werden kann.

Im Ergebnis liegen keine für einen adjustierten indirekten Vergleich verwertbare Daten für die Morbidität vor.

### Lebensqualität

Sowohl in der Studie 205 als auch in der Studie METEOR wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse*

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt werden ausschließlich ergänzend dargestellt.

In beiden Studien hatten alle Patienten mindestens einmal ein unerwünschtes Ereignis erfahren.

#### *Schwerwiegende UE und schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Bei der Studie 205 können, wie auch bereits in der Erstbewertung ausgeführt, aufgrund der geringen Patientenzahl und der damit verbundenen geringen Power zur Identifizierung statistisch signifikanter Effekte, generell sowohl positive als auch negative Effekte unentdeckt bleiben. Die daraus resultierende Unsicherheit wird durch die Durchführung eines indirekten Vergleichs zusätzlich tendenziell vergrößert.

Ungeachtet dessen zeigen sich für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE im adjustierten indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib.

#### *Abbruch wegen UE*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wird aufgrund des offenen Studiendesigns kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen aus dem adjustierten indirekten Vergleich lediglich für den Endpunkt schwere UE und SUE Ergebnisse vor. Auf Basis dieser zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und Cabozantinib.

#### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung liegen aus einem adjustierten indirekten Vergleich patientenrelevante Ergebnisse zur Mortalität und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cabozantinib vor. Die vorliegende Bewertung erfolgt nach Ablauf der Befristung des Beschlusses vom 16. März 2021. Die Befristungsaufgaben wurden jedoch insgesamt nicht erfüllt. Diese hatten insbesondere die Vorlage von Daten vorgesehen, die neben Aussagen zum Gesamtüberleben auch Aussagen zur krankheitsspezifischen Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie sicherere Aussagen zu den Nebenwirkungen mit einer adäquaten Fallzahldeckung erlauben.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde ein adjustierter indirekter Vergleich der Studien 205 (Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus) und METEOR (Cabozantinib vs. Everolimus) nach Bucher über den Brückenkomparator Everolimus vorgelegt. Obwohl damit die Befristungsaufgaben insgesamt nicht erfüllt worden sind, gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass es sachgerecht ist, den vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich in der vorliegenden Nutzenbewertung grundsätzlich heranzuziehen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und Cabozantinib. Ein Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus in der Kategorie Mortalität ist somit nicht belegt.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen ausschließlich für die Studie METEOR Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor, sodass im Ergebnis keine für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse aus dem adjustierten indirekten Vergleich hervorgehen.

Ebenso liegen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor, da in den Studien 205 und METEOR keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben wurden.

Bei den Nebenwirkungen lassen sich aus dem adjustierten indirekten Vergleich lediglich für die Endpunkte schwere UE und schwerwiegende UE Aussagen treffen. Hierbei zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib.

In der Gesamtbetrachtung ist auf Basis der vorgelegten Daten für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib für die Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung ein Zusatznutzen nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Lenvatinib in Kombination mit Everolimus aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 16. März 2017. Lenvatinib ist indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Nivolumab oder Cabozantinib bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung einen adjustierten indirekten Vergleich der Studien 205 und METEOR nach Bucher vor. Die Befristungsaufgaben wurden jedoch insgesamt nicht erfüllt. Diese hatten insbesondere die Vorlage von Daten vorgesehen, die neben Aussagen zum Gesamtüberleben auch Aussagen zur krankheitsspezifischen Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie sicherere Aussagen zu den Nebenwirkungen mit einer adäquaten Fallzahldeckung erlauben. Dennoch wird der adjustierte indirekte Vergleich in der vorliegenden Nutzenbewertung grundsätzlich herangezogen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Ein Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus in der Kategorie Mortalität ist somit nicht belegt.

Für die Morbidität gehen aus dem adjustierten indirekten Vergleich keine für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse hervor.

Ebenso liegen keine verwertbaren Daten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität vor, da diese in beiden Studien nicht erhoben wurde.

Bei den Nebenwirkungen lassen sich lediglich für die Endpunkte schwere UE und schwerwiegende UE Aussagen treffen, wobei sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen.

In der Gesamtbetrachtung ist auf Basis der vorgelegten Daten für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib ein Zusatznutzen nicht belegt.

#### **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).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Hierbei handelt es sich aufgrund aktuellerer Anteilswerte insgesamt um eine bessere Abschätzung im Vergleich zu den bisher im Anwendungsgebiet zugrunde gelegten Patientenzahlen. Ungeachtet dessen, liegt eine Überschätzung der Obergrenze vor, da die Anwendung einer Progressionsrate auf die Obergrenze zu einer Doppelzählung führt.

#### **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 Kisplyx (Wirkstoff: Lenvatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. März 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kispplx-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kispplx-epar-product-information_de.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.

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. Juni 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lenvatinib	1 x täglich	365	1	365
Everolimus	1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nivolumab	alle 14 Tage	26,1	1	26,1
	oder			
	alle 28 Tage	13	1	13,0
Cabozantinib	1 x täglich	365	1	365

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Lenvatinib	18 mg	18 mg	1 x 10 mg + 2 x 4 mg	365	365 x 10 mg + 730 x 4 mg
Everolimus	5 mg	5 mg	1 x 5 mg	365	365 x 5 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 100 mg + 1 x 40 mg	26,1	52,2 x 100 mg + 26,1 x 40 mg
	oder				
	480 mg	480 mg	4 x 100 mg + 2 x 40 mg	13,0	52 x 100 mg + 26 x 40 mg
Cabozantinib	60 mg	60 mg	1 x 60 mg	365	365 x 60 mg

#### Kosten:

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

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Lenvatinib 10 mg	30 HKP	1 496,60 €	1,77 €	82,25 €	1 412,58 €
Lenvatinib 4 mg	30 HKP	1 496,60 €	1,77 €	82,25 €	1 412,58 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Everolimus 5 mg <sup>2</sup>	30 TAB	871,77 €	1,77 €	40,85 €	829,15 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nivolumab 100 mg	1 IFK	1 344,24 €	1,77 €	73,81 €	1 268,66 €
Nivolumab 40 mg	1 IFK	544,32 €	1,77 €	29,53 €	513,02 €
Cabozantinib 60 mg	30 FTA	5 709,38 €	1,77 €	322,79 €	5 384,82 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; FTA = Filmtabletten; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021

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

Es werden 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 Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Lenvatinib	Quantitative Bestimmung mittels Immunoassay, Thyrotropin (TSH); GOP 32101	3 €	vor Einleitung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung	Patientenindividuell unterschiedlich

<sup>2</sup> Die Kostendarstellung erfolgt unter Zugrundelegung der preisgünstigen Arzneimittel auch unter Berücksichtigung der Vorgaben des § 129 SGB V und der Möglichkeit, Arzneimittel unter ihrer Wirkstoffbezeichnung zu verordnen. Die Verordnung entsprechender Arzneimittel hat ungeachtet dessen unter Berücksichtigung der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete zu erfolgen.

### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung 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 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. Bürokratiekostenermittlung**

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Juni 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 16. Dezember 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lenvatinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 16. Dezember 2020 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 30. März 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Mai 2021 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 22. Juni 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Juli 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### A. Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juni 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Mai 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Mai 2021 1. Juni 2021 15. Juni 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juni 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Juli 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **5. Beschluss**

### **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

#### **Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Lenvatinib (Neubewertung nach Fristablauf: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, Kombination mit Everolimus)**

Vom 1. Juli 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Juli 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Mai 2021 (BAnz AT 17.08.2021 B3), wie folgt zu ändern:

#### **I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

1. Die Angaben zu Lenvatinib in der Fassung des Beschlusses vom 16. März 2017 (BAnz AT 21.04.2017 B1) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Lenvatinib wie folgt ergänzt:

## **Lenvatinib**

Beschluss vom: 1. Juli 2021

In Kraft getreten am: 1. Juli 2021

BAnz AT 30.08.2021 B2

### **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.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Juli 2021):**

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

#### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Nivolumab oder Cabozantinib

##### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

### Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>3</sup>:

Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	n.b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied

Erläuterungen:  
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.  
n. b.: nicht bewertbar

### Adjustierter indirekter Vergleich

Lenvatinib + Everolimus gegenüber Cabozantinib über den Brückenkomparator Everolimus

Studie 205: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus; offene Phase-1b/2-Studie

Studie METEOR: Cabozantinib vs. Everolimus; offene Phase-3-Studie

---

3 Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-122) sofern nicht anders indiziert.

## Mortalität

Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus bzw. Cabozantinib		Everolimus (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Mortalität</b>					
Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus (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] 0,036
Cabozantinib vs. Everolimus (Datenschnitt vom 02.10.2016)					
	330	21,4 [18,6; 23,5] 198 (60,0)	328	17,1 [14,9; 18,9] 232 (70,7)	0,70 [0,58; 0,85] < 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich <sup>b</sup> : Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib					0,84 [0,50; 1,43] k. A.

## Morbidität

Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus bzw. Cabozantinib		Everolimus (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben<sup>c</sup></b>					
Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus (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] k.A.
Cabozantinib vs. Everolimus (Datenschnitt vom 02.10.2016)					
	330	k.A. 180 (55)	328	k.A. 214 (65)	0,52 [0,43; 0,64] k.A.
Adjustierter indirekter Vergleich <sup>b</sup> : Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib					0,87 [0,48; 1,56] k.A.

(Fortsetzung)

Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus bzw. Cabozantinib		Everolimus (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Symptomatik (FKSI-DRS)</b>			nur in der Studie METEOR erhoben		
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b>			nur in der Studie METEOR erhoben		
<b>skelettassoziierte Ereignisse</b>			nur in der Studie METEOR erhoben		

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus bzw. Cabozantinib		Everolimus (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den beiden Studien erhoben.					

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus bzw. Cabozantinib		Everolimus (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus (Datenschnitt vom 31.07 .2015)					
	51	0,1 [0,1; 0,2] 51 (100)	50	0,3 [0,2; 0,3] 50 (100)	-
Cabozantinib vs. Everolimus (Datenschnitt vom 02.10.2016)					
	331	k. A. 331 (100)	322	k. A. 321 (100)	-

(Fortsetzung)

Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus bzw. Cabozantinib		Everolimus (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus (Datenschnitt 31.07.2015)					
	51	11,9 [2,1; 19,4] 30 (58,8)	50	7,6 [5,7; n. e.] 21 (42,0)	1,18 [0,66; 2,10] k. A.
Cabozantinib vs. Everolimus (Datenschnitt vom 02.10.2016)					
	331	12,9 [10,4; 18,2] 154 (47)	322	11,1 [7,5; 14,1] 144 (45)	0,80 [0,63; 1,00] 0,052
Adjustierter indirekter Vergleich <sup>b</sup> : Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib					1,48 [0,79; 2,75] <sup>c</sup> k.A.
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus (Datenschnitt vom 31.07.2015)					
	51	1,6 [0,9; 4,1] 39 (76,5)	50	5,8 [1,9; n. e.] 27 (54,0)	1,59 [0,96; 2,62] k. A.
Cabozantinib vs. Everolimus (Datenschnitt vom 02.10.2016)					
	331	2,2 [1,7; 2,8] 264 (80)	322	3,6 [2,8; 4,6] 219 (68)	1,23 [1,03; 1,47] 0,023
Adjustierter indirekter Vergleich <sup>b</sup> : Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib					1,29 [0,76; 2,20] <sup>c</sup> k.A.
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus (Datenschnitt vom 31.07.2015)					
	51	n. e. [24,4; n. e.] 13 (25,5)	50	n. e. [13,5; n. e.] 6 (12,0)	1,64 [0,62; 4,37] k. A.
Cabozantinib vs. Everolimus (Datenschnitt vom 02.10.2016)					
	331	n. e. [27,5; n. b.] 88 (27)	322	26,2 [19,4; n. b.] 87 (27)	0,72 [0,54; 0,98] 0,036
Adjustierter indirekter Vergleich <sup>b</sup> : Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib					- <sup>d</sup>
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>					

(Fortsetzung)

- a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- b indirekter Vergleich nach Bucher
- c Daten aus dem Dossier (Modul 4) des pharmazeutischen Unternehmers
- d Keine Darstellung von Effektschätzungen aufgrund nicht ausreichender Ergebnissicherheit
- e Der pharmazeutische Unternehmer legt nur eine Auswahl spezifischer UE für den indirekten Vergleich vor

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; k.A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SUE = Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; vs. = versus

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

ca. 1 770 – 3 530 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: 3. März 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisplyx-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisplyx-epar-product-information_de.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 weiteren, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmenden Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

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/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lenvatinib	51 559,17 €
Everolimus	10 087,99 €
Gesamt:	61 647,16 €
Zusätzliche GKV-Leistungen	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Nivolumab	79 308,84 € - 79 613,87 €
Cabozantinib	65 515,31 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021)

##### Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13 - 26,1	923 € - 1 853,10 €

#### II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. Juli 2021 in Kraft.

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 1. Juli 2021

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:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Lenvatinib  
(Neubewertung nach Fristablauf:  
fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, Kombination mit Everolimus)**

Vom 1. Juli 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Juli 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Mai 2021 (BAnz AT 17.08.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Lenvatinib in der Fassung des Beschlusses vom 16. März 2017 (BAnz AT 21.04.2017 B1) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Lenvatinib wie folgt ergänzt:

Lenvatinib

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Juli 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Nivolumab oder Cabozantinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>

Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	n. b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-122) sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	++	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied

**Erläuterungen:**

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

**Adjustierter indirekter Vergleich**

Lenvatinib + Everolimus gegenüber Cabozantinib über den Brückenkomparator Everolimus

Studie 205: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus; offene Phase-1b/2-Studie

Studie METEOR: Cabozantinib vs. Everolimus; offene Phase-3-Studie

**Mortalität**

Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus bzw. Cabozantinib		Everolimus (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Mortalität</b>					
<b>Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus (Datenschnitt vom 31. Juli 2015)</b>					
	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] 0,036
<b>Cabozantinib vs. Everolimus (Datenschnitt vom 2. Oktober 2016)</b>					
	330	21,4 [18,6; 23,5] 198 (60,0)	328	17,1 [14,9; 18,9] 232 (70,7)	0,70 [0,58; 0,85] < 0,001
<b>Adjustierter indirekter Vergleich<sup>b</sup>: Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib</b>					0,84 [0,50; 1,43] k. A.

**Morbidität**

Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus bzw. Cabozantinib		Everolimus (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben<sup>c</sup></b>					
<b>Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus (Datenschnitt vom 13. Juni 2014)</b>					
	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] k. A.
<b>Cabozantinib vs. Everolimus (Datenschnitt vom 2. Oktober 2016)</b>					
	330	k. A. 180 (55)	328	k. A. 214 (65)	0,52 [0,43; 0,64] k. A.
<b>Adjustierter indirekter Vergleich<sup>b</sup>: Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib</b>					0,87 [0,48; 1,56] k. A.
<b>Symptomatik (FKSI-DRS)</b>			nur in der Studie METEOR erhoben		
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b>			nur in der Studie METEOR erhoben		
<b>skelettassoziierte Ereignisse</b>			nur in der Studie METEOR erhoben		

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus bzw. Cabozantinib		Everolimus (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den beiden Studien erhoben.

**Nebenwirkungen**

Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus bzw. Cabozantinib		Everolimus (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>

Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)

Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus (Datenschnitt vom 31. Juli 2015)

	51	0,1 [0,1; 0,2] 51 (100)	50	0,3 [0,2; 0,3] 50 (100)	
--	----	----------------------------	----	----------------------------	--

Cabozantinib vs. Everolimus (Datenschnitt vom 2. Oktober 2016)

	331	k. A. 331 (100)	322	k. A. 321 (100)	
--	-----	--------------------	-----	--------------------	--

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus (Datenschnitt vom 31. Juli 2015)

	51	11,9 [2,1; 19,4] 30 (58,8)	50	7,6 [5,7; n. e.] 21 (42,0)	1,18 [0,66; 2,10] k. A.
--	----	-------------------------------	----	-------------------------------	----------------------------

Cabozantinib vs. Everolimus (Datenschnitt vom 2. Oktober 2016)

	331	12,9 [10,4; 18,2] 154 (47)	322	11,1 [7,5; 14,1] 144 (45)	0,80 [0,63; 1,00] 0,052
--	-----	-------------------------------	-----	------------------------------	----------------------------

Adjustierter indirekter Vergleich<sup>b</sup>:

Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib

					1,48 [0,79; 2,75] <sup>c</sup> k. A.
--	--	--	--	--	---

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus (Datenschnitt vom 31. Juli 2015)

	51	1,6 [0,9; 4,1] 39 (76,5)	50	5,8 [1,9; n. e.] 27 (54,0)	1,59 [0,96; 2,62] k. A.
--	----	-----------------------------	----	-------------------------------	----------------------------

Cabozantinib vs. Everolimus (Datenschnitt vom 2. Oktober 2016)

	331	2,2 [1,7; 2,8] 264 (80)	322	3,6 [2,8; 4,6] 219 (68)	1,23 [1,03; 1,47] 0,023
--	-----	----------------------------	-----	----------------------------	----------------------------

Adjustierter indirekter Vergleich<sup>b</sup>:

Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib

					1,29 [0,76; 2,20] <sup>c</sup> k. A.
--	--	--	--	--	---

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus (Datenschnitt vom 31. Juli 2015)

	51	n. e. [24,4; n. e.] 13 (25,5)	50	n. e. [13,5; n. e.] 6 (12,0)	1,64 [0,62; 4,37] k. A.
--	----	----------------------------------	----	---------------------------------	----------------------------

Cabozantinib vs. Everolimus (Datenschnitt vom 2. Oktober 2016)

	331	n. e. [27,5; n. b.] 88 (27)	322	26,2 [19,4; n. b.] 87 (27)	0,72 [0,54; 0,98] 0,036
--	-----	--------------------------------	-----	-------------------------------	----------------------------



Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus bzw. Cabozantinib		Everolimus (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)
Adjustierter indirekter Vergleich <sup>b</sup> : Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib					- <sup>d</sup>

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Keine verwertbaren Daten<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

<sup>b</sup> indirekter Vergleich nach Bucher

<sup>c</sup> Daten aus dem Dossier (Modul 4) des pharmazeutischen Unternehmers

<sup>d</sup> Keine Darstellung von Effektschätzungen aufgrund nicht ausreichender Ergebnissicherheit

<sup>e</sup> Der pharmazeutische Unternehmer legt nur eine Auswahl spezifischer UE für den indirekten Vergleich vor

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SUE = Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; vs. = versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen  
ca. 1 770 bis 3 530 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: 3. März 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisplyx-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisplyx-epar-product-information_de.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 weiteren, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmenden Ärzten anderer Fachgruppen erfolgen.

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/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lenvatinib	51 559,17 €
Everolimus	10 087,99 €
Gesamt:	61 647,16 €
Zusätzliche GKV-Leistungen	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Nivolumab	79 308,84 € – 79 613,87 €
Cabozantinib	65 515,31 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13 – 26,1	923 € – 1 853,10 €



II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. Juli 2021 in Kraft. 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 1. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 16. Dezember 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Lenvatinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. April 2021 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lenvatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Nierenzellkarzinom) - Gemeinsamer



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lenvatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Nierenzellkarzinom)

### Steckbrief

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

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.04.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.04.2021
- **Beschlussfassung:** Anfang Juli 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

#### **Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19**

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-01-01-D-620)

#### **Modul 1**

(pdf 337,39 kB)

#### **Modul 2**

(pdf 375,83 kB)

#### **Modul 3**

(pdf 947,31 kB)

#### **Modul 4**

(pdf 8,62 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### **Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

(pdf 2,73 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/638/>

01.04.2021 - Seite 1 von 4

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lenvatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Nierenzellkarzinom) - Gemeinsames Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Lenvatinib (Kispilyx®)

Kispilyx 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

Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus:

- Nivolumab oder Cabozantinib

Stand der Information: Juni 2020

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

### Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.04.2021 veröffentlicht:

#### **Nutzenbewertung IQWiG**

(pdf 1.12 MB)

### Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.04.2021
  - Mündliche Anhörung: 10.05.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.05.2021 **per E-Mail** an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(doc 155,50 kB)

### 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 Ärztesellschaften 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 **22.04.2021** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Lenvatinib - 2021-01-01-D-620*). 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 10.05.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.05.2021 unter [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: Anfang Juli 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.07.2015 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 01.10.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/638/>

01.04.2021 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lenvatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Nierenzellkarzinom) - Gemeinsames  
Verfahren vom 01.10.2018 (Verfahren abgeschlossen)  
Verfahren vom 15.02.2019 (Verfahren abgeschlossen)

**Letzte Änderungen | als RSS-Feed**

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10.05.2021 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

#### 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	20.04.2021
Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.04.2021
DGHO, DGU	22.04.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V	22.04.2021

### 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
<b>Eisai GmbH</b>						
Steinert, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Eheberg, Hr.	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Schwenke, Hr. Dr.	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Mehlig, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Bristol Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</b>						
Popfinger, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Autengruber, Fr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
<b>DGHO</b>						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)</b>						
Grimm, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
<b>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V</b>						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	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	20.04.2021
Stellungnahme zu	Lenvatinib (Kispalyx®)
Stellungnahme von	Eisai GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eisai nimmt nachfolgend Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren zu Kisplyx® (Lenvatinib) im Anwendungsgebiet (AWG) Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung (IQWiG 2021).</p> <p><b>Inhalt der Stellungnahme:</b></p> <p><b>Teil 1:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li><b>1. Das Wichtigste in Kürze</b></li><li><b>2. Hintergrund</b></li><li><b>3. Zusatznutzen</b><ol style="list-style-type: none"><li>a. Mortalität</li><li>b. Morbidität</li><li>c. Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li><li>d. Verträglichkeit</li></ol></li><li><b>4. Schlussfolgerung zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen</b></li></ol>	<p>Die einleitenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Teil 2: Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</b></p> <p><b>Teil 1:</b></p> <p><b>1. Das Wichtigste in Kürze:</b></p> <p><u>Einleitung:</u></p> <p>Das fortgeschrittene RCC ist eine aggressive und tödlich verlaufende Erkrankung, für deren Behandlung in den letzten Jahren mehrere neue Wirkstoffe in der ersten und zweiten Therapielinie hinzugekommen sind.</p> <p>Lenvatinib plus Everolimus ist eine klinisch etablierte Kombinationstherapie, die sich in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen RCC in den letzten Jahren bereits bewährt und Eingang in internationale Leitlinienempfehlungen gefunden hat.</p> <p>Der Nachweis der erheblichen Relevanz der Kombination für die betroffenen Patienten ist mit einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Lebenszeitverlängerung sowie einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Progresses bei einer hohen Gesamtansprechrate und einem insgesamt vorhersehbaren und beherrschbaren Sicherheitsprofil bereits erbracht worden (Motzer 2015b; Motzer 2015a).</p> <p>So zeigte sich in der zulassungsrelevanten Studie 205 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus, seinerzeit die Standard- und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) im Erstverfahren, beim Wirksamkeitsendpunkt Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) für die</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>beiden späteren und damit reiferen von insgesamt drei Datenschnitten (10.12.2014 und 31.07.2015). Für diesen robusten und statistisch signifikanten Vorteil bezüglich des medianen Überlebens mit einem absoluten Vorteil von zehn Monaten im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie lagen die Hazard Ratio (HR) für die beiden Datenschnitte bei 0,51 (95 %-KI [0,30; 0,88]) und 0,59 (95 %-KI [0,36; 0,97]). Mit dem signifikanten HR und dem bisher noch nicht erreichten Überlebensvorteil von zehn Monaten wurde damit ein erheblicher Überlebensvorteil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie im ersten Nutzenbewertungsverfahren für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus nachgewiesen und führte zur Anerkennung eines Zusatznutzens. Die mediane Überlebenszeit betrug in Studie 205 für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus 25,5 Monate.</p> <p>Durch Lenvatinib in Kombination mit Everolimus steht Patienten nach Versagen einer gegen VEGF gerichteten Erstlinientherapie eine Behandlungsoption mit einzigartigem Wirkmechanismus zur Verfügung, wodurch das verfügbare Therapiespektrum nachhaltig erweitert wird.</p> <p>Als multipler Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) hemmt Lenvatinib zusätzlich zum Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (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. Die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Resistenzen wird zusätzlich durch die Kombination von Lenvatinib mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus minimiert.</p>	

### Nachweis des Zusatznutzens:

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus wurde unter Anwendung des Verfahrens nach Bucher et al. ein adjustierter indirekter Vergleich der Studie 205 und der METEOR Studie zu Cabozantinib mit Everolimus als Brückenkomparator durchgeführt (Bucher 1997).

Das Verzerrungspotenzial der patientenrelevanten Endpunkte OS und Progressionsfreies Überleben (Progressionfree Survival, PFS) in der Studie 205 und der METEOR Studie wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte Unerwünschte/s Ereignis/se (UE) mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ , Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se (SUE) und UE, die zum Therapieabbruch führten, wird von Eisai, anders als in der Dossierbewertung des IQWiG, in der Studie 205 und der METEOR Studie ebenfalls insgesamt als niedrig eingestuft, da die Datenerhebung standardisiert erfolgt und alle Analysen prospektiv im Statistischen Analyseplan (SAP) definiert waren und auch keine sonstigen Aspekte einer möglichen Verzerrung vorlagen.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte basierend auf den Daten aus Studie 205 und der METEOR Studie kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Lenvatinib in Kombination mit Everolimus beim OS (HR: 0,84; 95 %-KI [0,50; 1,43] und beim PFS (PFS IIR; HR: 0,87; 95 %-KI [0,48; 1,56]) – den primären und sekundären Endpunkten der beiden Zulassungsstudien – vor.

In den Analysen der Verträglichkeitsendpunkte einschließlich der Einzel-UE fanden sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Vergleich von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und der ZVT Cabozantinib. Das Verträglichkeitsprofil von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus ist insgesamt vorhersehbar und beherrschbar sowie mit dem von Cabozantinib grundsätzlich vergleichbar.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung liegen aus einem adjustierten indirekten Vergleich patientenrelevante Ergebnisse zur Mortalität und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cabozantinib vor. Die vorliegende Bewertung erfolgt nach Ablauf der Befristung des Beschlusses vom 16. März 2021. Die Befristungsaufgaben wurden jedoch insgesamt nicht erfüllt. Diese hatten insbesondere die Vorlage von Daten vorgesehen, die neben Aussagen zum Gesamtüberleben auch Aussagen zur krankheitsspezifischen Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie sicherere Aussagen zu den Nebenwirkungen mit einer adäquaten Fallzahldeckung erlauben.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde ein adjustierter indirekter Vergleich der Studien 205 (Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus) und METEOR (Cabozantinib vs. Everolimus) nach Bucher über den Brückenkomparator Everolimus vorgelegt. Obwohl damit die Befristungsaufgaben insgesamt nicht erfüllt worden sind, gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass es sachgerecht ist, den vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich in der vorliegenden Nutzenbewertung grundsätzlich heranzuziehen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und Cabozantinib. Ein Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus in der Kategorie Mortalität ist somit nicht belegt.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen ausschließlich für die Studie METEOR Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor, sodass im Ergebnis keine für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse aus dem adjustierten indirekten Vergleich hervorgehen.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Fazit:</u> In der Gesamtschau ergibt sich auf Basis klinischer Evidenz kein von der ZVT Cabozantinib verschiedener Nutzen für erwachsene Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung, die mit Lenvatinib in Kombination mit Everolimus behandelt werden. Das Ausmaß des Zusatznutzens entspricht damit der Kategorie: kein Zusatznutzen.</p>	<p>Ebenso liegen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor, da in den Studien 205 und METEOR keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben wurden.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen lassen sich aus dem adjustierten indirekten Vergleich lediglich für die Endpunkte schwere UE und schwerwiegende UE Aussagen treffen. Hierbei zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung ist auf Basis der vorgelegten Daten für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib für die Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>
<p><b>2. Hintergrund</b> Eisai nimmt nachfolgend Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren zu Kispplx® (Lenvatinib) im AWG Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung. Das fortgeschrittene RCC ist eine aggressive und tödlich verlaufende Erkrankung, für deren Behandlung in den letzten Jahren mehrere neue Wirkstoffe in der ersten und zweiten Therapielinie hinzugekommen sind.</p>	<p>Die weiteren einleitenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das RCC entsteht im Epithel unterschiedlicher Abschnitte der Nierentubuli oder der Sammelrohre und ist mit über 90 % die häufigste Form aller malignen Nierentumore (ACS 2020; Eble 2004; NCCN 2020; RKI 2019).Trotz des Anstiegs der jährlichen Erkrankungsrate in den vergangenen Jahrzehnten in Europa und weltweit um etwa 2 %, zählt das RCC zu den seltenen Erkrankungen. 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) und einer generell schlechten Prognose bei Manifestation von Fernmetastasen (Stadium IV) (DGHO 2020; LLP Onkologie 2020). Das relative 1-Jahres-Überleben bei Patienten mit metastasierter Erkrankung des Stadiums IV beträgt etwa 46 % (TRM 2020). Das relative 5-Jahres-Überleben wird auf 14 % bis 17 % beziffert (LLP Onkologie 2020; TRM 2020).</p> <p>In den letzten Jahren wurde die Zweitlinientherapie durch die Zulassung der drei zielgerichteten Wirkstoffe Lenvatinib (TKI), Cabozantinib (TKI) und Nivolumab (Checkpoint-Inhibitor) erweitert. Nivolumab und Cabozantinib werden in der Zweitlinie als Monotherapie verabreicht, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus. Zur systemischen Behandlung des fortgeschrittenen RCC sind somit gegenwärtig 14 zielgerichtet wirksame Substanzen mit unterschiedlichen molekularen Angriffspunkten international zugelassen (DGHO 2020; EAU 2020; Escudier 2019; LLP Onkologie 2020; NCCN 2020). Diese Substanzen teilen sich in drei grundsätzliche molekulare Ansätze auf: VEGF-Inhibitoren (Axitinib, Bevacizumab in Kombination mit Interferon-<math>\alpha</math>, Cabozantinib, Lenvatinib, Pazopanib, Sorafenib, Sunitinib und Tivozanib), mTOR-Inhibitoren</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Everolimus und Teme-sirolimus) und die Checkpoint-Inhibitoren (Avelumab in Kombination mit Axitinib, Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab; Nivolumab; Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib).</p> <p>Die neuen, zielgerichteten Wirkstoffe bieten evidenzbasierte Therapieoptionen nicht nur für die Erstlinie, sondern auch für die Zweit- (DGHO 2020; EAU 2020; Escudier 2019; LLP Onkologie 2020) und Drittlinie (EAU 2020; Escudier 2019). Bei der Auswahl der Wirkstoffe wird nach Risikoprofil und Therapielinie unterschieden.</p> <p>Die meisten Patienten mit fortgeschrittenem RCC entwickeln unter zielgerichteter Therapie eine Krankheitsprogression, die häufig infolge einer Resistenz gegen VEGF / VEGFR-Inhibitoren auftritt (Grépin 2010; Kudelin 2013; Neumann 2015; Sonpavde 2014; Stjepanovic 2014). Es besteht somit insbesondere nach Versagen der Erstlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem RCC ein therapeutischer Bedarf an verschiedenen Behandlungsoptionen in der Folgetherapie, die zusätzlich die Resistenzmechanismen der Tumoren umgehen und dadurch sowohl die Überlebenszeit als auch das PFS verlängern.</p> <p>Lenvatinib plus Everolimus ist eine klinisch etablierte Kombinationstherapie, die sich in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen RCC in den letzten Jahren bereits bewährt und Eingang in internationale Leitlinienempfehlungen gefunden hat. Als multipler TKI hemmt Lenvatinib zusätzlich zu VEGFR auch die 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 minimiert.</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ein therapeutischer Nutzen von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus ist in der Praxis gegeben, da die Wirkstoffkombination auch dann noch gegeben werden kann, wenn weder Nivolumab noch Cabozantinib verfügbar sind oder eine Unverträglichkeit gegenüber den beiden Substanzen vorliegt. Darüber hinaus gilt zu beachten, dass sowohl Cabozantinib als auch Nivolumab mittlerweile in der Erstlinie zugelassen sind.</p> <p>Durch Lenvatinib in Kombination mit Everolimus steht Patienten nach Versagen einer gegen VEGF gerichteten Erstlinientherapie eine Behandlungsoption mit einzigartigem Wirkmechanismus zur Verfügung, wodurch das verfügbare Therapiespektrum nachhaltig erweitert wird. Der Nachweis der erheblichen Relevanz der Kombination für die betroffenen Patienten ist mit einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Lebenszeitverlängerung sowie einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Progresses bei einer hohen Gesamtansprechrate und einem insgesamt vorhersehbaren und beherrschbaren Sicherheitsprofil bereits erbracht worden (Motzer 2015b; Motzer 2015a).</p> <p><b>3. Zusatznutzen</b></p> <p>Der Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus wird auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber der ZVT Cabozantinib bewertet. Zum Nachweis des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus wurde ein adjustierter indirekter Vergleich der Studie 205 und der METEOR Studie durchgeführt. Dabei wurde das Verfahren von Bucher et al. verwendet (Bucher 1997). Als Brückenkomparator wurde Everolimus</p>	<p>Es wird auf die vorangehende Kommentierung zum Nachweis des Zusatznutzens verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gewählt, da sowohl die Studie 205 als auch die METEOR Studie einen Everolimus Kontrollarm aufweisen. Beide Studien sind randomisierte, kontrollierte, offene Studien mit parallelen Behandlungsarmen. Sie untersuchen die Effekte einer bestimmten Intervention (Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Cabozantinib) auf das fortgeschrittene RCC nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung, unter anderem anhand des primären Endpunkts PFS und des Endpunkts OS. In beiden Studien wurden ausschließlich Patienten betrachtet, die nach einer vorhergehenden gegen VEGF gerichteten Behandlung eine Progression hatten. In der Studie 205 musste die gegen VEGF gerichtete Therapie die Erstlinientherapie des Patienten zur Behandlung des inoperablen, fortgeschrittenen oder metastasierten RCC sein. In der METEOR Studie konnte die gegen VEGF gerichtete Therapie auch in einer späteren Therapielinie erfolgen.</p> <p>Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf der Betrachtung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib hinsichtlich der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte OS und PFS sowie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zur Verträglichkeit. Für patientenrelevante Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Endpunkte aus einem adjustierten indirekten Vergleich vor.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS wird in der Studie 205 als niedrig eingestuft, da eine Einflussnahme des Patienten oder des Arztes aufgrund der Kenntnis über die Behandlung auf das Ergebnis ausgeschlossen werden kann. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der Intention-to-Treat (ITT)-Population, in die alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Es</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS in der METEOR Studie wird als niedrig eingestuft. Die primäre Analyse des Endpunkts OS erfolgte auf Basis der ITT-Population. Das IQWiG hat in der Dossierbewertung für Cabozantinib (A17-56) den Endpunkt OS als insgesamt niedrig verzerrt bewertet (IQWiG 2018).</p> <p>Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS der Studie 205 ist als niedrig einzustufen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde (RECIST v.1.1). Eine Einflussnahme des Patienten oder des Arztes auf das Ergebnis aufgrund der Kenntnis über die Behandlung kann ausgeschlossen werden, da das Vorliegen einer Progression von einem unabhängigen Review-Board bewertet wurde. Die zweite Komponente des Endpunkts PFS, nämlich Todesfälle, ist – wie oben und im Nutzendossier im Kapitel zum OS beschrieben – subjektiver Einflussnahme entzogen. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, in die alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS als niedrig eingestuft.</p> <p>Das IQWiG hat den Endpunkt PFS in der Dossierbewertung für Cabozantinib (A17-56) nicht berücksichtigt. Der Hersteller hat das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS als niedrig bewertet (IQWiG 2018).</p> <p>Die Analyse zum Endpunkt Verträglichkeit für die Studie 205 erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS), in das alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Eine</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
<p>ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte einer möglichen Verzerrung vor. Somit wird das Verzerrungspotenzial der Endpunkte UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts UE wird als hoch eingeschätzt, da dieser Endpunkt auch Surrogate wie zum Beispiel Laborwertänderungen enthält, die per se nicht als patientenrelevant eingestuft werden können, und wird daher nur ergänzend dargestellt.</p> <p>Die nachfolgende Tabelle zeigt das Ausmaß des Zusatznutzens gemäß der in der AM-NutzenV festgelegten Kategorien.</p> <p>Tabelle 1: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib auf Endpunktebene</p> <table border="1" data-bbox="163 871 1133 1393"> <thead> <tr> <th data-bbox="163 871 618 954">Endpunktkategorie Endpunkt</th> <th data-bbox="618 871 916 954">Effektschätzer [95 %-KI]</th> <th data-bbox="916 871 1133 954">Ausmaß des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="163 959 916 1010"><b>Mortalität</b></td> <td data-bbox="916 959 1133 1177" rowspan="3">Kein Zusatznutzen belegt</td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1010 618 1066">OS</td> <td data-bbox="618 1010 916 1066">HR: 0,84 [0,50; 1,43]</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="163 1066 916 1121"><b>Morbidität</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1121 618 1177">PFS (IIR)</td> <td data-bbox="618 1121 916 1177">HR: 0,87 [0,48; 1,56]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="163 1177 1133 1233"><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1233 618 1289">Keine verwertbaren Daten</td> <td data-bbox="618 1233 916 1289">-</td> <td data-bbox="916 1233 1133 1289">-</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="163 1289 1133 1345"><b>Verträglichkeit</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1345 618 1393">SUE</td> <td data-bbox="618 1345 916 1393">HR: 1,48 [0,79; 2,75]</td> <td data-bbox="916 1345 1133 1393"></td> </tr> </tbody> </table>	Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens	<b>Mortalität</b>		Kein Zusatznutzen belegt	OS	HR: 0,84 [0,50; 1,43]	<b>Morbidität</b>		PFS (IIR)	HR: 0,87 [0,48; 1,56]		<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			Keine verwertbaren Daten	-	-	<b>Verträglichkeit</b>			SUE	HR: 1,48 [0,79; 2,75]		
Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens																								
<b>Mortalität</b>		Kein Zusatznutzen belegt																								
OS	HR: 0,84 [0,50; 1,43]																									
<b>Morbidität</b>																										
PFS (IIR)	HR: 0,87 [0,48; 1,56]																									
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>																										
Keine verwertbaren Daten	-	-																								
<b>Verträglichkeit</b>																										
SUE	HR: 1,48 [0,79; 2,75]																									

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
UE mit CTCAE-Grad $\geq 3$	HR: 1,29 [0,76; 2,20]	Kein geringerer oder größerer Schaden	
Therapieabbruch wegen UE	HR: 2,28 [0,82; 6,32]		
PT Anaemie	HR: 1,90 [0,76; 4,74]		
PT Diarrhoe	HR: 1,01 [0,54; 1,86]		
PT Hypertonie	HR: 0,83 [0,29; 2,41]		
PT Pneumonitis	HR: NE [NE; NE]		
PT palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom	HR: 0,20 [0,03; 1,19]		
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	HR: 0,72 [0,41; 1,25]	Kein geringerer oder größerer Schaden	
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	HR: 1,55 [0,68; 3,53]		
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	HR: 0,71 [0,45; 1,12]		
SOC Gefäßerkrankungen	HR: 1,55 [0,60; 3,98]		
PT Anaemie mit CTCAE-Grad $\geq 3$	HR: 2,00 [0,50; 7,95]		
PT Diarrhoe mit CTCAE-Grad $\geq 3$	HR: 2,08 [0,23; 18,64]		
PT Hypertonie mit CTCAE-Grad $\geq 3$	HR: 1,48 [0,16; 13, 22]		
CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse; HR: Hazard Ratio; IIR: unabhängige radiologische Bewertung; NE: Nicht berechenbar (not estimable); OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class);			

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="174 368 1122 427">SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus</p> <p data-bbox="163 507 331 536"><u>a. Mortalität</u></p> <p data-bbox="163 555 1115 1114">In der Studie 205 zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus beim Wirksamkeitsendpunkt OS. Für die beiden späteren und damit reiferen Datenschnitte (10.12.2014 und 31.07.2015) ergab sich ein robuster und statistisch signifikanter Vorteil bezüglich des medianen Überlebens mit einem absoluten Vorteil von zehn Monaten im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie. Die HR für die beiden Datenschnitte liegen bei 0,51 (95 %-KI [0,30; 0,88]) und 0,59 (95 %-KI [0,36; 0,97]). Mit dem signifikanten HR und dem bisher noch nicht erreichten Überlebensvorteil von zehn Monaten wurde damit ein erheblicher Überlebensvorteil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie – seinerzeit die Standard- und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) im Erstverfahren – im ersten Nutzenbewertungsverfahren für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus nachgewiesen. Die mediane Überlebenszeit betrug in Studie 205 für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus 25,5 Monate.</p> <p data-bbox="163 1137 1115 1375">In der METEOR Studie ergab sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter OS Vorteil für Cabozantinib gegenüber Everolimus. Im adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich für die HR der adjustierten Analyse ein numerischer Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib. Die mediane Überlebensdauer in Monaten ist nicht berechenbar. Im adjustierten indirekten Vergleich des Datenschnitts vom 31.07.2015 für Studie 205 und dem Datenschnitt vom</p>	<p data-bbox="1160 507 1305 536"><u>Mortalität</u></p> <p data-bbox="1160 555 2123 691">Im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Lenvatinib + Everolimus und Cabozantinib. Ein Zusatznutzen von Lenvatinib + Everolimus in der Kategorie Mortalität ist somit nicht belegt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>02.10.2016 für die METEOR Studie ergibt sich ein HR von 0,84 (95 %-KI [0,50; 1,43]).</p> <p>Damit lässt sich basierend auf dem adjustierten indirekten Vergleich ein numerischer Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib hinsichtlich des OS, dem sekundären Endpunkt der Studien 205 und METEOR, feststellen.</p> <p><b><u>b. Morbidität</u></b></p> <p>In Studie 205 konnte für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil beim PFS gezeigt werden. In der Hauptanalyse des Endpunkts PFS auf Basis des mittels verblindeter und unabhängiger Bewertung radiologischer Verfahren (Independent Imaging Review, IIR) der Studie 205 zeigte sich ein absoluter Vorteil von 7,2 Monaten im medianen PFS zu Gunsten von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus (12,8 Monate; 95 %-KI [7,4; 17,5]) gegenüber Everolimus in Monotherapie (5,6 Monate; 95 %-KI [3,6; 9,3]). Basierend auf dem Cox-Modell zeigte Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für eine Progression (HR 0,45; 95 %-KI [0,26; 0,79]). Das mediane PFS lag im Kombinationsarm Lenvatinib in Kombination mit Everolimus bei 12,8 Monaten (95 %-KI [7,4; 17,5]).</p> <p>In der METEOR Studie ergab sich für Cabozantinib ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil beim PFS gegenüber Everolimus. Beim adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich für den Endpunkt PFS (Auswertung auf Basis unabhängiger radiologischer Bewertungen) ein numerischer Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber von Cabozantinib</p>	<p><b><u>Morbidität</u></b></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) war sowohl in der Studie 205, als auch in der Studie METEOR primärer Endpunkt. In beiden Studien wurde das PFS als Zeit zwischen Randomisierung und dem radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung oder dem Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert.</p> <p>Im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib.</p> <p>Das PFS ist ein kombinierter Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in beiden Studien jeweils über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte in beiden Studien nicht symptombezogen, sondern ausschließlich anhand bildgebender Verfahren.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit einer HR von 0,87 (95 %-KI [0,48; 1,56]). Damit lässt sich basierend auf dem adjustierten indirekten Vergleich ein numerischer Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib hinsichtlich der Verzögerung des Voranschreitens der Erkrankung – dem primären Endpunkt der Studien 205 und METEOR – feststellen.</p> <p><u>c. Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p>Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte basierend auf den Daten aus Studie 205 und der METEOR Studie kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden.</p> <p><u>d. Verträglichkeit</u></p> <p>In der Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit auf Basis der Studie 205 und der METEOR Studie zeigten sich sowohl für Lenvatinib als auch für Cabozantinib Nachteile gegenüber Everolimus. Im adjustierten indirekten Vergleich ergaben die Ergebnisse zur Analyse der Endpunkte zur Verträglichkeit für die Kategorien SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, und UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> keine signifikanten Unterschiede für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Cabozantinib. In</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><i>Symptomatik (FKSI-DRS), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), skelettassoziierte Ereignisse</i></p> <p>Die genannten Endpunkte wurden jeweils ausschließlich in der Studie METEOR erhoben, sodass auf Basis dieser Endpunkte kein adjustierter, indirekter Vergleich durchgeführt werden kann.</p> <p>Im Ergebnis liegen keine für einen adjustierten indirekten Vergleich verwertbare Daten für die Morbidität vor.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Sowohl in der Studie 205 als auch in der Studie METEOR wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen aus dem adjustierten indirekten Vergleich lediglich für den Endpunkt schwere UE und SUE Ergebnisse vor. Auf Basis dieser zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und Cabozantinib.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den Einzel-UE fanden sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und Cabozantinib.</p> <p><b>4. Schlussfolgerung zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen</b></p> <p>Insgesamt zeigten sich hinsichtlich der Endpunkte OS und PFS keine statistisch signifikanten Unterschiede für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib. Es ergibt sich unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse somit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV kein quantifizierbarer Zusatznutzen für den Endpunktkomplex Mortalität / Morbidität. In den Analysen der Verträglichkeitsendpunkte lässt sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und der ZVT Cabozantinib feststellen.</p> <p>Für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber der ZVT Cabozantinib ergibt sich daher im indirekten Vergleich kein signifikanter Unterschied. Das Verträglichkeitsprofil von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus ist insgesamt vorhersehbar und beherrschbar sowie mit dem von Cabozantinib grundsätzlich vergleichbar. Es wurden numerische Vorteile von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus beim OS und beim PFS – den primären und sekundären Endpunkten der beiden Zulassungsstudien – aufgezeigt.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung ist auf Basis der vorgelegten Daten für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib für die Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>In der Gesamtschau ergibt sich auf Basis klinischer Evidenz kein von der ZVT Cabozantinib verschiedener Nutzen für erwachsene Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung, die mit Lenvatinib in Kombination mit Everolimus behandelt werden.</b></p> <p><b>Das Ausmaß des Zusatznutzens entspricht damit der Kategorie: kein Zusatznutzen.</b></p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## 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)
	<b>Teil 2: Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</b>	
A20-122 S. 8	<p><b>Anmerkung:</b>  <i>„In der Studie 205 wurden keine patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie Morbidität erhoben. Daraus ergibt sich für die Endpunktkategorie Morbidität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Cabozantinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</i></p> <p><b>Stellungnahme:</b>            Im Bericht Nr. 1089 des IQWiG (IQWiG 2021) zu Lenvatinib wird das PFS, das den primären Endpunkt der Studie 205 darstellt, nicht unter den vom IQWiG in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkten aufgeführt. Das IQWiG führt aus, dass keine patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie Morbidität erhoben wurden (IQWiG Bericht S. 38). Somit werden die Endpunkte PFS und die objektive Ansprechrate nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben (Progressionfree Survival, PFS)</u>            PFS wurde definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt einer dokumentierten Krankheitsprogression gemäß den standardisierten und etablierten Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-</p>	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

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>Kriterien v.1.1 oder bis zum Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, abhängig davon, welches dieser beiden Ereignisse zuerst eintrat. Der Zeitpunkt der objektiven Krankheitsprogression war definiert als der früheste Zeitpunkt einer radiologisch bestätigten Krankheitsprogression. Patienten, die die Therapie aufgrund einer Krankheitsprogression beendeten und bei denen keine radiologische Bestätigung für die Krankheitsprogression vorlag, wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem eine radiologische Untersuchung vorlag (Eisai Inc. 2015).</p> <p>Die Tumorprogression wurde sowohl mittels IIR als auch durch den Prüfarzt anhand der RECIST-Kriterien v.1.1 bewertet (Eisai Inc. 2015). Die RECIST-Kriterien stellen einen anerkannten und etablierten Standard zur Bestimmung des Tumoransprechens dar. Sowohl die Verringerung der Tumorlast als auch die Zeit bis zum Progress sind wichtige Merkmale in der klinischen Evaluation von Onkologika (Eisenhauer 2009).</p> <p><u>PFS Datenlage in Studie 205 und METEOR Studie</u></p> <p>In Studie 205 konnte für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil beim PFS gezeigt werden. In der Hauptanalyse des Endpunkts PFS auf Basis des IIR der Studie 205 zeigte sich ein absoluter Vorteil von 7,2 Monaten im medianen PFS zu Gunsten von Lenvatinib in Kombination mit</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>Everolimus (12,8 Monate; 95 %-KI [7,4; 17,5]) gegenüber Everolimus in Monotherapie (5,6 Monate; 95 %-KI [3,6; 9,3]). Basierend auf dem Cox-Modell zeigte Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für eine Progression (HR 0,45; 95 %-KI [0,26; 0,79]).</p> <p>In der METEOR Studie ergab sich für Cabozantinib ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil beim PFS gegenüber Everolimus. Beim adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich für den Endpunkt PFS (Auswertung auf Basis unabhängiger radiologischer Bewertungen) ein numerischer Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib mit einer HR von 0,87 (95 %-KI [0,48; 1,56]). Damit lässt sich basierend auf dem adjustierten indirekten Vergleich ein numerischer Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib hinsichtlich der Verzögerung des Voranschreitens der Erkrankung – dem primären Endpunkt der Studien 205 und METEOR – feststellen.</p> <p><u>Argumentation Patientenrelevanz</u></p> <p>Das PFS ist ein in vielen Verfahren zur Nutzenbewertung 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. PFS als primärer Endpunkt wird in</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>zahlreichen Fällen von Zulassungsbehörden wie die European Medicines Agency (EMA) oder Food and Drug Administration (FDA) nicht nur gefordert, sondern auch als pivotaler Endpunkt für die Nutzen-Risiko-Abwägung zur Zulassung von Onkologika im palliativen Setting herangezogen.</p> <p>Das PFS dient nicht nur als Parameter des Tumoransprechens im Kontext klinischer Arzneimittelprüfungen, sondern ist ebenfalls entscheidend für den Nachweis der Wirksamkeit und besitzt somit im klinischen Alltag eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung. Hierbei bildet das PFS zum einen die Aktivität des Wirkstoffs gegen den Tumor ab und gibt darüber hinaus zum anderen Aufschluss über die Remission, die Stabilisierung und letztendlich auch über das Fortschreiten der Erkrankung.</p> <p>Ein Progress – also eine mindestens 20 %-ige Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen (bei einem Wachstum von insgesamt mindestens 5 mm) oder die Bildung neuer Läsionen bzw. Metastasen laut RECIST-Kriterien (Eisenhauer 2009) – kann für den Patienten unmittelbar mit einer Verschlechterung der Tumor-assoziierten Symptomatik verbunden sein. Im Fall neuer Metastasen geht der Progress mit einer direkten Verschlechterung der Krankheitsprognose einher. Die Feststellung des Eintritts eines Progresses kann daher für den Patienten mit unmittelbarer Angst verbunden sein. Konkret bedeutet dies für den Patienten, dass er wie im vorliegenden Beispiel über einen</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>Zeitraum von im Median 12,8 Monaten 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. Auch wegen der für den Patienten direkt erlebbaren Vorteile eines hinausgezögerten bzw. verhinderten Krankheitsprogresses erachtet die EMA 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) (ADO 2012) sowie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) (DGHO 2013).</p> <p>Durch die Zunahme krankheitsbedingter Symptome kommt es für den Patienten ebenfalls zur Zunahme krankheitsbedingter Beschwerden. Die häufigste Lokalisation für Metastasen beim RCC ist mit 60 bis 70 % die Lunge (LLP Onkologie 2020). Durch die Bildung neuer bzw. das Wachstum bereits vorhandener Lungenmetastasen kann es zu Dyspnoe und Hustenanfällen oder bei Vorbestehen zu einer Verschlechterung dieser Symptomatik kommen. Sie wirkt sich negativ auf die Lebensqualität der Patienten aus und kann darüber hinaus zu einer Einschränkung bezüglich der Teilnahme am beruflichen und sozialen Leben führen. Das Hinauszögern einer Progression der Erkrankung wird</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>daher von den Patienten als direkter Vorteil wahrgenommen, stellt er doch einen für den Patienten selbst erlebbaren Therapieerfolg dar.</p> <p>Nicht zuletzt hat das Tumoransprechen Konsequenzen auf Therapieentscheidungen, die dem radiologischen Befund nachfolgen. Auch der G-BA führt hierzu aus, dass ein Progress weitere therapeutische Konsequenzen nach sich zieht. So findet sich in Anlage 3 der Richtlinie des G-BA zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V folgende Aussage:</p> <p><i>„Das Ansprechen der therapeutischen Verfahren muss in angemessenen Abständen kontrolliert und die geeigneten therapeutischen Konsequenzen müssen ergriffen werden, um im Hinblick auf die oben genannten Therapieziele das Optimum erreichen zu können.“</i> (G-BA 2014).</p> <p>Diese Empfehlung vom G-BA findet sich auch im deutschen Versorgungskontext wieder. Laut Leitlinie der DGHO soll als Verlaufskontrolle beim Nierenzellkarzinom unter laufender systemischer Therapie das Tumoransprechen anhand von bildgebenden Verfahren erfasst werden. Bei dokumentierter gesicherter Progression wird ein Therapiewechsel empfohlen (DGHO 2019). Diese therapeutischen Konsequenzen betreffen den Patienten unmittelbar und sind demnach als patientenrelevant einzustufen.</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>Vorgeschlagene Änderung:</b> Eisai bittet den G-BA im Rahmen seiner Beratungen zur Beschlussfassung um Berücksichtigung des Ergebnisses zu PFS bei der Ableitung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber der ZVT Cabozantinib im AWG Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung.</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) war sowohl in der Studie 205, als auch in der Studie METEOR primärer Endpunkt. In beiden Studien wurde das PFS als Zeit zwischen Randomisierung und dem radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung oder dem Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert.</p> <p>Im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib.</p> <p>Das PFS ist ein kombinierter Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in beiden Studien jeweils über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte in beiden Studien nicht symptombezogen, sondern ausschließlich anhand bildgebender Verfahren.</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>
A20-122 S. 48f	<p><b>Anmerkung:</b> <i>„Die Herleitung im aktuellen Verfahren stellt aufgrund der Verwendung aktuellerer Anteilswerte insgesamt eine bessere</i></p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</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><i>Abschätzung dar, als die in den vergangenen Verfahren aus dem Jahr 2016 [15,53] im Anwendungsgebiet bislang zugrunde gelegten Patientenzahlen. Methodisch betrachtet ist jedoch die Anwendung einer Progressionsrate auf die Obergrenze (Summe aus Inzidenz plus Prävalenz) weiterhin nicht nachvollziehbar und führt zu einer Doppelzählung. Somit liegt eine Überschätzung der Obergrenze vor.“</i></p> <p><b>Stellungnahme:</b> Die Doppelzählung der Patienten führt zu einer Überschätzung der aktuell angegebenen Zahlen für die Obergrenze. Dies lässt sich auf Basis der verwendeten Zahlen bei gleichzeitiger Berücksichtigung der 1-Jahres-Prävalenz des Vorjahres und der aktuellen Inzidenz nicht vermeiden.</p> <p>Bisherige Beschlüsse im AWG haben eine Obergrenze von 3.300 Patienten im AWG verwendet.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Eisai bittet den G-BA im Rahmen seiner Beratungen zur Beschlussfassung um Verwendung der durch den G-BA in den Beschlüssen zu Nivolumab (G-BA 2016) und Cabozantinib (G-BA 2018) verwendeten Obergrenze.</p> <p>Es ergibt sich somit eine Spanne von 1.200 bis 3.300 Patienten im AWG.</p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Hierbei handelt es sich aufgrund aktuellerer Anteilswerte insgesamt um eine bessere Abschätzung im Vergleich zu den bisher im Anwendungsgebiet zugrunde gelegten Patientenzahlen. Ungeachtet dessen, liegt eine Überschätzung der Obergrenze vor, da die Anwendung einer Progressionsrate auf die Obergrenze zu einer Doppelzählung führt.</p> <p><b>Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b></p> <p>ca. 1 770 – 3 530 Patienten</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
A20-122 S. 50	<p><b>Anmerkung:</b>  <i>„Für Nivolumab setzt der pU Kosten für eine Infusionstherapie für 1 Gabe alle 2 bzw. 4 Wochen an. Es fallen zusätzlich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht berücksichtigt.“</i></p> <p><b>Stellungnahme:</b>                      Der Anlage 3 zur Hilfstaxe ist zu entnehmen, dass für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 Euro und für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 Euro abrechnungsfähig ist (GKV-Spitzenverband 2020).                      Somit sollte die Zubereitungspauschale von 71,00 Euro entsprechend an den 26 bzw. 13 Behandlungstagen, die sich für Nivolumab ergeben, berücksichtigt werden.                      Die sich daraus ergebenden Kosten für sonstige GKV-Leistungen für Nivolumab belaufen sich auf 1.846 Euro bei 26 Behandlungstagen und 923 Euro bei 13 Behandlungstagen.                      Dies führt zu einer Änderung der Jahrestherapiekosten von 79.500,20 auf 81.346,20 Euro bei 26 Behandlungstagen und von 79.544,53 auf 80.467,53 Euro bei 13 Behandlungstagen.</p>	<p>Jahrestherapiekosten:</p> <table border="1" data-bbox="1200 868 2074 1283"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Jahrestherapiekosten/Patient</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Zu bewertendes Arzneimittel:</td> </tr> <tr> <td>Lenvatinib</td> <td>51 559,17 €</td> </tr> <tr> <td>Everolimus</td> <td>10 087,99 €</td> </tr> <tr> <td>Gesamt:</td> <td>61 647,16 €</td> </tr> <tr> <td>Zusätzliche GKV-Leistungen</td> <td>Patientenindividuell unterschiedlich</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Zweckmäßige Vergleichstherapie:</td> </tr> <tr> <td>Nivolumab</td> <td>79 308,84 € - 79 613,87 €</td> </tr> <tr> <td>Cabozantinib</td> <td>65 515,31 €</td> </tr> </tbody> </table> <p>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021)</p>	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient	Zu bewertendes Arzneimittel:		Lenvatinib	51 559,17 €	Everolimus	10 087,99 €	Gesamt:	61 647,16 €	Zusätzliche GKV-Leistungen	Patientenindividuell unterschiedlich	Zweckmäßige Vergleichstherapie:		Nivolumab	79 308,84 € - 79 613,87 €	Cabozantinib	65 515,31 €
Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient																			
Zu bewertendes Arzneimittel:																				
Lenvatinib	51 559,17 €																			
Everolimus	10 087,99 €																			
Gesamt:	61 647,16 €																			
Zusätzliche GKV-Leistungen	Patientenindividuell unterschiedlich																			
Zweckmäßige Vergleichstherapie:																				
Nivolumab	79 308,84 € - 79 613,87 €																			
Cabozantinib	65 515,31 €																			

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>Vorgeschlagene Änderung:</b> Eisai bittet den G-BA im Rahmen seiner Beratungen zur Beschlussfassung um Berücksichtigung der geänderten Jahrestherapiekosten für Nivolumab.</p>	<p>Sonstige GKV-Leistungen:</p> <table border="1" data-bbox="1198 510 2072 837"> <thead> <tr> <th data-bbox="1198 510 1375 614">Bezeichnung der Therapie</th> <th data-bbox="1375 510 1583 614">Art der Leistung</th> <th data-bbox="1583 510 1695 614">Kosten / Einheit</th> <th data-bbox="1695 510 1807 614">Anzahl/ Zyklus</th> <th data-bbox="1807 510 1942 614">Anzahl/ Patient/ Jahr</th> <th data-bbox="1942 510 2072 614">Kosten/ Patient/ Jahr</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1198 614 1375 837">Nivolumab</td> <td data-bbox="1375 614 1583 837">Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern</td> <td data-bbox="1583 614 1695 837">71 €</td> <td data-bbox="1695 614 1807 837">1</td> <td data-bbox="1807 614 1942 837">13 - 26,1</td> <td data-bbox="1942 614 2072 837">923 € - 1 853,10 €</td> </tr> </tbody> </table>						Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten / Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr	Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13 - 26,1	923 € - 1 853,10 €
Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten / Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr														
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13 - 26,1	923 € - 1 853,10 €														

## Literaturverzeichnis

1. American Cancer Society (ACS) 2020. *Kidney Cancer (Adult) - Renal Cell Carcinoma*. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8659.00.pdf>, abgerufen am: 15.04.2021.
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\\_final.pdf](https://hautkrebs.files.wordpress.com/2012/07/stellungnahme_ado_iqwig_vemurafenib_final.pdf), abgerufen am: 15.04.2021.
3. Bucher H. C., Guyatt G. H., Griffith L. E. et al. 1997. *The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials*. *Journal of Clinical Epidemiology* 50 (6), S. 683–691.
4. Cairns P. 2011. *Renal Cell Carcinoma*. *Cancer Biomarkers* 9 (1-6), S. 461–473.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2020. *Nierenzellkarzinom (Hypernephrom): Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. Stand Mai 2020. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 15.04.2021.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2013. *Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V: Vorgangsnummer 2013-03-15-D-059 IQWiG Bericht Nr. 169*. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Vandetanib%20-Absatz%205b-%20DGHO%20Stellungnahme%2020130708.pdf>, abgerufen am: 15.04.2021.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2019. *Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland: 2011 - 2018, Gerechtigkeit und Nachhaltigkeit*. Verfügbar unter: [https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/awmf\\_amnog\\_2019\\_210x297.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/awmf_amnog_2019_210x297.pdf), abgerufen am: 15.04.2021.
8. Eble J. N., Togashi K. und Pisani P. 2004. *Renal Cell Carcinoma: in: Eble J. N. et al. (Hrsg.), Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs - World Health Organization Classification of Tumours*. IARC Press, Lyon.
9. Eisai Inc. 2015. *Studienbericht der Studie E7080-G000-205*. Data on file.
10. Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J. et al. 2009. *New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)*. *Response assessment in solid tumours (RECIST): Version 1.1 and supporting papers* 45 (2), S. 228–247.
11. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. 2019. *Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncology* 30 (5), S. 706–720.
12. European Association of Urology (EAU), Ljungberg B., Albiges L. et al. 2020. *Guidelines on Renal Cell Carcinoma*. Verfügbar unter: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Renal-Cell-Carcinoma-2020V3-1.pdf>, abgerufen am: 15.04.2021.
13. 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: 15.04.2021.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014. *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V: DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL*. Verfügbar unter: <https://www.g->

ba.de/downloads/62-492-2416/DMP-A-RL\_2020-11-20\_iK-2021-02-25.pdf, abgerufen am: 15.04.2021.

15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. *Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-231/2016-10-20\\_Geltende-Fassung\\_Nivolumab\\_nAWG\\_D-230.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-231/2016-10-20_Geltende-Fassung_Nivolumab_nAWG_D-230.pdf), abgerufen am: 20.04.2021.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. *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 – Cabozantinib (Neubewertung nach Fristablauf)*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/323/#beschluesse>, abgerufen am: 15.04.2021.
17. GKV-Spitzenverband 2020. *Preisbildung für parenterale Lösungen: Anlage 3 der Hilstaxe*. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/AM\\_20200301\\_Gesamtversion\\_Anlage\\_3\\_idF\\_der\\_10.Ergaenzungsvereinbarung.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/AM_20200301_Gesamtversion_Anlage_3_idF_der_10.Ergaenzungsvereinbarung.pdf), abgerufen am: 15.04.2021.
18. Grépin R. und Pages G. 2010. *Molecular mechanisms of resistance to tumour anti-angiogenic strategies*. Journal of Oncology 2010 (Article ID 835680), S. 1–8.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2018. *Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2134/2017-10-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Cabozantinib-D-317.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2134/2017-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Cabozantinib-D-317.pdf), abgerufen am: 15.04.2021.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. *Lenvatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4367/2021-01-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Lenvatinib\\_D-620.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4367/2021-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lenvatinib_D-620.pdf), abgerufen am: 15.04.2021.
21. Kudelin N., Bolukbas S., Eberlein M. et al. 2013. *Metastasectomy with standardized lymph node dissection for metastatic renal cell carcinoma: an 11-year single-center experience*. The Annals of Thoracic Surgery 96 (1), S. 265-70: discussion 270-1.
22. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, DKG, DKH (LLP Onkologie) 2020. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: Langversion 2.0 - August 2020*. AWMF-Registernummer 043/017-OL. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version\\_2/LL\\_Nierenzellkarzinom\\_Langversion\\_2.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_2/LL_Nierenzellkarzinom_Langversion_2.0.pdf), abgerufen am: 15.04.2021.
23. Motzer R. J. 2015a. *Lenvatinib/everolimus improves survival better than everolimus alone in metastatic renal cell cancer*. Clinical Advances in Hematology & Oncology 13 (8), S. 512–513.
24. Motzer R. J., Hutson T. E., Glen H. et al. 2015b. *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.
25. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020. *Kidney Cancer: Version 2.2020*. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Verfügbar unter: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#site](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site), abgerufen am: 15.04.2021.
26. Neumann E., Stenzl A. und Bedke J. 2015. *Metastasiertes Nierenzellkarzinom - Zytoreduktive Nephrektomie und Metastasenresektion*. RCC-Symposium. Hämatologie und Onkologie 2015 (5), S. 80–83.
27. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) 2019. *Krebs in Deutschland für 2015/2016: 12. Ausgabe*. Verfügbar unter:

[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile), abgerufen am: 15.04.2021.

28. 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.
29. 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.
30. Stjepanovic N. und Capdevila J. 2014. *Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: specific role of lenvatinib*. *Biologics: Targets and Therapy* 8 (N.A.), S. 129–139.
31. Tumorregister München (TRM) 2020. 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: 15.04.2021.

## 5.2 Stellungnahme der Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	22.04.2021
Stellungnahme zu	Lenvatinib (Kispalyx®), Nierenzellkarzinom
Stellungnahme von	(IQWiG-Berichte – Nr. 1089, Dossierbewertung A20-122, Version 1.0, 30.03.2021)

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lenvatinib (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<sup>1</sup>.</p> <p>Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens, erfolgte am 01.04.2021 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).<sup>2</sup></p> <p>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA (BMS) hat den Wirkstoff Nivolumab in der Indikation des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie bei Erwachsenen in Verkehr gebracht und die frühe Nutzenbewertung durchlaufen.</p> <p>Mit Nivolumab (Opdivo®) vertreibt BMS eine relevante Therapieoption, welche im vorliegenden Verfahren als Option der zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) bestimmt wurde 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 (Kispplx®) in der oben genannten Indikation teil.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dossierbewertung aus Gründen der Transparenz wünschenswert gewesen.</p> <p><b>Generelle Anmerkungen:</b></p> <p>BMS kann die Einschätzung durch das IQWiG nicht klar nachvollziehen, da eine umfassende Kommentierung der Inhalte des Dossiers aus Sicht vom BMS fehlen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung/Position BMS:</b></p> <p>Seit Mai 2020 veröffentlicht das IQWiG seine Nutzenbewertungen gemäß § 35a SGB V ohne auf den Abschnitt „<i>Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</i>“ Bezug zu nehmen. BMS sieht diesen Abschnitt als wesentlich insbesondere auch für Stellungnahmen zur Dossierbewertung an. Die ausschlaggebenden Merkmale der Dossierbewertung konnten durch die Kommentare des IQWiGs zur Akzeptanz der Endpunkte und den dargestellten Daten transparent entnommen werden. Die Nachvollziehbarkeit sowie die Transparenz der Nutzenbewertung bei laufenden, aber auch zukünftigen Verfahren geht durch Verzicht auf diesen integralen Bestandteil der Nutzenbewertung verloren.</p> <p>Wir möchten gerne anregen, dass das IQWiG den Abschnitt „<i>Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</i>“ wieder regelhaft in seine Nutzenbewertung mitaufnehmen sollte. Dadurch würde es vereinfacht, relevante Aspekte auch in zukünftigen Nutzenbewertungen zu berücksichtigen.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

### **Literaturverzeichnis**

<sup>1</sup> European Medicines Agency (EMA) (2016): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Kisplyx. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisplyx-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisplyx-epar-product-information_de.pdf), abgerufen am: 16.04.2021.

<sup>2</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Lenvatinib (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4367/2021-01-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Lenvatinib\\_D-620.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4367/2021-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lenvatinib_D-620.pdf), abgerufen am 16.04.2021.

<sup>3</sup> Eisai GmbH (2021): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4 C Lenvatinib (Kisplyx®) 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. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4366/2020-12-16\\_Modul4A\\_Lenvatinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4366/2020-12-16_Modul4A_Lenvatinib.pdf), abgerufen am 16.04.2021.

### 5.3 Stellungnahme der DGHO, DGU

Datum	22. April 2021
Stellungnahme zu	Lenvatinib (Kispalyx®)
Stellungnahme von	DGHO, DGU

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
<p>Die Nutzenbewertung von Lenvatinib (Kispplx®) wird nach Ablauf der im ersten Verfahren gesetzten Frist durchgeführt. Kispplx® ist indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung. Lenvatinib wurde bereits beim medullären Schilddrüsenkarzinom unter dem Handelsnamen Lenvima® bewertet. Lenvima® ist zwischenzeitlich auch zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms zugelassen worden. 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 identischen Bewertungsvorschlägen. 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="163 927 1355 1203"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <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>Nivolumab oder Cabozantini b</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>	Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	nach Vortherapie mit einer gegen VEGF gerichteten Therapie	Nivolumab oder Cabozantini b	nicht belegt	-	nicht belegt	-	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
Subpopulationen		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG													
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit													
nach Vortherapie mit einer gegen VEGF gerichteten Therapie	Nivolumab oder Cabozantini b	nicht belegt	-	nicht belegt	-													

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Daten im jetzt vorgelegten Dossier zur Wirksamkeit von Lenvatinib / Everolimus bei Patient*innen mit fortgeschrittenem, metastasiertem Nierenzellkarzinom entsprechen denen der ersten Bewertung. Neu ist der indirekte adjustierte Vergleich mit Cabozantinib.</li> <li>• Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Cabozantinib oder Nivolumab ist nachvollziehbar, berücksichtigt aber nicht den inzwischen flächendeckenden Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Erstlinientherapie. Für diese vorbehandelten Patient*innen ist Nivolumab in der Zweitlinientherapie nicht geeignet.</li> <li>• Basis der frühen Nutzenbewertung ist die dreiarmlige Phase 1b/2-Studie 208 mit insgesamt 153 Patient*innen.</li> <li>• Lenvatinib/Everolimus führte in der Zweitlinientherapie gegenüber Everolimus zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Da Daten zur Postprogressionstherapie fehlen, sind die vorliegenden Auswertungen bei der kleinen Patientenzahl nur eingeschränkt bewertbar.</li> <li>• Lenvatinib/Everolimus führte gegenüber Everolimus zur deutlichen Steigerung der Remissionsraten und zur statistisch signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit.</li> <li>• Die Rate schwerer therapieassoziierter Nebenwirkungen ist unter Lenvatinib/Everolimus hoch.</li> <li>• Eine größere Nachfolgestudie zur Wertigkeit einer niedrigeren Dosierung von Lenvatinib (14 statt 18 mg) bestätigte die Wirksamkeit von Lenvatinib/Everolimus, zeigte aber keine Senkung der Nebenwirkungsrate.</li> </ul> <p>Lenvatinib/Everolimus bleibt eine Option in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom. Ein Unterscheid gegenüber der ZVT ist nicht nachweisbar.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Nierenzellkarzinom gehört zu den häufigeren malignen Tumoren des Erwachsenen. In Europa sind Männer mit einer Inzidenz von ca.26/100.000 deutlich häufiger als Frauen mit einer Inzidenz von ca.</p>	<p>Die weiteren einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>12/100.000 betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern zwischen 65 und 70 Jahren, bei Frauen über 70 Jahre. In den letzten Jahren werden Nierenzellkarzinome zunehmend häufig inzidentell im Rahmen abdomineller Diagnostik aus anderer Indikation mittels Sonographie oder Schnittbildverfahren entdeckt. Die altersstandardisierten Inzidenz- und Mortalitätsraten sinken in den letzten Jahren leicht.</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Die Konzepte zur medikamentösen Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten haben sich in den letzten 2 Jahren grundlegend geändert. Es stehen derzeit unterschiedliche Kombinations- und Monotherapien zur Verfügung. In der Versorgung wird die große Mehrzahl der Patient*innen jetzt mit einer Kombination aus einem Multikinase-Inhibitor und einem Immuncheckpoint-Inhibitor, oder einer Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren behandelt [1, 2]</p> <p>Durch die Änderung der Erstlinientherapie wird sich auch die Zweitlinientherapie ändern. Allerdings liegen nach einer Erstlinientherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren und deren Kombination mit einem TKI oder einem anderen Immuncheckpoint-Inhibitor derzeit keine Evidenz-basierten Daten für die weitere Therapiesequenz vor. Wir gehen derzeit davon aus, dass auch eine Zweitlinientherapie bei Patient*innen mit fortgeschrittenem und metastasiertem Nierenzellkarzinom zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit führen kann. Die bisherigen Ergebnisse lassen sich folgendermaßen zusammenfassen, siehe auch <a href="#">Tabelle 2</a>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nivolumab führte bei Patient*innen, die primär mit einem TKI behandelt wurden, gegenüber Everolimus zur Steigerung der Remissionsrate und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,73; Median 6,1 Monate), nicht zur Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens. Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 wurde durch die Immuntherapie gesenkt [3, 4].</li> <li>- Cabozantinib führte ebenfalls bei Patient*innen, die primär mit einem TKI behandelt wurden, gegenüber Everolimus zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien</li> </ul>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>Überlebens (HR 0,521; Median 3,5 Monate) und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,667; Median 4,9 Monate). Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 ist höher [5].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lenvatinib + Everolimus führte in einer kleinen Studie bei Patient*innen, die primär mit einem TKI behandelt wurden, gegenüber Everolimus zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Median 7,2 Monate) und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,51; Median 10,1 Monate). Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 ist höher. Daten einer Folgestudie mit niedrigerer Lenvatinib-Dosierung stehen aus [6, 7].</li> </ul> <p>Abhängig von Therapieziel, Komorbidität und Nebenwirkungen vorhergehender Therapien können auch andere TKI und der mTOR-Inhibitor Everolimus eingesetzt werden.</p> <p><b>Tabelle 2: Zweitlinientherapie bei Patient*innen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom</b></p>							
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, 5]  Independent review  Studie 205	nach antiangiogenetischer Therapie	Everolimus	Everolimus + Lenvatinib	101	0 vs 35,3	5,6 vs 12,8  0,45  p = 0,0029	15,4 vs 25,5  0,51  p = 0,0533
Choueiri, 2016	nach antiangiogenetischer Therapie	Everolimus	Cabozantinib	658	3 vs 17	3,9 vs 7,4	16,5 vs 21,4

Stellungnehmer: DGHO, DGU

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
[6] METEOR	genetischer Therapie				p < 0,0001	0,51 p < 0,0001	0,66 p = 0,00026		
Eisai Inc. [7] Studie 218	nach antiangio- genetischer Therapie	Everolimus + Lenvatinib 18 mg	Everolimus + Lenvatinib 14 mg	343	35 vs 32 n. s.	14,7 vs 11,1 n. s.	n.e. vs 27,0 n. s.		
<p><sup>1</sup> N - Anzahl Patient*innen; <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;</p> <p>Lenvatinib ist ein Multikinase-Inhibitor und hemmt die VEGFR1-, VEGFR2- und VEGFR3-Kinasen. Lenvatinib ist zugelassen beim fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom 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, beim hepatozellulären Karzinom in einer Dosierung von 8 oder 12 mg/Tag in Abhängigkeit vom Körpergewicht.</p>									

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGU

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 Patient*innen war im ersten Verfahren vom G-BA der mTOR-Inhibitor Everolimus als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt worden. Das bildete schon 2016 nicht mehr alle Aspekte der Differenzialtherapie ab. Aus der damaligen Stellungnahme der Fachgesellschaften für eine „Therapie nach Wahl des Arztes“ wurden jetzt diese Optionen für die ZVT festgelegt (in alphabetischer Reihenfolge):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cabozantinib</li> <li>- Nivolumab</li> </ul>	<p><u>Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nivolumab oder Cabozantinib</li> </ul>
	<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 Patient*innen 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 [6], dann ergänzend</p>	<p>Bei der Studie 205 handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase 1b/2-Studie. Für die Nutzenbewertung wurde der Phase 2-Teil der Studie 205 herangezogen. In diesem wurden die insgesamt 153 Patienten auf 3 Studienarme (Lenvatinib + Everolimus (51), Lenvatinib (52) oder Everolimus (50)) randomisiert. Relevant für den vorliegenden adjustierten indirekten Vergleich sind dabei die beiden Studienarme Lenvatinib + Everolimus sowie Everolimus.</p> <p>Eingeschlossen wurden Erwachsene mit inoperablem fortgeschrittenem oder metastasiertem, vorwiegend klarzelligem, Nierenzellkarzinom, wobei die Erkrankung</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

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>mit den Daten einer unabhängigen Bewertung des Ansprechens [7]. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben.</p> <p>Ergänzend liegen inzwischen Daten von E7080-G000-218 vor, einer randomisierten Phase-2-Studie zum Vergleich mit einer niedrigeren Lenvatinib-Dosierung [8].</p> <p>Daten randomisierter Studien zum Vergleich von Lenvatinib versus Cabozantinib oder Nivolumab liegen nicht vor.</p> <p>Letzter Datenschnitt ist der 31. Juli 2015.</p> <p>Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer die Auswertung eines indirekten, adjustierten Vergleichs zu Cabozantinib mit Daten aus der Studie METEOR vor [5]. Brückenkomparator ist Everolimus.</p>	<p>innerhalb von 9 Monaten nach der vorangegangenen Behandlung fortgeschritten sein sollte und eine Krankheitsprogression nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung der inoperablen fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung vorgelegen hat.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie 205 war das progressionsfreie Überleben (PFS), patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse (UEs). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie 205 nicht erhoben.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wird vom pharmazeutischen Unternehmer der 3. Datenschnitt vom 31.07.2015 vorgelegt, der bereits für die Erstbewertung maßgeblich war.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde ein adjustierter indirekter Vergleich der Studien 205 (Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus) und METEOR (Cabozantinib vs. Everolimus) nach Bucher über den Brückenkomparator Everolimus vorgelegt.</p>
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patient*innen mit metastasiertem Nierenzellkarzinom. Sie wurde zu drei verschiedenen Zeitpunkten statistisch ausgewertet. Die mediane Gesamtüberlebenszeit lag für die Kombination Lenvatinib + Everolimus bei <b>25,5</b> Monaten, für Everolimus als Einzeltherapie bei <b>15,4</b> Monaten. Der p-Wert liegt bei 0,051</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Lenvatinib + Everolimus und Cabozantinib. Ein Zusatznutzen von Lenvatinib + Everolimus in der Kategorie Mortalität ist somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

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 Switching (Crossover) wird im Dossier nicht erwähnt. Daten zur Postprogressionstherapie fehlen. Die Postprogressionstherapie kann einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben.	
	<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).</p> <p>Die Rate partieller und kompletter Remissionen ist unter Lenvatinib/Everolimus viel höher (35 % im Independent Review) als unter Everolimus. Im Everolimus-Arm erreichte kein Patient eine Remission.</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) war sowohl in der Studie 205, als auch in der Studie METEOR primärer Endpunkt. In beiden Studien wurde das PFS als Zeit zwischen Randomisierung und dem radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung oder dem Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert.</p> <p>Im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib.</p> <p>Das PFS ist ein kombinierter Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in beiden Studien jeweils über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte in beiden Studien nicht symptombezogen, sondern ausschließlich anhand bildgebender Verfahren.</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>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

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. 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>	<p>Sowohl in der Studie 205 als auch in der Studie METEOR wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.</p>
	<p><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten häufiger im Lenvatinib/Everolimus-Arm (71%) 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><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen aus dem adjustierten indirekten Vergleich lediglich für den Endpunkt schwere UE und SUE Ergebnisse vor. Auf Basis dieser zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und Cabozantinib.</p>
	<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 und für die Gesamtüberlebenszeit die Daten des indirekten, adjustierten Vergleichs mit Cabozantinib. Daten zu anderen Endpunkten werden nicht akzeptiert.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

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>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Lenvatinib ist ein weiterer Multikinase-Inhibitor ab der Zweitlinientherapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom. Lenvatinib + Everolimus führte in einer kleinen Studie bei Patient*innen, die primär mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) behandelt wurden, gegenüber Everolimus zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,45; Median 7,2 Monate). Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 ist hoch.</p> <p>Die Erwartung, dass eine niedrigere Dosierung von Lenvatinib zu einer Senkung der Nebenwirkungsrate ohne Beeinträchtigung der Wirksamkeit führt, hat sich in der nachfolgenden Studie 218 nicht bestätigt [7]. In der Studie 218 wurden Lenvatinib-Dosierungen von 18 vs 14 mg verglichen, die Dosierung von Everolimus war mit 5 mg in beiden Armen gleich. Die Studie 218 war eine randomisierte Phase-2-Studie. Sie schloss 343 Patient*innen ein, war damit substantiell größer als die Zulassungsstudie. Die Ergebnisse der Studie 218 bestätigen die Daten der Zulassungsstudie 205. Das progressionsfreie Überleben lag bei 11,1 Monaten, die mediane Überlebenszeit im 14mg-Arm bei 27,0 Monaten. Allerdings waren die Raten schwerer Nebenwirkungen in den beiden Armen gleich hoch.</p> <p>Die Schwächen der Zulassungsstudien werden in dieser Neubewertung nicht behoben. Diese sind vor allem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kleines Patientenkollektiv</li> <li>- fehlende Daten zu Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome</li> </ul>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGU

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>- fehlende Daten zur Postprogressionstherapie.</p> <p>Die Frage zum Vergleich der Wirksamkeit von Lenvatinib / Everolimus versus Cabozantinib oder Nivolumab wird in dieser Form nicht beantwortet werden, muss es auch nicht. Neue Studien müssen die Sequenz der Zweit- und Drittlinietherapie nach dem neuen Standard der Erstlinientherapie mit Kombinationen von Immuncheckpoint-Inhibitoren untersuchen.</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/ll/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
4. Motzer RJ, Escudier B, George S et al.: Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3. Cancer 126:4156-4167, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.33033>
5. 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
6. 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
7. 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
8. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03173560>

#### 5.4 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V

Datum	22.4.2021
Stellungnahme zu	Lenvatinib (Kisplyx)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. April 2021 eine IQWiG-Nutzenbewertung zu Lenvatinib (Kisplyx) von Eisai GmbH veröffentlicht.</p> <p>Lenvatinib ist zugelassen in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung.</p> <p>In der ersten Nutzenbewertung im Jahr 2017 sah der G-BA einen Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen im Vergleich zu Everolimus.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die erneute Bewertung legt der G-BA Nivolumab oder Cabozantinib fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Nutzenbewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die Bewertung erfolgte auf der Grundlage eines adjustierten indirekten Vergleichs, bei dem das IQWiG weder positive noch negative Effekte feststellt. Ein Zusatznutzen wird vom Hersteller nicht beansprucht.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Methodisches Vorgehen der IQWiG-Nutzenbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</b></p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unternehmers“ verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien und zu berücksichtigten Endpunkten.</p> <p>Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Die damit jedoch verbundenen Probleme wurden seitens des vfa stets in den Stellungnahmen zu den zurückliegenden Verfahren ausführlich beschrieben. Insb. nach einem halben Jahr der nun geltenden Vorgehensweise erscheint ein Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeu-tischen Unternehmers“ vorliegen, als nicht mehr vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahme-verfahrens sicherstellen. Mit dem Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent.</p> <p>Im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens muss das IQWiG die volle Funktionalität sei-ner Bewertungsprozesse gewährleisten und zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehren.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literatur:

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Lenvatinib (D-620)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 10. Mai 2021  
von 11:12 Uhr bis 11:44 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH**:

Herr Dr. Steinert  
Herr Eheberg  
Herr Dr. Schwenke  
Herr Mehlig

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

Frau Popfinger  
Frau Autengruber

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Bergmann  
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:12 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Zunächst einmal Entschuldigung, wir haben zwölf Minuten Verspätung, aber die vorherige Anhörung hat etwas länger gedauert. Vor diesem Hintergrund bitte ich um Verständnis. Wir haben keine Kaffeepause gemacht, sondern sind lückenlos in die nächste Anhörung übergegangen. Wir beschäftigen uns heute im Rahmen der frühen Nutzenbewertung mit Lenvatinib, auch ein altbekannter Wirkstoff, bei dem es jetzt um das Anwendungsgebiet Nierenzellkarzinom als Neubewertung nach Befristung geht. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. März 2021, zu der Stellung genommen haben zum einen Eisai GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, die DGHO und die DGU, Bristol Myers Squibb und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wieder die Anwesenheit kontrollieren, weil wir ein Wortprotokoll führen. Für Eisai müssten anwesend sein Herr Dr. Steinert, Herr Eheberg, Herr Dr. Schwenke und Herr Mehlig, für die DGHO Herr Professor Wörmann und Herr Professor Bergmann – den sehe ich nicht, dann machen wir ein Fragezeichen –, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Grimm, für Bristol Myers Squibb Frau Popfinger und Frau Autengruber und Herr Dr. Rasch für den vfa. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen und die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte herauszuarbeiten, und danach würden wir in die Frage- und Antwort-Runde gehen. Herr Grimm hat wieder ein wunderbares Hintergrundbild; den wähne ich in südländischen Gefilden. Passt ein bisschen zum Wetter heute. Bitte schön, wer macht das für den pU? – Herr Mehlig, bitte.

**Herr Mehlig (Eisai):** Ich werde eine kurze Einleitung geben, würde vorher aber gerne meine Kollegen vorstellen. Herr Dr. Gunnar Steinert ist Senior Medical Manager der Geschäftseinheit Onkologie und leitet bei uns den Bereich Medical Affairs, und Herrn Dr. Carsten Schwenke in dieser Runde vorzustellen, ist vielleicht nicht nötig; ich mache es trotzdem. Er berät uns bei all unseren Nutzenbewertungsverfahren zu methodischen und biometrischen Fragestellungen. Herr Dirk Eheberg ist Director im HTA-Bereich bei IQVIA und war sehr stark an der Erstellung des Dossiers sowie der Stellungnahme beteiligt. Mein Name ist Tilmann Mehlig, ich bin Market-Access-Manager bei Eisai.

Sehr geehrte Damen und Herren! Herr Professor Hecken hat es schon gesagt, es geht heute um das Anwendungsgebiet für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden gegen VEGF gerichteten Behandlung. Ich möchte für unsere anschließende Diskussion zunächst die Veränderung der Therapielandschaft in den letzten Jahren beschreiben, dann auf die Bedeutung der Kombination von Lenvatinib mit Everolimus in der Zweitlinienbehandlung eingehen und schließlich die Ergebnisse aus den Nutzenbewertungsanalysen, insbesondere aus dem indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cabozantinib zur Ableitung des Zusatznutzens zusammenfassen.

Die Behandlung des Nierenzellkarzinoms hat sich in den letzten fünf Jahren grundlegend geändert. Es wurde eine Fülle von zielgerichtet wirksamen Substanzen für die unterschiedlichen molekularen Angriffspunkte zugelassen und in den Behandlungsalgorithmus aufgenommen. Tyrosinkinaseinhibitoren, zu denen auch Lenvatinib zählt, mTOR-Inhibitoren wie das Everolimus, Anti-VEGF-Antikörper und Checkpointinhibitoren sowie Kombinationstherapien verschiedener zielgerichteter Wirkstoffe haben das Therapiespektrum nachhaltig erweitert. Sie erlauben eine differenzierte evidenzbasierte hochwirksame Erstlinien- und die für die Kombination von Lenvatinib

und Everolimus relevante Zweitlinientherapie. Dieser dynamische Fortschritt im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms, der in den letzten fünf Jahren zur Einführung einer ganzen Reihe kurz aufeinanderfolgender neuer Therapien und Kombinationen geführt hat, ist ohne jeden Zweifel bemerkenswert und hochehrfreulich. Dieser Fortschritt nutzt den Patienten und bereichert die Vielfalt der den behandelnden Ärzten zur Verfügung stehenden Therapieoptionen. Entsprechend erfolgten rasch Aktualisierungen der S3-Therapieleitlinien, die die Veränderungen der Standardtherapien der Erst- und Zweitlinien nun abbilden. Diese Veränderungen sind allesamt zu begrüßen. Sie bringen allerdings auch schwierige Herausforderungen für die klinische Entwicklung von Medikamenten mit sich, auf die ich gleich noch eingehen möchte.

Seit der Zulassung im August 2016 hat sich die Kombination aus Lenvatinib und Everolimus als wertvolle Option in der Behandlung von Nierenzellkarzinompatienten nach einer vorhergehenden gegen VEGF gerichteten Behandlung etabliert. Lenvatinib und Everolimus greifen an unterschiedlichen Stellen eines entscheidenden Signalweges an und wirken so der Entwicklung von Resistenzmechanismen entgegen. In den aktuellen S3-Therapieleitlinien wird die Kombination als evidenzbasierte Empfehlung mit Empfehlungsgrad B, einem Level auf Evidenz von 1- und starkem Konsens aufgeführt. Ich darf zitieren: „Nach Versagen eines alleinigen VEGF oder VEGF-ähnlichen Inhibitors sollte die Kombination aus Lenvatinib und Everolimus eingesetzt werden.“ Im ersten Nutzenbewertungsverfahren wurde für die Kombination von Lenvatinib und Everolimus gegenüber der seinerzeit gültigen Standard- und zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus eine nachhaltige, vormals nie erreichte große deutliche Überlebenszeitverlängerung von über zehn Monaten im zweiten und dritten OS-Datenschnitt bei einem Hazard Ratio von  $< 0,6$  zu allen drei vorgelegten Datenschnitten gezeigt. Das Verträglichkeitsprofil wurde im Nutzendossier insgesamt als vorhersehbar und beherrschbar charakterisiert.

In seinen Ausführungen zur Befristung der Geltungsdauer des ersten Beschlusses zur Kombination von Lenvatinib und Everolimus hatte der G-BA bereits festgestellt – ich zitiere –: „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.“ Was zukünftig an die Stelle von Everolimus rücken würde, war jedoch unklar. Zwar war zur Beschlussfassung zu Nivolumab im Oktober 2016 ebenfalls sowie zu Cabozantinib im April 2018 nach wie vor Everolimus die vom G-BA bestimmte zVT, aber die prophezeite Abnahme des Stellenwertes von Everolimus bewahrheitete sich. Stattdessen wurden nun für das Verfahren, zu dem wir heute die Anhörung haben, Mitte letzten Jahres Cabozantinib oder Nivolumab als zVT bestimmt, im Einklang mit den aktuellen deutschen S3-Leitlinien.

Lassen Sie mich bitte den Gedanken von eben wieder aufgreifen und auf die Herausforderungen für die klinische Entwicklung von Medikamenten eingehen, die sich aus den dynamischen Entwicklungen der Therapien und den Veränderungen der Standards in der Erst- und Zweitlinie ergeben. Die Planung und Durchführung großer vergleichender kontrollierter Studien nimmt mehrere Jahre in Anspruch. In dynamischen Anwendungsgebieten wie dem Nierenzellkarzinom entsprechen die in der Studie berücksichtigten und zu Studienbeginn gültigen Standardtherapien zunehmend häufiger nicht mehr den aktuellen Standardempfehlungen, wenn die Studien abgeschlossen und in die Nutzenbewertungsverfahren eingebracht werden können. Therapien, die zu Studienbeginn noch nicht zugelassen sind, können nicht als Kontrolltherapie berücksichtigt werden; sehr wohl aber zu Studienende bereits der neue Standard sein, gegen den vergleichende Daten gefordert werden. Diese hohe Unsicherheit ist systemimmanent für die Medikamentenentwicklung.

Ein Weg zum Umgang mit dieser Situation sind indirekte Vergleiche gegen die vom G-BA bestimmte zVT. Diesen Weg sind wir in der heute zur Anhörung stehenden erneuten Nutzenbewertung zur Kombination von Lenvatinib und Everolimus als Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms gegangen und haben einen adjustierten indirekten Vergleich gemäß Bucher gegenüber Cabozantinib vorgelegt. Dabei wurden unsere Zulassungsstudie 205 und die METEOR-Studie für Cabozantinib herangezogen. Beide Studien sind randomisierte kontrollierte offene Studien mit parallelen Behandlungsarmen. Der Brückenkomparator war Everolimus, das in beiden Studien den Kontrollarm bildete. Es ist wichtig, anzumerken, dass Eisai anders als das IQWiG in der Dossierbewertung für die Verträglichkeitsendpunkte der Studie 205 und der METEOR-Studie das Verzerrungspotenzial insgesamt als niedrig einstuft und damit Aussagen aus dem indirekten Vergleich abgeleitet werden können. Sowohl in der Studie 205 als auch der METEOR-Studie erfolgte die Datenerhebung standardisiert, und alle Analysen waren prospektiv im statistischen Analyseplan definiert. Auch lagen keine sonstigen Aspekte einer möglichen Verzerrung vor.

Insgesamt zeigten sich hinsichtlich der Endpunkte OS und PFS keine statistisch signifikanten Unterschiede für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib. Auch in den Analysen der Verträglichkeitsendpunkte einschließlich der Einzel-UE ließen sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Cabozantinib feststellen. Das Verträglichkeitsprofil von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus ist insgesamt vorhersehbar, beherrschbar sowie mit dem von Cabozantinib grundsätzlich vergleichbar. Ergänzende Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten ebenso wie Lebensqualitätsdaten an 343 Patienten aus der Studie 218 zu unterschiedlichen Dosierungen von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus wurden im Abschnitt „Weitere Untersuchungen“ im Nutzendossier ausführlich präsentiert, aber im IQWiG-Bericht nicht erwähnt. Sie bestätigten insgesamt das bereits durch die Studie 205 an einer begrenzten Patientenzahl charakterisierte Verträglichkeitsprofil.

In der Gesamtschau ergibt sich auf Basis klinischer Evidenz kein von der zVT Cabozantinib verschiedener Nutzen für erwachsene Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden gegen VEGF gerichteten Behandlung, die mit Lenvatinib in Kombination mit Everolimus behandelt werden.

Ich darf ein kurzes Fazit ziehen: Der dynamische und hocheffiziente Fortschritt im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nützt den Patienten und bereichert die Therapievelfalt für Ärzte. Um den darauf folgenden Aktualisierungen der S3-Therapieleitlinien und den resultierenden Veränderungen der Standardtherapie in der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen zu können, sind neben direktvergleichenden Daten auch indirekte Vergleiche zu der vom G-BA bestimmten zVT ein geeigneter Weg, Ableitungen zum Zusatznutzen zu treffen.

Wir bitten den G-BA, den indirekten Vergleich wie von uns aktuell für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib vorgelegt, vollumfänglich in seiner Beschlussfassung zu berücksichtigen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Mehlig, für diese Einführung. – Bevor wir zum indirekten Vergleich und dessen Verwertbarkeit kommen, habe ich eine Frage an Herrn Professor Grimm und an Herrn Professor Wörmann: Wie sehen Sie – es ist mehrfach schon gesagt worden – angesichts der dynamischen Entwicklung im Anwendungsgebiet den Stellenwert von Lenvatinib und Everolimus in der Zweitlinie? Wir haben in den letzten Jahren dramatische Entwicklungen in der Erstlinientherapie des Nierenzellkarzinoms gesehen. Wie würden Sie die hier zur Bewertung anstehende Kombination ebenso in der Zweitlinie verorten? Ist das eine relevante Therapieoption,

oder gibt es mit Blick auf die Veränderung der Erstlinie und die anderen Möglichkeiten in der Zweitlinie vielleicht eine Beurteilung, die jenseits dessen, was hier vorgetragen worden ist, sagen lässt, es tritt zunehmend in den Hintergrund. – Vielleicht fangen wir mit Herrn Grimm an. – Herr Professor Grimm.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Herr Wörmann hatte sich zu Wort gemeldet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ach so. Entschuldigung.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ist alles gut.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich wollte jetzt nur vom Urologen zum Allgemeinen kommen.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Wir haben jetzt in der Erstlinie entweder zwei Checkpointinhibitoren, das wären Nivo/Ipi. Da ändert sich in der Zweitlinie, glaube ich, für Lenvatinib erst mal nichts, was bisher eher unsere Drittlinientherapie gewesen ist. Bei den anderen Kombinationen, wo ein Angiogenese-Hemmstoff plus ein PD-1/PD-L1-Immuncheckpointinhibitor gegeben wird – wir reden hier von Axitinib/Avelumab, Axitinib/ Pembrolizumab und Cabo/Nivo –, spielt das Lenvatinib/Everolimus aus meiner Sicht nach den Axitinib-Kombinationen eher nicht so eine große Rolle, weil da, glaube ich, die meisten dann das Cabozantinib favorisieren, einfach aufgrund der Datenlage, die da ist, wobei die auch nicht nach den Kombinationstherapien erhoben wurde, aber nach Cabo/Nivo könnte das Lenvatinib aus meiner Sicht für den einen oder anderen von der dritten in die zweite Linie vorrücken.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Allgemeine Sicht: Die korrekte Antwort ist, glaube ich: Wir haben keine Ahnung; zumindest dahin gehend, dass wir wirklich keine Daten haben. Die Daten, auch in dieser Studie, Auswertung 2015/2016, beruhen alle auf Patienten, die anders erstlinientherapiert worden sind, und das ist genau das, was Herr Grimm sagt: Wir haben keine Studiendaten, die sagen, wie Lenvatinib/Everolimus nach einer Immuncheckpointkombination alleine oder auch einer mit TKIs, wie das richtig funktioniert. Der Punkt ist allerdings – und das sehen wir schon sehr deutlich, und das sieht man auch im allgemeinen, nicht nur im urologischen Setting – es gibt leider die Patienten, die unter der Erstlinientherapie, gerade wenn sie aggressive Verlaufsformen haben, nicht ansprechen oder nicht genug ansprechen oder rezidivieren. Das heißt, wir werden auch in den nächsten Jahren sehr potente Zweitlinien- und Drittlinientherapien brauchen.

Dann ist die Frage, was man denen gibt, und das ist genau das, was Herr Grimm sagt: Von der Pathophysiologie her würde man nicht dasselbe noch mal geben, auch weil diese TKIs nicht für alle gut verträglich sind. Dasselbe wieder zu geben, fällt vielen schwer. Sicher ist es einfacher, nach Immuncheckpointkombination jetzt auf ein TKI, also einen Tyrosinkinaseinhibitor, zu wechseln. Dafür brauchen wir das. Insofern glaube ich: Die Daten der Studie sind relevant, weil sie zeigen, es ist wirksam. Es ist trotzdem – wenn ich das so leise sagen darf – keine perfekte Studie, es ist eine relativ kleine Studie. Es sind 100 Patienten drin, 50 in jedem Arm. Da sind die Daten zu Cabozantinib deutlich stärker. Trotzdem: Wir brauchen Arzneimittel, die pathophysiologisch anders wirken als das, was der Patient beim ersten Mal bekommen hat. Da passt es weiter hinein. Deshalb haben wir das grundsätzlich weiter in unserem Algorithmus. Aber quantifizieren können wir den Nutzen in der heutigen Situation nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Fragen der Bänke, der Patientenvertretung, von wem auch immer? – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Guten Tag! Sie haben schon angesprochen, wie jetzt der Therapiealgorithmus in der Firstline und in der Secondline davon abhängig aussieht, wenn auch Sequenzstudien fehlen, die das datenbasiert machen würden. Vielen Dank. Sie haben in der Stellungnahme explizit darauf abgehoben – das wurde eben gesagt –, dass in der Firstline, wie ich es verstanden habe, in der Regel doch Checkpointinhibitoren gegeben werden. Welchen Stellenwert hat jetzt Nivolumab in der Praxis, in der Secondline? Sie sind eben auf Cabozantinib eingegangen, auf die hier bewertete Kombination Lenvatinib und Everolimus, aber, ehrlich gesagt, nicht auf Nivolumab. Das ist meine erste Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Grimm, bitte.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Wenn in der Erstlinie ein Checkpointinhibitor gegeben wird, dann hat das Nivolumab erst einmal keinen Stellenwert mehr in der zweiten Linie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Frau Müller. Das ist eben schon ausgeführt worden. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. Aber ich wollte es einfach noch mal explizit haben. Das ist das, was in der Praxis ist und sich geändert hat durch die Firstline. Das ist die eine Frage.

Die andere Frage geht an den pU. Sie hatten eben darauf hingewiesen, dass Sie gerne bei dem adjustierten indirekten Vergleich die Safety bewertet hätten. Das IQWiG hat das wegen Unsicherheiten nicht gemacht. Das wollte ich noch mal ansprechen, also zwei Punkte dazu. Das eine: Es sind beides offene Studien, sowohl die Studie 205 als auch die METEOR-Studie, wie Sie das bezüglich der Safety sehen. Ein indirekter Vergleich ist aber eine zusätzliche Unsicherheit.

Dann eine Frage, die vielleicht ein bisschen mehr direkt an Sie geht: Der G-BA-Beschluss wurde befristet, um Aussagen zur Morbidität, Lebensqualität sowie sichere Aussagen zu den Nebenwirkungen zu erlauben. Das war die Formulierung. Hintergrund ist die doch relativ kleine Studiengröße; das sieht man hier im Vergleich vor allem zur METEOR-Studie sehr deutlich. Wie sehen Sie vor diesem Hintergrund die Sinnhaftigkeit, einen indirekten Vergleich mit ausreichender Sicherheit bezüglich der Safety-Daten vorzunehmen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. Wer macht das für den pU? – Herr Schwenke, bitte schön.

**Herr Dr. Schwenke (Eisai):** Vielleicht kann ich den ersten Punkt übernehmen und dann wegen der Befristung weitergeben. – Vielleicht erst mal zu den offenen Studien und der Diskrepanz zwischen unserer und der IQWiG-Bewertung: Wir sehen das in der Tat gerade für die unerwünschten Ereignisse so: Diese werden standardisiert in den RCTs erhoben. Das heißt, da gibt es wenig Subjektivität. Das ist anders als bei den Patient-reported outcomes oder bei den patientenberichteten Endpunkten, wo explizit die Subjektivität abgefragt wird, ist es bei den unerwünschten Ereignissen so, auch seitdem wir die CTCAE-Graduierung haben, dass es einen standardisierten Katalog gibt, wie man diese unerwünschten Ereignisse bewerten soll, also Schweregrad und die Schwerwiegenheit sind vordefiniert.

Das heißt, hier sehen wir weniger Unsicherheit, als es das IQWiG tut, und sehen deshalb, dass, auch wenn es eine offene Studie ist, die unerwünschten Ereignisse trotzdem adäquat bewertbar sind, auch in einem indirekten Vergleich. Natürlich haben wir hier die Einschränkung, dass wir auf jeder Seite nur eine Studie haben. Das ist so, das können wir nicht ändern, auch dass auf der einen Seite eine relativ kleine Studie bei Lenvatinib plus Everolimus da ist. Was zusätzlich im Dossier dargestellt ist – Herr

Mehlig hat es kurz angedeutet –, ist die Studie 218, die zwar keine vergleichenden Daten zu Everolimus oder zu Cabozantinib hat, wo man aber sehr gut das Sicherheitsprofil sehen kann. Diese Studie hat über 300 Patienten, sodass wir hier eine ganz gute Übersicht über das Sicherheitsprofil haben, und dieses Sicherheitsprofil ist wirklich gut mit dem vergleichbar, das wir in der 205-Studie gesehen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwenke. – Jetzt Herr Eheberg vom pharmazeutischen Unternehmer.

**Herr Eheberg (Eisai):** Ich will zusätzlich den Punkt bekräftigen, dass wir gerade bei den unerwünschten Ereignissen und der Sicherheit den Fokus auf die Grad 3- und schwerwiegenden Ereignisse legen, die, einmal abgesehen davon, dass sie standardisiert erfasst werden, wie schon richtig ausgeführt worden ist, von ihrem Schweregrad her durchaus so sind, dass wir davon ausgehen, dass diese auch quasi bei Kenntnis des Studienarms korrekt erfasst werden und entsprechend verwertbar sind und in den Vergleiche eingeführt werden können.

Die zusätzliche Studie 218 – das wurde gerade ausgeführt – haben wir nicht in den indirekten Vergleichen hineinnehmen können. Sie ist nicht vergleichend, aber sie bietet für die für uns relevante Fragestellung, wie sicher die Ergebnisse der 205 sind, genau diese zusätzliche Größe und diese zusätzlichen Patienten, um zu sehen, ja, wir sehen dieselben Signale. Wir sehen jetzt auch nicht vergleichend quantifizierbar, aber quantifizierbare Ergebnisse, die in einer ähnlichen Range liegen – die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, und wir bekommen auch Informationen zu der Lebensqualität, die nicht massiv abgenommen, sondern ein relativ stabiles Bild gegeben hat, weshalb wir sie nicht in den Vergleich hineingenommen haben und dementsprechend auch nicht mehr sagen können als den Vergleich, den wir angeboten haben. Da gibt es einfach keine weiteren Punkte, die wir adressieren können. Aber wir können an der Stelle schon sagen, dass das, was wir in den Vergleich hineingenommen haben, durchaus geeignet war, in diesen Vergleich hineingenommen zu werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Eheberg. – Jetzt ergänzend für den pharmazeutischen Unternehmer Herr Dr. Steinert. Bitte schön.

**Herr Dr. Steinert (Eisai):** Ich möchte noch einen Punkt aufgreifen, und zwar wurde vorhin die veränderte Behandlungsrealität beim Nierenzellkarzinom, vor allem in der Erstlinie mit dem Einzug der Immuncheckpointinhibitoren angesprochen. Es ist nicht korrekt, dass keine Daten vorhergehender Immuncheckpointbehandlung und Progression vorliegen, und zwar genau in der Studie, die schon angesprochen wurde, in der 218. Die Studie war stratifiziert, sogar nach vorgehender PD-1-Behandlung ja oder nein. Es liegen Post-hoc-Analysen vor. Ungefähr 40 Patienten waren für die 14 und 18 mg, wo auch die Wirksamkeit und Safety untersucht wird. Es ist zwar nur eine Post-hoc-Analyse, aber die Daten liegen vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Steinert. – Frau Müller, ist die Frage beantwortet?

**Frau Dr. Müller:** Im Prinzip ja. Ich wollte nur darauf hinweisen, die 218-er ist keine vergleichende Studie, nur wegen der Datenbasis. Vielleicht noch eine kleine Anmerkung: Therapieabbruch wegen UE zumindest ist nichts, was formal standardisiert ist wie die Frage, was ein schwerwiegendes und was ein schwereres UE ist. Es ist eine Kategorie, die wir eigentlich immer sehen wollen. Das nur als kleine Anmerkung dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Herr Vervölgyi vom IQWiG, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Danke, Herr Hecken. – Ich wollte auch etwas zu dem Punkt der UE sagen. Natürlich sind die standardisiert erhoben. Wir haben aber wie in allen anderen onkologischen Studien zusätzlich das Problem, dass nur bis zum Progress erhoben wird oder 30 Tage darüber hinaus und wir hier wieder unterschiedliche Beobachtungsdauern haben, informative Zensierung und das Verzerrungspotenzial deshalb hoch ist. Also, es geht nicht darum, ob die UE nicht standardisiert erhoben worden sind, das hat keiner infrage gestellt, auch nicht, dass das offene Studiendesign bei den schweren Endpunkten nicht das große Problem ist, sondern hier kommen noch andere Aspekte dazu, warum das Verzerrungspotenzial hoch ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Möchte der pU das kommentieren? Herr Schwenke, Sie haben sich bewegt. Jawohl, Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Eisai):** Nur ganz kurz dazu: Ja, informative Zensierung tritt eben genau auf, wenn nach Progression nicht weiter erhoben wird. Das sehen wir auch so. Das ist aber in beiden Studien so, und wir sehen auch die Follow-up-Zeiten in der Everolimusgruppe als sehr gleich, sodass wir denken, dass schon etwas abgeleitet werden kann, insbesondere, dass wir hier für Lenvatinib mit Everolimus ein Safetyprofil sehen, das nicht verschieden ist von Cabozantinib, sodass wir insgesamt keine Unterschiede zwischen den beiden Produkten sehen.

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

**Herr Mehlig (Eisai):** Ganz kurz, vielleicht ist es ein Missverständnis, Frau Dr. Müller: Die UE, die zum Therapieabbruch führen, sind berichtet worden. Das war drin, es waren nicht nur die schweren und schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse, sondern auch die unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, dann Herr Vervölgyi. – Bitte schön, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Das ist ein Missverständnis. Ich habe nur gesagt, dass die nicht standardisiert sind. Da sagt der Patient, ich breche ab wegen UE, und da ist natürlich die Kenntnis der Therapie. Das war der Punkt. Mir ist schon klar, dass die erfasst wurden.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Eine kurze Replik auf das, was Herr Schwenke eben gesagt hat: In beiden Studien haben wir das gleiche Problem. Nur muss man sich fragen, ob sich das hohe Verzerrungspotenzial in beiden Studien herauskürzt und wir am Ende dann gar keins mehr haben. Das würde ich, glaube ich, hinterfragen. Dafür müsste man eindeutig die Richtung der Verzerrung kennen, und ich glaube, soweit sollte man nicht gehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Gibt es dazu Kommentierungen, Anmerkungen, Repliken? – Keine. Weitere Fragen bitte. – Keiner. – Dann ist das so. Dann würde ich Herrn Mehlig oder wem auch immer die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte darzustellen, dann könnten wir diese Anhörung an dieser Stelle schon beenden, wenn es keine weiteren Fragen mehr gibt. – Herr Mehlig, bitte.

**Herr Mehlig (Eisai):** Vielen Dank. – Wir bedanken uns für die sachliche Diskussion, wenn sie auch wirklich sehr kurz war und hoffen, dass wir die wenigen Fragen, die aufgekomen sind, hinreichend

beantworten konnten. Wir bitten den G-BA, den vorgelegten indirekten Vergleich gegenüber Cabozantinib vollumfänglich zu berücksichtigen und darauf seine Beschlussfassung zu stützen. – Vielen Dank für die Anhörung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Mehlig. Herzlichen Dank an alle, die uns Rede und Antwort gestanden haben, insbesondere an Herrn Grimm und Herrn Wörmann als externe Sachverständige. Wir werden das, was jetzt besprochen worden ist, selbstverständlich noch zu wägen haben. Die entscheidende Frage ist, was mit dem indirekten Vergleich ist. Vor diesem Hintergrund war es sicher wertvoll, was hier besprochen worden ist. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche denjenigen, die uns verlassen, einen schönen Resttag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:44 Uhr

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

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

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

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-  
medizinischen Fachgesellschaften und der  
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2020-B-091 Lenvatinib**

Stand: Juni 2020

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

### Lenvatinib

[in Kombination mit Everolimus zur Behandlung des fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung]

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

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</p>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<p>nicht angezeigt</p>
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGBV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cabozantinib (2017-10-15 D-317) – fortgeschrittenes RCC nach anti-VEGF Therapie</li> <li>- Cabozantinib (2016-11-01 D-263) – fortgeschrittenes RCC nach anti-VEGF Therapie</li> <li>- Lenvatinib (2016-10-01 D-257) - mit Everolimus, fortgeschrittenes RCC nach anti-VEGF Therapie</li> <li>- Nivolumab (2016-05-01 D-230) - fortgeschrittenes RCC nach Vortherapie</li> </ul>
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p>Siehe systematische Literaturrecherche</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lenvatinib L01XE17 Kisplyx®	Zugelassenes Anwendungsgebiet: 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.
Cabozantinib L01XE26 CABOMETYXTM	CABOMETYX ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor).
Sunitinib L01XE04 Sutent®	Metastasierte Nierenzellkarzinome (mRCC) SUTENT wird bei Erwachsenen zur Behandlung fortgeschrittener/ metastasierter Nierenzellkarzinome (mRCC) eingesetzt.
Nivolumab L01XC17 Opdivo®	Nierenzellkarzinom (RCC) OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.
Axitinib Inlyta®	Inlyta ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell cancer, RCC) bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin.
Everolimus L01XE10 Afinitor®	Afinitor ist zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom indiziert, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt.
Aldesleukin L03AC01 Proleukin® S	Zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms.
Interferon alfa-2a L03AB04 Roferon®-A	Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet: [...] – Fortgeschrittenes Nierenzell-Karzinom

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

**Vorgang: 2020-B-091 (Lenvatinib)**

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 25. Mai 2020

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse .....	5
3.2 Cochrane Reviews .....	7
3.3 Systematische Reviews.....	11
3.4 Leitlinien.....	18
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	33
Referenzen .....	35

## Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse events
amRCC	advanced or metastatic RCC
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
ccRCC	Clear cell RCC
DC	dendritic cell
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
HRQoL	health-related quality of life
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
mRCC	Metastatic RCC
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Metaanalysis
OR	Odds Ratio
ORR	objective response rate
OS	Overall survival
PFS	Progression-free survival
pRCC	Papillary RCC
QoL	Quality of life
RCC	Renal Cell Carcinoma
RR	Relatives Risiko
SC	Best supportive care
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TKI	Tyrosinkinsaseinhibitor
TRIP	Turn Research into Practice Database
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

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

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Nierenzellkarzinom* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 29.10.2019 durchgeführt, die Folgerecherche am 29./30.04.2020. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 1596 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 14 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse

---

#### **G-BA, 2018 [3].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 5. April 2018 (Neubewertung nach Fristablauf) – Cabozantinib

#### **Anwendungsgebiet**

CABOMETYX™ ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor).

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Nivolumab oder Everolimus

#### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

---

#### **G-BA, 2017 [4].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2017 – Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom)

#### **Anwendungsgebiet**

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.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Nivolumab oder Everolimus

#### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

---

#### **G-BA, 2017 [6].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. September 2017 – Axitinib (Ablauf der Befristung)

### **Anwendungsgebiet**

Inlyta ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell cancer, RCC) bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin.

a) Nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib:

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Nivolumab oder Everolimus

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin:

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Sorafenib

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

---

### **G-BA, 2016 [5].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Oktober 2016 – Nivolumab

### **Anwendungsgebiet**

OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Everolimus

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

---

### **G-BA, 2018 [2].**

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use), letzte Änderung in Kraft getreten am 19.01.2019. Teil B - Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) NICHT ordnungsfähig sind:

Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinom

## 3.2 Cochrane Reviews

---

### Unverzagt S et al., 2017 [14].

Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma

*Gleiche Methodik und Ergebnisse zur Zweitlinientherapie mit Nivolumab zeigen auch*

- *Peinemann F et al., 2019. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review [12] und*
- *Iacovelli, R et al., 2018. Immunotherapy versus standard of care in metastatic renal cell carcinoma. A systematic review and meta-analysis [8]*

### Fragestellung

To assess the effects of immunotherapies either alone or in combination with standard targeted therapies for the treatment of metastatic renal cell carcinoma and their efficacy to maximize patient benefit.

### Methodik

#### Population:

- Participants diagnosed with all types of histologically confirmed mRCC including stage IV (T4 any N M0, any T any N M1)

#### Intervention:

- at least one experimental immunotherapeutic agent:
  - ILs alone or combined with other immunotherapy or targeted therapies.
  - IFN-  $\alpha$  alone or combined with other immunotherapy or targeted therapies.
  - Vaccine treatment (dendritic cell (DC)-mediated, Bacillus Calmette-Guérin (BCG) with tumour antigen, tumour-associated peptides) alone or in combination with other immunotherapy or targeted therapies.
  - Adoptive T-cell therapies.
  - Targeted immunotherapy (checkpoint inhibitors) either alone or in combination with other immunotherapy or targeted therapies.
  - Other immunotherapies identified from the searches.

#### Komparator:

- current standard therapy in the form of:
  - targeted therapies in first-, second- or third-line therapies;
  - immunotherapies and targeted therapies (IFN- $\alpha$  plus bevacizumab) in first-line therapy

#### analysierte Vergleiche:

- 1. IFN- $\alpha$  alone versus standard targeted therapy in first-line therapy of mRCC.
- 2. IFN- $\alpha$  combined with targeted therapies versus standard targeted therapy in first-line therapy of mRCC.
- 3. IFN- $\alpha$  alone versus IFN- $\alpha$  plus bevacizumab in first-line therapy of mRCC.

- 4. IFN-  $\alpha$  plus bevacizumab versus standard targeted therapies in first-line therapy of mRCC.\*
- 5. Vaccine treatment versus standard therapies in first-line therapy of mRCC.
- 6. Targeted immunotherapies versus standard targeted therapy in previously treated patients with mRCC.

*Hinweis: In der vorliegenden Synopse wird aufgrund des vorliegenden AWG nur Vergleich 6 dargestellt.*

#### Endpunkte:

- Primary outcomes
  - 1. Overall survival (OS) including one-year mortality.
  - 2. Quality of life (QoL).
  - 3. Adverse events (AEs) (grade 3 or greater).
- Secondary outcomes
  - 1. Progression-free survival (PFS) (progression may have been measured using clinical or radiological indices).
  - 2. Tumour remission (both partial and complete remission).

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Suche in Cochrane Library, Medline, Embase, ClinicalTrials.gov, etc bis Oktober/November 2016

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's 'Risk of bias' assessment tool

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs/quasi-RCTs, davon 1 für Zweitlinientherapie

#### Charakteristika der Population (Comparison 6. Targeted immunotherapy alone versus targeted standard therapy in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma):

- We included one study (Motzer 2015a). This study was conducted worldwide as a parallel-group, international, multicentre RCT. A total of 821 participants with advanced or metastatic RCC with a clear-cell component and a median age of 62 years were included and 75% of them were male. Nearly all participants had a KPS of 70 or more and prior nephrectomy. All participants had prior systemic treatment for mRCC with sunitinib, pazopanib or axitinib. A total of 410 participants were treated with nivolumab and 411 with everolimus. Two additional studies assessed the dose-response relationship, activity and safety of this targeted immunotherapy in phase I and phase II RCTs (Choueiri 2014; Motzer 2015c).

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): Subjective outcomes	Blinding of participants and personnel (performance bias): Objective outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): Subjective outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): Objective outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): (OS and PFS)	Incomplete outcome data (attrition bias): (safety)	Incomplete outcome data (attrition bias): (tumour remission)	Incomplete outcome data (attrition bias): (QoL)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Amato 2010	?	?	+	+	+	+	+	+	+	?	-	-
Escudier 2007	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	-
Hudes 2007	?	?	-	+	-	+	+	+	-	-	+	+
Motzer 2007	+	?	-	+	+	+	+	+	-	+	+	-
Motzer 2015a	+	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	-
Negrier 2011	+	+	-	+	+	+	+	+	+	?	-	-
Rini 2010	+	?	-	+	-	+	+	+	?	?	+	-
Rini 2015	?	+	-	+	+	+	+	+	+	?	+	+

## Studienergebnisse:

### Summary of findings 6. Targeted immunotherapy alone versus standard targeted therapies in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma

Targeted immunotherapy alone versus standard targeted therapies in previously treated patients with mRCC						
<b>Patient population:</b> previously treated patients with mRCC						
<b>Setting:</b> phase III, International, multicentre, open-label						
<b>Intervention:</b> targeted Immunotherapy (nivolumab) alone						
<b>Comparison:</b> standard targeted therapies (everolimus)						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk					
	Risk with standard targeted therapies	Risk difference with targeted immunotherapy alone (95% CI)				
<b>1-year mortality</b> Follow-up: > 14 months	341 per 1000	102 fewer per 1000 (from 44 fewer to 150 fewer)	<b>RR 0.70</b> (0.56 to 0.87)	821 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ <b>Moderate</b> <sup>1</sup>	-
<b>Quality of life: Clinically relevant improvement in FKS1-DRS</b> Follow-up: 1 to 104 weeks	367 per 1000	187 more per 1000 (from 103 more to 287 more)	<b>RR 1.51</b> (1.28 to 1.78)	704 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ <b>Moderate</b> <sup>2</sup>	-
<b>Quality of life: clinically relevant improvement in EQ-5D VAS</b> Follow-up: 1 to 104 weeks	391 per 1000	145 more per 1000 (from 63 more to 238 more)	<b>RR 1.37</b> (1.16-1.61)	703 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ <b>Moderate</b> <sup>2</sup>	-
<b>Adverse events (grade ≥ 3)</b>	365 per 1000	179 fewer per 1000 (from 128 fewer to 219 fewer)	<b>RR 0.51</b> (0.40 to 0.65)	803 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ <b>Moderate</b> <sup>2</sup>	-

\*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).  
**CI:** confidence interval; **EQ-5D VAS:** EuroQol 5-Dimension Visual Analogue Scale; **FKS1-DRS:** FACT-Kidney Symptom Index Disease Related Symptoms; **mRCC:** metastatic renal cell carcinoma; **RR:** risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence  
**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.  
**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.  
**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.  
**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

<sup>1</sup> Downgraded for performance bias due to cross-over.

<sup>2</sup> Downgraded for performance and detection bias.

## Anmerkung/Fazit der Autoren

New immunotherapy - targeted immunotherapy (immune checkpoint inhibitors)

Immune checkpoint inhibitors exploit new understanding of the molecular mechanisms of interaction between tumour cells and host immune cells such as antigen-presenting cells and immune effector cells (Postow 2015). Nivolumab is the first of these therapies to be validated for mRCC, specifically the clear-cell histological subtype, and the first therapy to demonstrate improved OS (HR 0.73, 95% CI 0.60 to 0.89) as part of the second-line treatment for patients in this group (Motzer 2015a). Poor- and intermediate-risk patients treated with nivolumab experienced the greatest OS benefit compared with patients of favourable risk. Nivolumab reduced mortality by 27% (95% CI -43% to -7%) compared to everolimus, a previously validated second-line standard of care. The incidence of AEs grade 3 or 4 was lower with nivolumab (RR 0.51, 95% CI 0.40 to 0.65), but the types of AEs observed were also different. In particular, nivolumab may result in severe autoimmune illness such as pneumonitis or colitis that can be rapidly progressive and potentially fatal if not quickly recognized and treated (Weber 2015). No treatment-related deaths occurred in the large pivotal study of 821 participants (Motzer 2015a).

Patients treated with nivolumab experienced an improvement in their health-related QoL in this unblinded study and had significantly lower symptom burden throughout treatment compared to patients receiving everolimus.

Second-line nivolumab is currently the only new agent demonstrated to improve OS in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). In addition, nivolumab may have a role as third-line therapy, since 28% of participants had received two prior antiangiogenic agents and subset analyses could neither confirm nor exclude a survival benefit to this group (Motzer 2015a). At the time of interim analysis, no participant or tumour factors such as risk score or absence of programmed death (PD)-1 staining of tumour cells have been able to identify people unable to benefit from nivolumab.

It seems reasonable to conclude that we are entering a third era of systemic therapy for mRCC, that of targeted immune therapy with changing management guidelines for mRCC (e.g. Powles 2016).

#### *Kommentar zum Review*

Informationen zur Erstlinientherapie wurden nicht extrahiert

### **3.3 Systematische Reviews**

---

#### **Karner C et al., 2019 [9].**

Targeted therapies for previously treated advanced or metastatic renal cell carcinoma: systematic review and network meta-analysis

#### **Fragestellung**

To compare the safety and clinical effectiveness of targeted treatments for amRCC previously treated with VEGF-targeted therapy.

#### **Methodik**

##### Population:

- Adults (18+years) with a diagnosis of amRCC who had received previous treatment with a VEGF-targeted treatment.

##### Intervention:

- axitinib, cabozantinib, everolimus, lenvatinib with everolimus, nivolumab and sorafenib

##### Komparator:

- any of the listed interventions with each other, placebo or best supportive care (BSC)

##### Endpunkte:

- Primary outcomes: OS and PFS.
- Secondary outcomes: objective response rate (ORR), adverse events of grade 3 and above (as defined by the Common Terminology Criteria for Adverse Events) and health-related quality of life (HRQoL).

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Electronic searches for the original project were run in January 2016 (for RCTs; MEDLINE, EMBASE and CENTRAL) and June 2016 (observational studies; MEDLINE and EMBASE) and subsequently extended to cover a new intervention (lenvatinib with everolimus) and updated to January 2018.

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool for RCTs
- Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions (ROBINS-I) for comparative observational studies

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 studies, five RCTs (one double-blind and four open label) and seven observational studies (retrospective cohort studies).

#### Charakteristika der Population:

- All studies recruited adults with amRCC who had received at least one prior VEGF-targeted treatment. In eight of the included studies, people had only received one prior VEGF-targeted treatment; the remaining five studies allowed one or more prior treatments. Populations were predominantly male and Caucasian, and mean age was generally between 55 and 65 years. Where reported, most people had stage 3 or stage 4 clear-cell RCC and the majority had baseline ECOG performance status of 0 or 1. Baseline characteristics were generally well balanced between treatment groups within trials, with the exception of HOPE 205, in which there were some imbalances in baseline characteristics, which may favour lenvatinib with everolimus over everolimus.

#### Qualität der Studien:

- The five RCTs were of good methodological quality; all are at low risk of bias for random sequence generation and allocation concealment. RECORD-128 was the only blinded study so there is a risk of performance bias in the others. Despite appropriate randomisation in HOPE 205, which is a small phase II trial, there were some imbalances in the baseline characteristics of the people in the trial, which may indicate a better prognosis for the lenvatinib with everolimus group compared with everolimus alone. In addition, alpha was set to 0.15, compared with the usual 0.05, and HOPE 205 is therefore of a higher risk of a false-positive result and possibly of over-estimating the effect size.
- The observational studies included in the OS and PFS sensitivity analyses are at a higher risk of bias than the RCTs. Overall ROBINS-I ratings were at best moderate, for OS, and serious risk of bias for PFS. One study was at critical risk of bias for both PFS and OS, which was excluded from the sensitivity analyses.

#### Studienergebnisse:

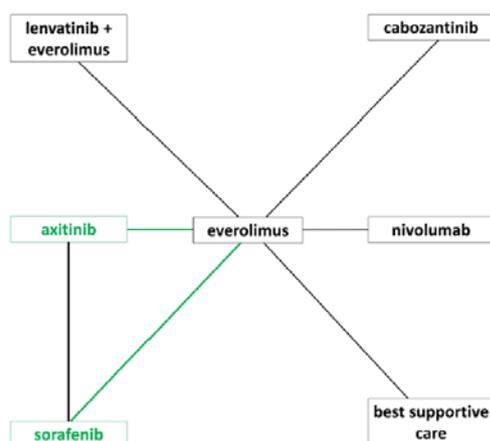
- Overall Survival:
  - Lenvatinib with everolimus, cabozantinib and nivolumab all showed statistically significant benefits over the baseline treatment, everolimus, in the primary OS analysis (table 2).

- Lenvatinib with everolimus had the highest probability (61%) of being the most effective treatment out of those compared in the primary analysis.
- These results were mirrored in the sensitivity analysis including observational studies. The sensitivity analysis also suggests everolimus may be more effective than axitinib, sorafenib and BSC for overall survival. However, there is evidence of inconsistency between the direct and indirect evidence for axitinib, sorafenib and everolimus, which indicates that there is heterogeneity between the studies and highlights the uncertainty around the true estimates of the relative effect of these treatments.

**Table 2** Results of the network meta-analyses for the primary outcomes (OS and PFS) and grade 3 or grade 4 adverse events

	Primary NMA of RCTs	Sensitivity NMA of RCTs and observational studies	
Overall survival	Probability most effective (%)	HR versus everolimus (95% credible interval)	
Lenvatinib+everolimus	61	<b>0.61 (0.36 to 0.96)</b>	<b>0.61 (0.36 to 0.96)</b>
Cabozantinib	28	<b>0.66 (0.53 to 0.82)</b>	<b>0.66 (0.53 to 0.83)</b>
Nivolumab	10	<b>0.74 (0.57 to 0.93)</b>	<b>0.74 (0.57 to 0.93)</b>
Axitinib	–	–	1.14 (0.95 to 1.37)
Sorafenib	–	–	1.38 (1.12 to 1.68)
BSC	2	1.90 (0.61 to 4.53)	1.90 (0.60 to 4.56)
Progression-free survival	Probability most effective (%)	HR versus everolimus (95% credible interval)	
Lenvatinib+everolimus	67	<b>0.47 (0.26 to 0.77)</b>	<b>0.47 (0.26 to 0.77)</b>
Cabozantinib	34	<b>0.51 (0.41 to 0.63)</b>	<b>0.51 (0.41 to 0.63)</b>
Axitinib	–	–	0.84 (0.70 to 1.00)
Sorafenib	–	–	1.17 (0.95 to 1.43)
BSC	0	<b>3.06 (2.31 to 3.97)</b>	<b>3.06 (2.31 to 3.97)</b>
Grade 3 or four adverse events	Probability least harmful (%)	OR versus everolimus (95% credible interval)	
Lenvatinib+everolimus	0	<b>2.67 (1.05 to 5.68)</b>	–
Cabozantinib	0	<b>1.66 (1.18 to 2.27)</b>	–
Nivolumab	100	0.40 (0.29 to 0.55)	–

SC, best supportive care; NMA, network meta-analysis; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RCT, randomised controlled trial. Numbers in bold are statistically significant.



**Figure 2** Network diagram. Direct comparisons made by RCTs are shown by black lines, and the additional connections possible by incorporating comparative observational studies are shown with green lines; axitinib and sorafenib did not connect to the other treatments using only RCT evidence.

- Adverse effects
  - In terms of safety, nivolumab had the highest probability of being least harmful, that is, the rate of grade 3 or grade 4 adverse events (AEs) was significantly lower with nivolumab

(18.7%) than with everolimus (36.5%), whereas treatment with either cabozantinib or lenvatinib with everolimus resulted in significantly higher rates of grade 3 or grade 4 AEs than everolimus (METEOR: cabozantinib 71.0%, everolimus 59.9%; HOPE 205: lenvatinib +everolimus 71%, everolimus 50%). Rates of grade 3 or grade 4 AEs were not reported for axitinib or BSC in AXIS and RECORD-1.

- Health-related quality of life
  - Treatments could not be compared using NMA for HRQoL as different measures and tools were used for assessments. HRQoL scores were similar between axitinib and sorafenib in AXIS and results favoured nivolumab over everolimus in CheckMate 025. Results in RECORD-1 favoured BSC over everolimus, although this effect was only apparent if models were used to account for data not missing at random. METEOR results were similar for everolimus and cabozantinib. HRQoL was not measured in HOPE 205.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

This systematic review and network meta-analysis suggests that lenvatinib with everolimus, cabozantinib and nivolumab all prolong PFS and are likely to increase OS compared with everolimus for people with amRCC previously treated with VEGF-targeted therapy. The results suggest lenvatinib with everolimus is likely to be the most effective treatment, followed by cabozantinib and then nivolumab, but there is considerable uncertainty around how they compare to each other and how much better they are than the earlier generation of targeted treatments, axitinib and sorafenib. Nivolumab may be associated with fewer grade 3 or grade 4 AEs than treatment with both lenvatinib with everolimus and cabozantinib.

All treatments considered in this review appear to delay disease progression and prolong survival more than providing BSC, and results for ORR support the primary OS and PFS analyses. Due to differences in reporting and HRQoL tools used, it was not possible to perform NMAs on HRQoL.

The robustness of the evidence in this review is limited by several factors:

1. PFS for nivolumab compared with the other treatments could not be estimated in this review because the proportional hazards assumption didn't hold for this outcome in the one trial including nivolumab.
2. Relevant RCT data for axitinib and sorafenib were limited to a subgroup analysis conducted in one study that did not connect to the network of other RCTs. Axitinib and sorafenib could only be compared with the other treatment options by including observational studies, which were generally at a serious risk of different kinds of bias.
3. The trial assessing the efficacy of lenvatinib with everolimus is a small phase II trial, with an alpha set to 0.15 and therefore a higher than usual risk of false-positive results and overestimation of the treatment effect. In this trial there were also some differences in baseline characteristics likely to lead to an over-estimation of the treatment effect of lenvatinib and everolimus compared with everolimus, which introduces uncertainty around the true treatment effect.
4. Although the baseline characteristics were well balanced within most of the trials, there were some differences in performance status and number of prior VEGF-targeted treatments between the trials. There were also differences in trial design with some trials being double-blind or open label. Outcome assessment was not always done by an independent review committee. However, in the nivolumab trial, CheckMate 025, progression was only assessed by non-blinded

trial investigator. There were too few studies to explore the effects of these differences between studies, which is a limitation and increases the uncertainty of the results.

5. The number of studies identified prevented meaningful subgroup analyses to explore potentially important prognostic factors that varied across the included studies. For example, while the review was limited to populations who had received prior VEGF therapy, there was variation in eligibility and baseline criteria regarding the type of VEGF treatment received and number of prior lines.

---

**Porta C et al., 2019 [13].**

Second-line cabozantinib versus nivolumab in advanced renal cell carcinoma: Systematic review and indirect treatment comparison

**Fragestellung**

Nivolumab and cabozantinib, two new treatment options for previously-treated advanced/metastatic renal cell carcinoma (aRCC), have recently been approved. In this study, we assessed whether fractional polynomial distributions more closely fit the underlying study data and used this method to compare the cabozantinib and nivolumab progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) data.

**Methodik**

Population:

- Patients with previously treated advanced or metastatic RCC

Intervention:

- cabozantinib or nivolumab

Komparator:

- Any, including placebo and best supportive care (BSC).
- Radiotherapy, surgery and other non-pharmaceutical treatments are excluded

Endpunkte:

- PFS, OS

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Central Registry of Controlled Trials (CENTRAL) were searched on 12 June 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 studies (METEOR (NCT01865747) and CheckMate025 (NCT01668784))

Charakteristika der Population:

Characteristic	Checkmate025	METEOR
----------------	--------------	--------

<b>Number of patients n</b>	821	658
Median age (min – max range) - - years	62 (18, 88)	62 (31, 86)
Male	619 (75)	494 (75.1)
Female	202 (25)	163 (24.8)
<b>MSKCC risk group -- number (%)</b>		
Favorable	293 (36)	300 (45.6)
Intermediate	404 (49)	274 (41.6)
Poor	124 (15)	84 (12.8)
<b>Previous cancer therapy for metastatic renal-cell carcinoma -- number (%)</b>		
Sunitinib	488 (59)	415 (63.1)
Pazopanib	250 (30)	280 (42.6)
Axitinib	101 (12)	107 (16.3)
Sorafenib	na	52 (7.9)
<b>Previous antiangiogenic regimens for treatment of advanced renal-cell carcinoma -- number (%)</b>		
1	591 (72)	464 (70.5)
2	230 (28)	194 (29.5)*

Note: \* In METEOR study this number includes 2 or more than 2 regimens of previous treatments. Abbreviations: na: not applicable; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Data are presented as number (%) unless otherwise specified.

### Qualität der Studien:

Study acronym or NCT number	Was randomisation carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors?	Were the care providers, participants and outcome assessors blind to treatment allocation?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
METEOR; NCT01865747	●	●	●	●	●	●	●
CheckMate 025; NCT01668784	●	●	●	●	●	●	●

### Studienergebnisse:

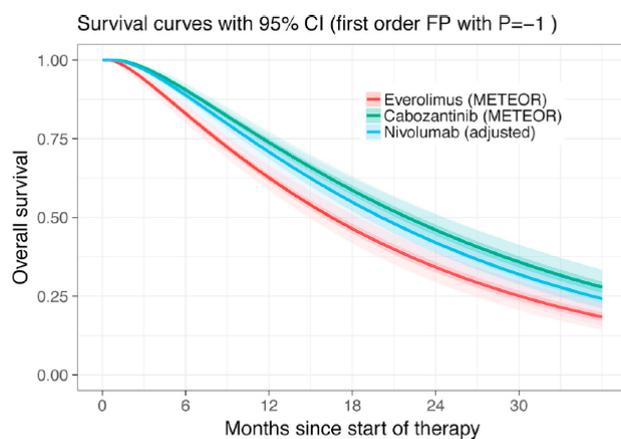
Table 1

Reported PFS and OS results from METEOR and CheckMate025 studies: median (months) and HRs.

	METEOR, final RCT results (Choueiri et al., 2016) and October 2, 2016 data cut (NICE, 2018)			CheckMate025, pivotal trial publication (Motzer et al., 2015)			ITC result (current study)
	Cabo, median (months) [95% CI]	Evero, median (months) [95% CI]	HR [95% CI] p-value	Nivo, median (months) [95% CI]	Evero, median (months) [95% CI]	HR [95% CI] p-value	Cabo vs. Nivo, HR [95% confidence interval] p-value
PFS	7.4 [6.6–9.1]	3.9 [3.7–5.1]	0.51 [0.41–0.62]; P < 0.0001	4.6 [3.7–5.4]	4.4 [3.7–5.5]	0.88 [0.75–1.03]; P = 0.11	HR 0.58 [0.34–0.98] p = 0.04
OS	21.4 [18.6–23.5]	17.1 [14.9–18.9]	0.70 [0.58–0.85]; P < 0.0002	25.0 [21.8–n.e.]	19.6 [17.6–23.1]	0.73 [98.5% 0.57–0.93]; P = 0.002	HR 0.96 [0.57–1.62] p = 0.437

Abbreviations: Cabo – cabozantinib; Evero – everolimus; HR – hazard ratio; CI – Confidence Interval; Nivo – nivolumab; ITC – indirect treatment comparison; PFS – progression-free survival; OS – overall survival; n.e. – not estimable.

- Overall survival:
  - The higher proportion of patients surviving at a given time point with cabozantinib over nivolumab was not statistically significant (HR 0.96, 95% CIs 0.57–1.62). OS results were consistent across all the different statistical models tested.



○ Figure 3. Fitted results for OS data, with  $P1 = -1$ .

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Our analysis was based on high quality primary studies, with a low risk of bias. While the inclusion criteria in the two retained trials were similar, the included populations differed in several ways. The METEOR study contained a higher percentage of patients with favorable prognosis (45.6% in METEOR vs. 36% in Checkmate 025;  $p=0.0006$ ; Chisquared test). Both studies included patients who failed prior VEGFR therapy, although in CheckMate025 patients with one or two previous treatments were included whereas METEOR did not limit the maximum number of prior therapies.

While the everolimus control curves in both studies had similar slopes (see supplementary eFigures 3 and 4), and our methodology can account for differences between trials by using the respective control group from each trial for the comparison, it is still possible that the observed differences in study populations could affect our results due to a possible violation of the assumption of similarity. Since we did not have access to individual-level data for both trials, we could not account for these differences in the statistical analysis. Ultimately, a randomized direct comparison trial of cabozantinib and nivolumab would be able to provide an answer that would be free of such possible bias.

OS is improved over everolimus with both cabozantinib and nivolumab, complicating the decision making for clinicians and patients in circumstances when both new treatments are available. In this systematic literature review and ITC, we found that OS is similar between cabozantinib and nivolumab.

Our analysis is limited by the sparse network of two studies for both PFS and OS. Evidence for cabozantinib and nivolumab was based on two studies. Indirect evidence was derived from the common comparator everolimus, for which the dose and frequency was similar in both trials, suggesting that it was reasonable to assume transitivity.

## 3.4 Leitlinien

---

### **AWMF, 2017 [10].**

*Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)*

*Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG)*

*Deutschen Krebshilfe (DKH)*

*Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)*

*Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)*

Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms; S3-Leitlinie, Langversion 1.2

### **Fragestellung**

Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms

Schlüsselfragen zur systemischen Therapie in der metastasierten Situation

- Welche Substanzen stehen in der first-line für die Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms zur Verfügung? Wie sind die Unterschiede in dieser Gruppe hinsichtlich des Überlebens und des Nebenwirkungsprofils?
- Welche Substanzen stehen in der second-line zu Verfügung? Wie sind die Unterschiede in dieser Gruppe hinsichtlich des Überlebens und des Nebenwirkungsprofils?
- Gibt es bereits empfohlene Sequenzen?
- Gibt es Kombinationstherapien, die empfohlen werden können?
- Sequenztherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms
- Kombinationstherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium, Patientenbeteiligung.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche nach Quelleitlinien im August 2012
- Systematische Literaturrecherchen: Direkte Vergleiche systemischer Therapien wurden durch das Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie der Donau-Universität Krems durchgeführt; Literaturstellen wurden ausgewählt und mittels GRADE-Methodik bewertet.
  - Initial bis 01/2013

- o erste Aktualisierungsrecherche: 01/2014
- o Aktualisierungsrecherchen für das Amendment 2016: 01/07/2016

## LoE

- Verwendung nach Scottish Intercollegiate Guidelines Network (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

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

## Empfehlungen

### Zweitlinientherapie

7.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Nach Versagen einer VEGF-basierten Therapie soll die Folgetherapie aus Nivolumab oder Cabozantinib bestehen. Eine spezifische Sequenz der Substanzen kann nicht empfohlen werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur: [320, 321]	
	Starker Konsens	

7.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Nach Versagen von Nivolumab oder Cabozantinib kann auf die jeweils andere Substanz gewechselt werden.	
Level of Evidence <b>4</b>	Literatur: [320, 321]	
	Starker Konsens	

7.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Nach Versagen eines VEGF Inhibitors kann die Kombination aus Lenvatinib + Everolimus zur Zweitlinienbehandlung eingesetzt werden.	
<b>1-</b>	Literatur: [322]	
	Starker Konsens	

7.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad <b>0</b>	In der Zweitlinientherapie nach Sunitinib oder Zytokinen kann Axitinib verwendet werden.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [323]	
	Starker Konsens	

7.11.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Nach Versagen von mindestens einem VEGF-Inhibitor kann Everolimus eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [326]	
	Starker Konsens	

7.12.	Evidenzbasierte Empfehlung	2015
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Nach Versagen eines mTOR-Inhibitors kann die Folgetherapie mittels eines Tyrosinkinaseinhibitors (TKI) erfolgen.	
Level of Evidence <b>2</b>	Literatur: [327]	
	Konsens	

7.13.	Evidenzbasiertes Statement	2017
Level of Evidence <b>4</b>	Patienten, die eine Therapie mit Nivolumab erhalten sollen engmaschig und bis zu 12 Monate nach Therapieende auf immunvermittelte Nebenwirkungen kontrolliert werden. Treten Immuntherapie-assoziierte Nebenwirkungen auf, sollen diese umgehend therapiert werden.	
	Literatur: [320, 321]	
	Starker Konsens	

### Folgetherapie

Basierend auf ihren Zulassungsstudien standen bisher Axitinib und Everolimus für vorbehandelte Patienten zur Verfügung. Zwar konnten sowohl in AXIS als auch RECORD-1 der primäre Endpunkt (Verbesserung des PFS) erreicht werden, jedoch keine der beiden Studien konnte einen Vorteil für den sekundären Endpunkt des Gesamtüberlebens aufzeigen.

Aktuelle Studien untersuchten die Rolle von Cabozantinib bzw. Nivolumab bei vorbehandelten Patienten (METEOR bzw. CheckMate025-Studie) im Vergleich zu Everolimus. Beide Studien konnten eine Überlegenheit gegenüber Everolimus erzielen und ein verbessertes Überleben (Nivolumab: HR 0.73 (98.5% CI, 0.57–0.93),  $p=0,002$ ; Cabozantinib: HR 0.67 (CI95% 0,53 – 0,83;  $p=0.0003$ )) nachweisen. Durch die unterschiedlichen Wirkmechanismen von Checkpointinhibitor und zielgerichteter Therapie ergeben sich Unterschiede hinsichtlich der Effektivitätsbeurteilung anhand des PFS. Während Nivolumab keine signifikante Verbesserung des PFS zeigen konnte (HR 0.88; CI95% 0.75-1.03;  $p=0.11$ ), erzielte Cabozantinib hier eine deutliche Verbesserung gegenüber Everolimus (HR 0.58; CI95% 0.45-0.75;  $p<0.001$ ). Durch den fehlenden direkten Vergleich der beiden Substanzen können die substanzspezifischen Vorteile nicht beurteilt werden. Auch der indirekte Vergleich einer aktuellen Netzwerk-Metaanalyse kann keine zuverlässige Aussage diesbezüglich bieten. Für beide Substanzen wird ein ähnlicher Überlebensvorteil beschrieben [330].

Insbesondere der dokumentierte Überlebensvorteil ist die Basis der Empfehlung zum präferentiellen Einsatz dieser beiden neuen Substanzen beim vorbehandelten Nierenzellkarzinom. Im Falle der Progression unter Cabozantinib bzw. Nivolumab sollte deshalb auf das jeweils andere Präparat gewechselt werden, auch wenn klare Daten zu diesem Vorgehen fehlen. Axitinib und Everolimus stellen

weiterhin Optionen dar, sollten wegen des fehlenden Überlebensvorteils allerdings nur in Einzelfällen angewendet werden.

Unterschiede ergeben sich darüber hinaus in der Verträglichkeit. Der Checkpointinhibitor Nivolumab bietet Vorteile in der Verträglichkeit (therapieassoziierten Grad 3/4 Toxizitäten: 19 vs. 37%) und günstigere Lebensqualitätsbeurteilung gegenüber Everolimus [320]. Die METEOR-Studie zeigte für Cabozantinib eine höhere Ereignisrate für unerwünschte Grad 3/4 Ereignisse auf (71 vs. 60%), hier ist allerdings die unterschiedliche Berichterstattung für AEs durch die Listung jeglicher Kausalität zu beachten [331]. Ein direkter Vergleich der Verträglichkeit und Lebensqualität fehlt auch hier, sodass eine zuverlässige Aussage hinsichtlich der Tolerabilität aktuell nicht zu treffen ist. Es ist unklar, welche Subgruppen von Patienten von Cabozantinib oder aber von Nivolumab in der Zweitlinie am meisten profitieren. Eine Stratifizierung anhand des PD-L1-Status konnte keine verbesserte Wirksamkeit von Nivolumab aufzeigen und kann damit aktuell nicht als Selektionskriterium herangezogen werden. Stattdessen zeigte sich unabhängig von der Therapie insgesamt ein schlechteres Gesamtüberleben für PD-L1 positive Tumoren (18,8 - 21,8 (PD-L1+) vs. 21,2 - 27,4 (PD-L1-) Mo.).

Mit Lenvatinib steht ein weiterer neuer TKI zur Zweitlinienbehandlung des Nierenzell-karzinoms zur Verfügung. In einer randomisierten Phase-II-Studie wurde Everolimus mit Lenvatinib oder der Kombination aus Lenvatinib und Everolimus getestet. Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Die Kombinations-therapie konnte eine klinische relevante Verbesserung des PFS erzielen. Das Gesamt-überleben lag mit 25,5 Monaten auf einem ähnlichen Niveau wie das der CheckMate025-Studie (Nivolumab). Damit konnte erstmalig eine klinisch relevante Verbesserung durch eine Kombinationstherapie nachgewiesen werden. Das Verzerrungsrisiko ist durch die Studiengröße (N=153) relativ hoch. Die duale Hemmung mittels TKI und mTOR zeigt neben der verbesserten Effektivität auch eine Zunahme der Toxizität (Grad 3/4 AEs: Everolimus 50%, Lenvatinib 79%, Kombination 71%), so dass daraus trotz der bedeutenden Effektivitätsdaten eine schwächere Empfehlung für den Einsatz der Kombination resultiert.

Der Einsatz von Zytokinen in der Erstlinientherapie findet praktisch nicht mehr statt. Historisch gibt es jedoch eine gute Datenlage für Axitinib, Pazopanib und Sorafenib für dieses Patientenkollektiv. Im direkten Vergleich von Axitinib und Sorafenib zeigte sich sowohl dieser Patientenkohorte als auch im Gesamtkollektiv ein signifikanter PFS-Vorteil für Axitinib.

Die Wahl in der Zweitlinie richtet sich damit nach der in der Erstlinie eingesetzten Substanz. Nach Temsirolimus in der Erstlinie ist formal keine weitere Therapie durch randomisierte kontrollierte Studien gesichert, prinzipiell wird jedoch eine Folgetherapie mit einem VEGFR-TKI empfohlen. Die Beobachtung wird durch die Daten der RECORD-3-Studie unterstützt, die den sequenziellen Einsatz von Sunitinib und Everolimus untersucht hat und Effektivität in der Zweitlinienbehandlung mit Sunitinib aufzeigen konnte [332]. Für Temsirolimus fehlen prospektive Daten.

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) [327]. 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) [326].

- <sup>320</sup>. Motzer, R.J., et al., Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2015. 373(19): p. 803-13. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406148>
- <sup>321</sup>. Choueiri, T.K., et al., Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2015. 373(19): p. 1814-23. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406150>
- <sup>322</sup>. Motzer, R.J., et al., Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16(15): p. 1473-82. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26482279>
- <sup>323</sup>. 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>
- <sup>324</sup>. Sternberg, C.N., et al., Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 2010. 28(6): p. 1061-8. 325. Escudier, B., et al., Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007. 356(2): p. 125-34. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215530>

- <sup>326</sup>. 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>
- <sup>327</sup>. 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.

**Tab. 12: Systemtherapieoptionen gemäß Vortherapie in der Zweitlinientherapie**

Therapielinie	Vortherapie	Standard	Option
Zweitlinie	nach Zytokinen	Axitinib	Pazopanib Sorafenib
	nach VEGF-Versagen	Cabozantinib Nivolumab	Axitinib (nach Sunitinib) Everolimus Lenvatinib+Everolimus
	nach Temsirolimus	Axitinib Cabozantinib Pazopanib Sorafenib Sunitinib	

#### Sequenztherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms

- Eine sequenzielle Therapie sollte nach Versagen oder Unverträglichkeit einer vorangegangenen Therapie angestrebt werden. Eine spezifische Sequenz von Substanzen kann nicht empfohlen werden. (**GoR B, LoE 1++**, **Konsens**) Jahr: 2015

#### Kombinationstherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms

- Eine Kombinationstherapie mit zwei zielgerichteten Therapien soll derzeit nur innerhalb von klinischen Studien durchgeführt werden mit Ausnahme der Kombination von Lenvatinib + Everolimus. (**GoR A, LoE 2+**, **Starker Konsens**) Jahr: 2017

---

### **Ljungberg B et al., 2019 [11].**

*European Association of Urology*

European Association of Urology Guidelines on renal cell carcinoma: The 2019 update

#### **Fragestellung**

To provide an updated RCC guideline based on standardised methodology including systematic reviews, which is robust, transparent, reproducible, and reliable.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse werden erwähnt.
- Kein externes Begutachtungsverfahren dargelegt.

- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

A broad and comprehensive scoping search was performed, which was limited to studies representing high levels of evidence (i.e. systematic reviews [SRs] with meta-analysis, randomised controlled trials (RCTs), and prospective non-randomised comparative studies only) published in the English language. The search was restricted to articles published between July 11th, 2017 and June 18th, 2018. Databases covered included Medline, EMBASE, and the Cochrane Library.

#### LoE

- 2009 Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence

#### GoR

- Nach GRADE

### **Empfehlungen bezüglich Behandlung**

#### 7.4.Systemic therapy for advanced/metastatic renal cell cancer

##### 7.4.3.Targeted therapies

<b>Summary of evidence</b>	<b>LE</b>
VEGF-targeted therapies increase PFS and/or OS as both first-line and second-line treatments for patients with clear-cell mRCC.	1b
Cabozantinib in intermediate- and poor-risk treatment-naïve clear-cell RCC leads to better response rates and PFS but not OS when compared to sunitinib.	1b
Tivozanib has recently been approved, but the evidence is still considered inferior over existing choices.	3
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.	1b
Sunitinib is more effective than IFN- $\alpha$ in treatment-naïve patients.	1b
In treatment-naïve patients, bevacizumab in combination with IFN- $\alpha$ has not been tested against nivolumab plus ipilimumab and the evidence for subsequent therapies is unclear.	3
Pazopanib is superior to placebo in both treatment-naïve mRCC patients and post-cytokine patients.	1b
First-line pazopanib is not inferior to sunitinib in clear-cell mRCC patients.	1b
Temsirolimus monotherapy prolongs OS compared to IFN- $\alpha$ in treatment-naïve poor-risk mRCC.	1b
In treatment-naïve patients temsirolimus has not been tested against nivolumab plus ipilimumab and the evidence for subsequent therapies is unclear.	3
Cabozantinib is superior to everolimus in terms of PFS and OS in patients after one or more lines of VEGF-targeted therapy.	1b
Everolimus prolongs PFS after VEGF-targeted therapy when compared to placebo or when the patient cannot tolerate these therapies.	1b
Sorafenib has broad activity in a spectrum of settings in ccRCC patients previously treated with cytokine or targeted therapies. It is inferior to axitinib in both sunitinib or cytokine pre-treated patients.	4

Both mTOR inhibitors (everolimus and temsirolimus) and VEGF-targeted therapies (sunitinib or sorafenib) have limited oncological efficacy in non-clear cell RCC. There is a non-significant trend for improved oncological outcomes for sunitinib, over everolimus.	2a
Lenvatinib in combination with everolimus modestly improved PFS over everolimus alone.	2a

Recommendations	Strength rating
Offer sunitinib or pazopanib to treatment-naïve patients with clear-cell mRCC of IMDC favourable risk.	Strong
Offer cabozantinib to treatment-naïve patients with clear-cell mRCC of IMDC intermediate and poor risk.	Weak
Do not offer bevacizumab plus interferon- $\alpha$ to treatment-naïve clear-cell favourable- and intermediate-risk RCC patients.	Weak
Do not offer tivozanib to treatment-naïve clear-cell mRCC patients.	Weak
Do not offer temsirolimus to treatment-naïve clear-cell poor-risk RCC patients.	Weak
Offer vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (VEGF-TKIs) as second-line to patients refractory to nivolumab plus ipilimumab.	Weak
Offer cabozantinib for ccRCC after one or two lines of VEGF-targeted therapy in mRCC.	Strong
Offer axitinib, everolimus or lenvatinib plus everolimus to ccRCC patients who failed VEGF-targeted therapy, and when nivolumab or cabozantinib are not safe, tolerable or available.	Strong
Sequence systemic therapy in treating mRCC.	Strong
Offer sunitinib as first-line therapy for non-clear cell mRCC.	Weak
Do not offer sorafenib as first- or second-line treatment to patients with mRCC.	Weak

## 7.4.6. Therapeutic strategies

### 7.4.6.1.1. Sequencing systemic therapy in clear-cell RCC

The sequencing of targeted therapies is established in mRCC and maximises outcomes [430]. Nivolumab plus ipilimumab is a new standard of care for front line therapy. Its impact on subsequent therapies is unclear, although OS with nivolumab plus ipilimumab in the CheckMate 214 trial is longer than one would predict from PFS, suggesting significant activity of subsequent agents. The Guidelines Panel provide recommendations in Section 7.6.4.3. The level of evidence is weak due to a lack of data.

Subsequent therapy for patients with disease refractory to nivolumab plus ipilimumab in first-line has not been prospectively tested. However, progression of disease while receiving nivolumab plus ipilimumab should result in subsequent sequencing of targeted therapy (Figure 1). Vascular endothelial growth factor-targeted therapies have the most robust efficacy record of activity in mRCC [440]. These agents should be prioritised initially. The Guidelines Panel was unable to specify which VEGF-targeted therapy to use. Axitinib has positive data in VEGF- and cytokine-refractory disease for PFS [441]. Cabozantinib has positive trials in multiple settings in mRCC, including OS [423]. Sunitinib and pazopanib were the standard first-line VEGF-targeted therapies in unselected patients, justifying their use [442]. Tivozanib, sorafenib and bevacizumab/interferon are less favoured and not widely used [440]. The Panel do not favour the use of mTOR inhibitors unless VEGF-targeted therapy is contraindicated as they have been outperformed by other VEGF-targeted therapies in mRCC [440]. The combination of bevacizumab and INF- $\alpha$  would involve re-challenge with immune therapy which requires further data prior to being able to provide a positive recommendation [63]. Drug choice in the third-line

setting, after nivolumab plus ipilimumab and subsequent VEGF-targeted therapy is unknown. The Panel recommends a subsequent agent which is approved in VEGF-refractory disease, with the exception of re-challenge with nivolumab. Cabozantinib is the only agent in VEGF-refractory disease with a survival advantage in a randomised phase III trial and should be used preferentially [423]. Axitinib has positive PFS data in VEGF-refractory disease. Both sorafenib and everolimus have been outperformed by other agents in VEGF-refractory disease and are therefore less attractive [440]. Lenvatinib and everolimus have been granted regulatory approval based on randomised phase II data and are an alternative despite only phase II data [443].

There is no evidence for sequencing of immune therapies, which remains within the realms of clinical trials. Patients should receive individual immune checkpoint inhibition only once in the opinion of the Panel. Re-challenge with nivolumab or a combination of ipilimumab and nivolumab is not recommended at this stage. While data on the combination of VEGF-targeted therapy and immune checkpoint inhibition is promising, further randomised data is required prior to any recommendations being made.

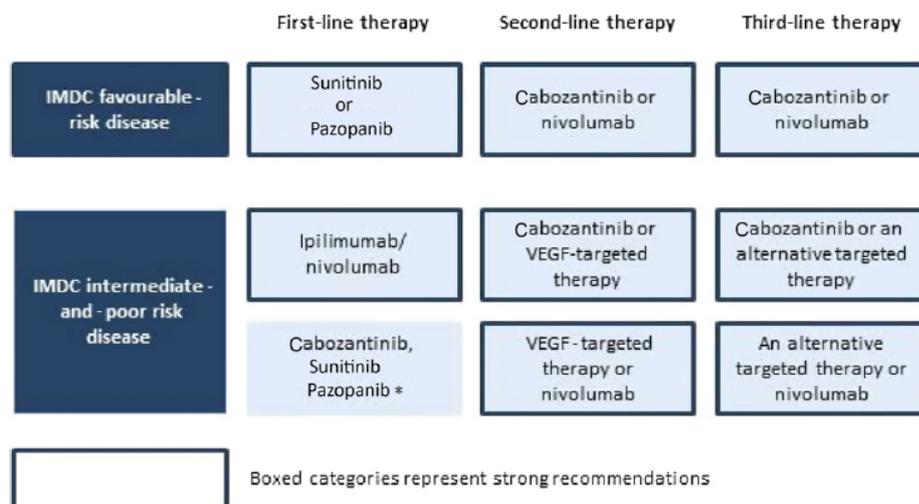


Fig. 1 – Updated European Association of Urology guideline recommendations 2019, for the systemic treatment of metastatic clear-cell renal cell carcinoma. IMDC = International Metastatic Renal Cancer Database Consortium; VEGF = vascular endothelial growth factor.

#### 7.4.6.2. Non-clear-cell renal cancer

No phase III trials of patients with non-ccRCC have been reported. Expanded access programmes and subset analysis from RCC studies suggest the outcome of these patients with targeted therapy is poorer than for ccRCC. Targeted treatment in non-ccRCC has focused on temsirolimus, everolimus, sorafenib and sunitinib [396,444-446].

The most common non-clear-cell subtypes are papillary type I and non-type I papillary RCCs. There are small single-arm trials for sunitinib and everolimus [446-449]. A trial of both types of pRCC treated with everolimus (RAPTOR) [449], showed a median PFS of 3.7 months per central review in the ITT population with a median OS of 21.0 months.

Another trial investigated foretinib (a dual MET/VEGFR2 inhibitor) in patients with pRCC. Toxicity was acceptable with a high relative risk in patients with germline MET mutations [450]. However, a randomised phase II trial of everolimus vs. sunitinib (ESPN) with crossover design in non-clear-cell-mRCC including 73 patients (27 with pRCC) was stopped after a futility analysis for PFS and OS [451]. The final results presented at the 2014 annual meeting of the American Society of Clinical Oncology showed a non-significant trend favouring sunitinib (6.1 vs. 4.1

months). Based on a SR including subgroup analysis of the ESPN, RECORD-3 and another phase II trial (ASPEN) sunitinib and everolimus remain options in this population, with a preference for sunitinib [8,147,452]. Patients with non-clear-cell-mRCC should be referred to a clinical trial, where appropriate. Collecting-duct cancers are resistant to systemic therapy. There is a lack of data to support specific therapy in these patients.

---

**Hotte S et al., 2017 [7].**

*Cancer Care Ontario*

The use of targeted therapies in patients with inoperable locally advanced or metastatic renal cell cancer: updated guideline 2017

**Fragestellung**

The primary objective of this report is to determine the optimal targeted therapies for locally advanced or metastatic renal cell cancer (mRCC). A secondary objective is to determine whether a combination of agents is better than any single targeted agent.

TARGET POPULATION: Adult patients with inoperable locally advanced or mRCC.

**Methodik**Grundlage der Leitlinie

- Update der Version von 2009.
- Multidisziplinäres Gremium, keine Patientenbeteiligung beschrieben.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Suchzeitraum (Update): 2008 – 04/2016
- Suche in Medline, Embase und Cochrane Library

LoE /GoR

- K.A. in Leitliniendokument

**Empfehlungen für vortherapierte Patienten**

Nivolumab is recommended over everolimus as a treatment for patients with advanced RCC who have progressed on first- or second-line VEGF TKI.

Qualifying Statement:

- Nivolumab has been associated with uncommon but severe immune-mediated adverse reactions, with the most common being enterocolitis, hepatitis, dermatitis (including toxic epidermal necrolysis), neuropathy, and endocrinopathy.

- Patients treated with nivolumab showed improved OS, less toxicity, and better QOL compared with everolimus.

Key Evidence:

- The phase II CheckMate 025 trial [12] examined patients with advanced clear cell RCC, who previously received treatment with one or two regimens of VEGF-targeted therapy. Patients were randomly assigned (in a 1:1 ratio) to receive 3 mg of nivolumab per kilogram of body weight intravenously every two weeks or 10 mg everolimus orally once daily. The median OS was 25.0 months (95% CI, 21.8 to not estimable) with nivolumab and 19.6 months (95% CI, 17.6 to 23.1) with everolimus. The HR for death with nivolumab versus everolimus was 0.73 (98.5% CI, 0.57 to 0.93;  $p=0.002$ ), meeting the pre-specified criterion for superiority ( $p\leq 0.0148$ ). The ORR was 25% with nivolumab and 5% with everolimus (odds ratio, 5.98; 95% CI, 3.68 to 9.72;  $p<0.001$ ). The median PFS was 4.6 months (95% CI, 3.7 to 5.4) with nivolumab and 4.4 months (95% CI, 3.7 to 5.5) with everolimus (HR, 0.88; 95% CI, 0.75 to 1.03;  $p=0.11$ ). Nineteen percent of patients receiving nivolumab had grade 3 or 4 treatment-related AEs compared with 37% of the patients receiving everolimus [12].

Interpretation of Evidence

- The Checkmate 025 trial demonstrates superiority of nivolumab over everolimus, with improved survival, a good safety profile, and better QOL.

Cabozantinib is recommended over everolimus as a treatment for patients with advanced or mRCC who have progressed on VEGF pathway inhibitor therapy.

Qualifying Statement:

- Individuals treated with cabozantinib showed significantly improved OS, but with more toxicity, compared with those treated with everolimus.

Key Evidence:

- The METEOR, phase III RCT [13] compared cabozantinib (60 mg daily) and everolimus (10 mg daily) in patients with advanced or mRCC that progressed after previous VEGF-targeted therapy. Median PFS was 7.4 months with cabozantinib versus 3.8 months for everolimus (HR, 0.58; 95% CI, 0.45 to 0.74;  $p<0.001$ ). The ORR was 21% with cabozantinib and 5% with everolimus ( $p<0.001$ ). An interim analysis showed that OS was longer with cabozantinib than with everolimus (HR for death 0.67; 95% CI, 0.51 to 0.89;  $p=0.005$ ). Dose reductions due to AEs occurred in 60% of the patients who received cabozantinib and in 25% of those who received everolimus. Discontinuation of the study drug due to AEs occurred in 9% of the patients who received cabozantinib and in 10% of those who received everolimus [13].

Interpretation of Evidence

- Cabozantinib improves OS compared with everolimus. However, AEs were more frequently observed with cabozantinib, making nivolumab the preferred option. Patients with contraindications to nivolumab could consider cabozantinib and would need to be closely monitored for toxicity and dose modification.

Everolimus is a treatment option for locally advanced or mRCC patients previously treated with first- or second-line VEGF TKI.

Qualifying Statement:

- The dose used in the trial of everolimus was 10 mg daily by mouth given in four-week cycles.

- Recent studies have found superiority of other agents (nivolumab and cabozantinib) over everolimus; however, for those who cannot tolerate these agents, everolimus is an option.

Key Evidence:

- The RECORD-1 trial's [14] final results established the efficacy and safety of everolimus compared with placebo in patients with mRCC after progression on sunitinib and/or sorafenib. The median PFS was 4.9 months (everolimus) versus 1.9 months (placebo) (HR, 0.33;  $p < 0.001$ ). The median OS was 14.8 months (everolimus) versus 14.4 months (placebo) (HR, 0.87;  $p = 0.162$ ). Eighty percent of patients in the placebo arm crossed over to everolimus and survival corrected for crossover was 1.9-fold longer (95% CI, 0.5 to 8.5) with everolimus compared with placebo only.
- See above recommendations 4 and 5 for details on the CheckMate and METEOR trials

Interpretation of Evidence

- Patients with contraindications to nivolumab or cabozantinib may still benefit from everolimus.

Axitinib is a treatment option for second-line therapies.

Qualifying Statement:

- Two meta-analyses suggest axitinib's superiority over sorafenib and pazopanib for previously treated patients.
- One trial showed significantly improved PFS and ORR with axitinib over sorafenib in previously treated patients.

Key Evidence:

- A network meta-analysis compared the clinical efficacy and safety among newer targeted agents for the treatment of mRCC, identifying seven RCTs for inclusion [3,14-19]. The network indirect analysis suggested that axitinib may prolong PFS following failure of first-line therapy and that axitinib exhibits higher efficacy and safety compared with sorafenib (PFS-HR, 0.67; 95% CI, 0.54 to 0.81) and pazopanib (PFS-HR, 0.64; 95% CI, 0.42 to 0.98) in patients who previously received systematic treatment [20] (see Appendix E).
- A network meta-analysis, employing indirect comparative methods to assess the effectiveness and safety of axitinib as second-line treatments for advanced RCC, found that PFS was significantly improved with axitinib compared with placebo (HR, 0.25; 95% CI, 0.17 to 0.38), sorafenib (HR, 0.46; 95% CI, 0.32 to 0.68) and pazopanib (HR, 0.47; 95% CI, 0.26 to 0.85) [21].
- The AXIS phase III trial of second-line axitinib resulted in significantly longer PFS compared with sorafenib for mRCC (median, 8 vs. 6 months; HR, 0.66; 95% CI, 0.55 to 0.78). There was a significant increase in ORR with axitinib (23% vs. 12%) [18].

Interpretation of Evidence

- The value of axitinib as first-line therapy is unclear; however, it may be considered an option for second-line therapy if there is limited access or contraindications to nivolumab or cabozantinib.

## Question 2: Is a combination of agents better than any single targeted agent?

Current evidence does not support the use of combinations of targeted agents outside of a clinical trial setting. Thus, there are no combinations of targeted therapies that can be recommended at this time.

### Qualifying Statement

- LENEVE, a phase II RCT [23] comparing lenvatinib, everolimus, and a combination of the two, had promising efficacy results with the combination of lenvatinib and everolimus, and lenvatinib alone, over the single administration of everolimus; however, the sample size was small. A phase III randomized trial of the combination in mRCC is planned.

### Key Evidence (Second-line)

- The recently published phase II trial (LENEVE) compared lenvatinib (n=52), everolimus (n=50), and the combination of lenvatinib and everolimus (n=51) for patients previously treated with VEGF-targeted therapy or immunotherapy. Median months of PFS was more than doubled for the lenvatinib + everolimus group (14.6; 95% CI, 5.9 to 20.1), compared with the lenvatinib (7.4; 95% CI, 5.6 to 10.2) and everolimus (5.5; 95% CI, 3.5 to 7.1) groups. Lenvatinib + everolimus significantly prolonged PFS versus everolimus (HR, 0.40; 95% CI, 0.24 to 0.68; p<0.001). Lenvatinib alone also significantly prolonged PFS versus everolimus (HR, 0.61; 95% CI, 0.38 to 0.98; p=0.048). Median months of OS were 25.5 (95% CI, 20.8 to 25.5) for the lenvatinib + everolimus group, 18.4 (13.3 to not estimable) for the lenvatinib group, and 17.5 (11.8 to not estimable) for the everolimus group. OS analysis showed significant difference for lenvatinib + everolimus versus everolimus (HR, 0.51; 95% CI, 0.30 to 0.88; p=0.024). Lenvatinib + everolimus significantly improved ORR versus everolimus (p<0.001 and p=0.007, respectively) [23].

### Interpretation of Evidence

- Results are promising for the combination of lenvatinib and everolimus, and lenvatinib alone, over everolimus alone. Further phase III testing is warranted.

---

## Benahmed N et al, 2015 [1].

*Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)*

Renal cancer in adults: diagnosis, treatment and follow-up

### Fragestellung

The scope of the guideline was delineated to cover the diagnosis, staging, treatment and follow-up of patients with confirmed renal cancer. It does not deal with cost-effectiveness. Screening for and prevention of renal cancer are out of scope.

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.

- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- For each research question, a search for systematic reviews was conducted in MEDLINE, Embase and the Cochrane Library (Cochrane Database of 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.
- Suchzeitraum: ≥ 2009-2014

#### 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	1. Large effect 2. Dose-response	High (⊕⊕⊕⊕) Moderate (⊕⊕⊕⊖)
Observational studies	Low	3. Indirectness 4. Imprecision 5. Publication bias	3. All plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect or would suggest a spurious effect if no effect was observed	Low (⊕⊕⊖⊖) Very low (⊕⊖⊖⊖)

Source: Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl 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
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.	or case series.

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

- Strength of each recommendation (SoR) was assigned using GRADE.

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.

#### Sonstige methodische Hinweise

- Empfehlungen sind veraltet, da Cabozantinib und Nivolumab nicht erwähnt werden, LL aber noch gültig (bis 2020)
  - In view of the rapidly evolving evidence, this guideline should be updated every 5 years. If, in the meantime, important new evidence would become available, this should be taken into consideration.

## Empfehlungen zur Zweitlinientherapie

Recommendations	Strength of Recommendation	Level of Evidence
• Sorafenib can be considered as second-line treatment in clear cell metastatic renal cell carcinoma.	Strong	High
• Pazopanib, sunitinib or sorafenib can be considered in metastatic renal cell carcinoma patients previously treated with cytokines ( <i>IFN-<math>\alpha</math></i> , <i>IL-2</i> ).	Strong	Low
• Everolimus can be considered in metastatic renal cell carcinoma patients previously treated with Vascular endothelial growth factor (VEGF)-pathway targeted therapy ( <i>i.e. bevacizumab, sunitib, sorafenib,...</i> ) or cytokines ( <i>IFN-<math>\alpha</math></i> , <i>IL-2</i> ).	Strong	Low
• Axitinib is recommended in metastatic renal cell carcinoma patients previously treated with VEGF-pathway targeted therapy or cytokines. <i>Note: Axitinib is reimbursed after a failure of first line treatment with TKI or cytokine.</i>	Strong	Low

### Conclusions

- Sorafenib improves PFS and CBR in comparison with placebo in low or intermediate risk mRCC patients. This advantage is also observed in sub-population such as elderly, prior cytokine treated patients. In addition, HRQoL is better rated by CC mRCC patients treated with sorafenib than by those treated with placebo whatever the patients' age (< 70 years vs  $\geq$  70 years).
- After cytokine treatment or in naïve patients, PFS, response rate are improved in CC mRCC patients treated with pazopanib in comparison to those treated with placebo. However, OS and HRQoL are not improved with this TKI.
- After one prior chemotherapy or immune/hormonal therapy, Cediranib improves PFS, partial response rate, stable disease rate or tumour size in mRCC patients in comparison with placebo.
- After systemic treatment other than VEGF pathway targeted therapy, Tivozanib improves PFS in mRCC patients in comparison with placebo.
- After immunotherapy, chemotherapy or hormonal therapy, improvement by Tivozanib in PFS in mRCC patients in comparison with sorafenib is not statistically significant. Only pooled results (naïve and previous therapy) were reported for OS, ORR and HRQoL.
- After IL-2, Bevacizumab (10 mg/kg or 3 mg/kg) improves PFS and OS in CC mRCC patients in comparison with placebo.
- After VEGF-pathway therapy (sunitinib, sorafenib or both), IFN, IL-2, chemotherapy or bevacizumab, Everolimus improves PFS in mRCC patients in comparison with placebo. This advantage is maintained in elderly and in patients previously intolerant to sorafenib. However, it is not the case for patients previously intolerant to sunitinib. In addition, Everolimus does not improve OS in CC mRCC patients.
- After previous treatment with sunitinib, bevacizumab plus IFN- $\alpha$ , temsirolimus or cytokine, Axitinib improved PFS in comparison with Sorafenib in CC mRCC but no statistically significant difference in OS and QoL is observed.
- After sunitinib, Temsirolimus does not improve PFS, OS or ORR in mRCC patients in comparison with sorafenib.
- After cytokine treatment, there are no statistically significant difference in PFS and OS in patients treated with lapatinib or hormones.

### Other considerations

Factor	Comment
<b>Balance between benefits and harms</b>	Targeted therapies have a proven benefit in term of overall progression free survival. However, numerous side effects are reported.
<b>Quality of evidence</b>	<p>There are 2 studies showing superiority of sorafenib in comparison with placebo. The results were not pooled because of difference in the presentation of results on survival.</p> <p>One study comparing pazopanib with placebo showed benefit in terms of PFS and response rate. However, benefit in OS did not reach statistical significance. Therefore, we downgraded the level of evidence to low level of evidence.</p> <p>One study comparing cediranib with placebo showed benefit in terms of PFS and response rate. However, benefit in OS was not reported.</p> <p>One study comparing tivozanib with placebo showed benefit in terms of PFS and response rate. However, benefit in OS was not reported.</p> <p>One study comparing everolimus with placebo showed benefit in terms of PFS. However, benefit in OS did not reach statistical significance. Therefore, we downgraded the level of evidence to low level of evidence.</p> <p>One study comparing axitinib with sorafenib showed benefit in terms of PFS. However, benefit in OS did not reach statistical significance. Therefore, we downgraded the level of evidence to low level of evidence.</p> <p>The patient population is a major source of indirectness, on the one hand, they are partly a mix of naïve and patients on immunotherapy. Moreover, an important part of the first line therapies the patients underwent are not recommended anymore.</p>

## Empfehlungen zur Drittlinientherapie

Recommendation	Strength of Recommendation	Level of Evidence
• Everolimus or sorafenib can be considered in third-line therapy.	Weak	Very low

### Conclusions

- After treatment including VEGF-pathway therapy (sunitinib, sorafenib or both), IFN, IL-2, chemotherapy or bevacizumab, Everolimus improves PFS in mRCC patients in comparison with placebo.
- After treatment with VEGF-targeted therapy and another treatment with mTOR inhibitor, there are no statistically significant differences in PFS, OS, QoL or in performance status in patients treated with Dovitinib in comparison with those treated with Sorafenib.

Other considerations

Factor	Comment
Balance between clinical benefits and harms	One study comparing everolimus with placebo showed benefit in terms of PFS. However, benefit in OS did not reach statistical significance. Therefore, we downgraded the level of evidence to low level of evidence. One study comparing dovitinib with sorafenib showed benefit in terms of PFS. However, benefit in OS did not reach statistical significance. Therefore, we downgraded the level of evidence to low level of evidence.
Quality of evidence	We did find a study that showed benefit compared to placebo for Dovitinib.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

### Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 04 of 12, April 2020) am 29.04.2020

#	Suchfrage
1	[mh "Carcinoma, Renal Cell"]
2	((renal ADJ2 cell) OR kidney* OR nephroid* OR hypernephroid* OR grawitz* OR collecting duct):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malign*):ti,ab,kw
4	#2 AND #3
5	(hypernephroma* OR rcc):ti,ab,kw
6	#1 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Apr 2015 to present

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 29.04.2020

#	Suchfrage
1	"carcinoma, renal cell/drug therapy"[mh] OR "carcinoma, renal cell/radiotherapy"[mh] OR "carcinoma, renal cell/therapy"[mh]
2	(renal[tiab] AND cell[tiab]) OR kidney*[tiab] OR nephroid*[tiab] OR hypernephroid*[tiab] OR grawitz*[tiab] OR collecting duct[tiab]
3	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplasm*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]
4	hypernephroma*[tiab] OR rcc[tiab]
5	(#2 AND #3) OR #4
6	(#5) AND (treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
7	#1 OR #6
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR

	validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
9	((#8) AND ("2015/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

#### Leitlinien in Medline (PubMed) am 30.04.2020

#	Suchfrage
1	((("carcinoma, renal cell/drug therapy"[mh] OR "carcinoma, renal cell/radiotherapy"[mh] OR "carcinoma, renal cell/therapy"[mh])))
2	(renal[tiab] AND cell[tiab]) OR kidney*[tiab] OR nephroid*[tiab] OR hypernephroid*[tiab] OR grawitz*[tiab] OR collecting duct[tiab]
3	((((((((tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplasm*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab]
4	hypernephroma*[tiab] OR rcc[tiab]
5	(#2 AND #3) OR #4
6	(#5) AND (treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
7	#1 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation</i> *[ti])
9	(((#8) AND ("2015/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))

## Referenzen

1. **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: 04.05.2020]. (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).
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use), letzte Änderung in Kraft getreten am 19.01.2019. Teil B - Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) NICHT verordnungsfähig sind: Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin) zur Therapie des Nierenzellkarzinom [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 04.05.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-518/AM-RL-VI-Off-label-2019-01-05.pdf>.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 5. April 2018 (Neubewertung nach Fristablauf) – Cabozantinib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 04.05.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-323/2018-04-05\\_Geltende-Fassung\\_Cabozantinib\\_D-317.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-323/2018-04-05_Geltende-Fassung_Cabozantinib_D-317.pdf).
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2017 – Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 04.05.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-261/2017-03-16\\_Geltende-Fassung\\_Lenvatinib\\_nAWG\\_D-257.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-261/2017-03-16_Geltende-Fassung_Lenvatinib_nAWG_D-257.pdf).
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Oktober 2016 – Nivolumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 04.05.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-179/2016-12-15\\_Geltende-Fassung\\_Nivolumab\\_D-176.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-179/2016-12-15_Geltende-Fassung_Nivolumab_D-176.pdf).
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. September 2017 – Axitinib (Ablauf der Befristung) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 04.05.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-283/2017-09-21\\_Geltende-Fassung\\_Axitinib\\_D-278.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-283/2017-09-21_Geltende-Fassung_Axitinib_D-278.pdf).
7. **Hotte S, Brown J, Canil C, Emmenegger U, Walker-Dilks C, Winquist W.** The use of targeted therapies in patients with inoperable locally advanced or metastatic renal cell cancer: updated guideline 2017 [online]. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario; 2017. [Zugriff: 04.05.2020]. (Program in Evidence-Based Care Evidence Summary; Band 3-8.4 Version 2). URL: [https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/guidelines/full/pebc3-8-4v2f\\_0.pdf](https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/guidelines/full/pebc3-8-4v2f_0.pdf).
8. **Iacovelli R, Ciccamese C, Bria E, Bimbatti D, Fantinel E, Mosillo C, et al.** Immunotherapy versus standard of care in metastatic renal cell carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2018;70:112-117.

9. **Karner C, Kew K, Wakefield V, Masento N, Edwards SJ.** Targeted therapies for previously treated advanced or metastatic renal cell carcinoma: systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9(3):e024691.
10. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms; S3-Leitlinie, Langversion 1.2 [online]. AWMF-Registernummer 043-017OL. 04.2017. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2017. [Zugriff: 04.05.2020]. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/nierenzellkarzinom>.
11. **Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bensalah K, Dabestani S, Fernandez-Pello S, et al.** European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: The 2019 update. *Eur Urol* 2019;75(5):799-810.
12. **Peinemann F, Unverzagt S, Hadjinicolaou AV, Moldenhauer I.** Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review. *J Evid Based Med* 2019;12(4):253-262.
13. **Porta C, Szczylik C, Casciano R, Fu S, Amzal B, Lister J, et al.** Second-line cabozantinib versus nivolumab in advanced renal cell carcinoma: Systematic review and indirect treatment comparison. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;139:143-148.
14. **Unverzagt S, Moldenhauer I, Nothacker M, Roßmeißl D, Hadjinicolaou AV, Peinemann F, et al.** Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2017(5):Cd011673. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011673.pub2>.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerO 5.  
Kapitel § 7 Abs. 6**

**Verfahrens-Nr: 2020-B-091**

**Kontakt Daten**

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag:

Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung

**1. Was ist der Behandlungsstandard in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung?**

Zusammenfassung

Für die medikamentöse Tumorthherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms wurden in den letzten Jahren zahlreiche neue Arzneimittel aus dem Bereich der Antiangiogenese und der Immunmodulation zugelassen. Zwischen 2006 und 2019 standen vor allem die Angiogenese-Hemmstoffe (VEGF-Antikörper, Tyrosinkinase-Inhibitoren, mTOR Inhibitoren) im Vordergrund, seit 2019 besteht die Erstlinientherapie in der Regel aus einer Kombinationstherapie mit einem PD-1/PD-L1 Immun-Checkpoint Inhibitor und dem Angiogenesehemmstoff Axitinib oder dem CTLA-4 Antikörper Ipilimumab. Dabei orientiert sich die Therapieentscheidung am IMDC Score (International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium Score). Bei Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie (ggf. auch bei günstigem IMDC-Risikoprofil) kommen die Tyrosinkinase-Inhibitoren Sunitinib, Pazopanib und Tivozanib bzw. bei Patienten mit intermediärem und schlechtem Risiko Cabozantinib zum Einsatz.

Für die Zweitlinie wird eine Therapie in Abhängigkeit der Vorbehandlung nach Maßgabe des behandelnden Arztes empfohlen. Nach Versagen einer alleinigen, VEGF/R-basierten Therapie soll die Folgetherapie aus

- Nivolumab (sofern in der Erstlinienbehandlung kein PD-1/ PD-L1-Inhibitor verabreicht wurde) oder
- Cabozantinib

bestehen. Eine spezifische Sequenz wird mangels direkt vergleichender Studien (Head to Head) nicht empfohlen. Nach einer Kombinationstherapie aus einem VEGFR-TKI und einem PD-1/PD-L1 Immun-Checkpoint-Inhibitor sollte ein nicht in der Vortherapie eingesetzter VEGFR-TKI verabreicht werden. Hier gibt es mehrere zugelassene und in den Leitlinien empfohlene Arzneimittel.

Behandlungsstandard als Basis der vergleichenden Bewertung eines neuen Arzneimittels in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung ist eine Behandlung nach Maßgabe des behandelnden Arztes. Dabei werden insbesondere die Vortherapien, d. h. Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren und Art der Angiogenesehemmung berücksichtigt.

## **Kontaktdaten**

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag:

Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung

## Fragestellung

Gefragt wird nach dem Standard in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung.

Eine weitere Präzisierung der Fragestellung durch den pharmazeutischen Unternehmer liegt nicht vor.

## Stand des Wissens

Das Nierenzellkarzinom gehört zu den häufigeren malignen Tumoren des Erwachsenen. In Europa sind Männer mit einer Inzidenz von ca.26/100.000 deutlich häufiger als Frauen mit einer Inzidenz von ca. 12/100.000 betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern zwischen 65 und 70 Jahren, bei Frauen über 70 Jahre. In den letzten Jahren wurden Nierenzellkarzinome zunehmend häufig inzidentell im Rahmen abdomineller Diagnostik aus anderer Indikation mittels Sonographie oder Schnittbildverfahren entdeckt. Seit 2006 sinken die altersstandardisierten Inzidenz- und Mortalitätsraten leicht.

Für die medikamentöse Tumorthherapie in der metastasierten Situation wurden in den letzten 15 Jahren zahlreiche neue Arzneimittel aus dem Bereich der Antiangiogenese, der Tyrosinkinase- und der Immuncheckpoint-Inhibition als Mono- und als Kombinationstherapien zugelassen.

Die Konzepte zur medikamentösen Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Nierenzellkarzinoms haben sich seit 2019 grundlegend geändert. Es stehen nun unterschiedliche Kombinations- und Monotherapien zur Verfügung. Dabei muss beachtet werden, dass in den meisten Erstlinienstudien nur klarzellige Nierenzellkarzinome (ccRCC) bzw. Nierenzellkarzinome mit klarzelliger Komponente eingeschlossen wurden. Für die nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinomen (nccRCC) gibt es dagegen nur wenige und von den Fallzahlen limitierte Studien, so dass hier die Evidenz deutlich geringer ist.

Die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie, insbesondere in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit, unterscheidet sich in den verschiedenen Risikogruppen nach dem IMDC-Score. Therapie-Empfehlungen sind in den aktuellen Leitlinien zusammengefasst. Die häufige Verwendung der „oder“-Empfehlung oder vorsichtiger Empfehlungsgrade („kann“, „sollte“) reflektiert die derzeitige Vielfalt von Optionen, weil die jeweiligen Arzneimittel nicht im direkten Vergleich und nicht in den neuen Therapiesequenzen getestet wurden. Diese Vielfalt wird die Diskussion in den nächsten Jahren begleiten.

Nach der jetzt als Standard für die Erstlinie empfohlenen Gabe eines Immuncheckpoint-Inhibitors in Kombination mit einem TKI oder einem anderen Immuncheckpoint-Inhibitor gibt es derzeit keine Evidenz-basierten Daten für die weitere Therapiesequenz. Die Empfehlungen beruhen auf den Ergebnissen von Studien, die meistens bei Patienten nach einer ausschließlich gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung eingeschlossen wurden – nicht bei Patienten nach Kombinationstherapie. Diese Ergebnisse lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

## Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag:

Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung

- Nivolumab führt bei Patienten, die primär mit einem TKI behandelt wurden, gegenüber Everolimus zur Steigerung der Remissionsrate und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,51; Median 10 Monate), nicht zur Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens. Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 wurde durch die Immuntherapie deutlich gesenkt [4].
- Cabozantinib führt bei Patienten, die primär mit einem TKI behandelt wurden, gegenüber Everolimus zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,52; Median 3,5 Monate) und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,67; Median 4,9 Monate). Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 ist höher als mit dem mTOR-Inhibitor.
- Lenvatinib + Everolimus führt in einer kleinen Studie bei Patienten, die primär mit einem TKI behandelt wurden, gegenüber Everolimus zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Median 9,1 Monate) und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,73; Median 5,8 Monate). Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 ist höher als mit dem mTOR-Inhibitor allein. Daten einer Folgestudie mit niedrigerer Lenvatinib-Dosierung stehen aus.

Nicht in der Primärtherapie eingesetzte Substanzen können in der Zweit- und nachfolgenden Linien versucht werden. So sollte nach Versagen einer Kombinationstherapie aus Pembrolizumab + Axitinib die Multikinase-Inhibitoren Cabozantinib, Sunitinib oder Lenvatinib+Everolimus verabreicht werden. In den Verfahren der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA erhielt Cabozantinib im Vergleich mit Everolimus die Festlegung „geringer Zusatznutzen“, Nivolumab im Vergleich mit Everolimus die Festlegung „beträchtlicher Zusatznutzen“ und Lenvatinib+Everolimus im Vergleich mit Everolimus ebenfalls die Festlegung „geringer Zusatznutzen“.

## **2. Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Ja

Die Wahl der Systemtherapie soll die Vortherapie sowohl in Bezug auf die Wirksamkeit als auch bezüglich der Nebenwirkungen, sowie in Bezug auf Begleiterkrankungen und individuelle Lebensumstände berücksichtigen.