

IQWiG-Berichte – Nr. 473

Lenvatinib (Nierenzellkarzinom) –

**Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A16-63
Version: 1.0
Stand: 28.12.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Lenvatinib (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

29.09.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-63

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Javid Ali
- Catharina Brockhaus
- Michaela Florina Kerekes
- Cornelia Rüdig
- Anja Schwalm
- Dorothea Sow
- Beate Wieseler

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.3.1 Eingeschlossene Studien	9
2.3.2 Studiencharakteristika	9
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	18
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	18
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	19
2.4.3 Ergebnisse	20
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	25
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	25
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	26
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	28
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	29
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	31
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	31
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	31
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien	31
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	32
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	34
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	34
2.7.2.3.2 Studienpool	35

2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	35
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	35
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	36
2.7.2.4.3	Ergebnisse	37
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	41
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	42
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	42
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	42
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	42
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	43
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	43
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	43
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	44
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	44
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	44
3	Kosten der Therapie	45
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	45
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	45
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	45
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	45
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	49
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	50
3.2.1	Behandlungsdauer	50
3.2.2	Verbrauch	50
3.2.3	Kosten.....	50
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	50
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	51

3.2.6	Versorgungsanteile	51
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	51
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	52
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	52
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	52
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	52
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	53
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	53
5	Literatur	66
	Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie 205 (sofern verfügbar)	70
	Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	71
	Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)	76

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lenvatinib + Everolimus	4
Tabelle 3: Lenvatinib + Everolimus – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lenvatinib + Everolimus	8
Tabelle 5: Studienpool des pU– RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	9
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	10
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	11
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	13
Tabelle 9: Patientencharakteristika (Demografie) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	14
Tabelle 10: Patientencharakteristika (Krankheitsmerkmale) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	15
Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT , direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	17
Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	18
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	19
Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	20
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	21
Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	22
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	27
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Everolimus	28
Tabelle 19: Lenvatinib + Everolimus – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	29
Tabelle 20: Lenvatinib + Everolimus – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	52
Tabelle 21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	52
Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	53

Tabelle 23: Häufige UE (in der SOC oder im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus.....	71
Tabelle 24: Häufige SUE (in der SOC oder im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus.....	73
Tabelle 25: Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (in der SOC oder im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	74
Tabelle 26: Häufige Abbrüche wegen UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus.....	75

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie 205 (Datenschnitt vom 31.07.2015).....	70

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gemeinschaft epidemiologischer Krebsregister
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVRS	International Voice Response System (Sprachdialogsystem)
KVB	Kassenärztliche Vereinigung Bayern
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
PFS	Progression free Survival (progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries (standardisierte MedDRA-Abfragen)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lenvatinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.09.2016 übermittelt.

Im Verlauf der Bewertung des Dossiers hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Lenvatinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie angepasst (Beratung im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA vom 20.12.2016). Die ursprünglich festgelegte Vergleichstherapie (Everolimus) wurde dabei erweitert (Nivolumab oder Everolimus). Der vorliegende Bericht enthält die Bewertung von Lenvatinib im Vergleich zu Everolimus, der ursprünglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese Bewertung ist weiterhin relevant, da Everolimus auch Bestandteil der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist. Aufgrund der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einem späten Zeitpunkt im Bewertungsprozess wird die erweiterte zweckmäßige Vergleichstherapie in den folgenden Abschnitten des Berichts nicht adressiert.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 3 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lenvatinib in Kombination mit Everolimus (im Folgenden Lenvatinib + Everolimus) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.09.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus (im Folgenden Lenvatinib + Everolimus) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung.

Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lenvatinib + Everolimus

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	Everolimus
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Ergebnisse

Studiencharakteristika

In die Nutzenbewertung wird die Studie E7080-G000-205 (im Folgenden Studie 205 genannt) eingeschlossen.

In die Phase-2-Studie wurden erwachsene Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem oder metastasiertem, vorwiegend klarzelligem, Nierenzellkarzinom eingeschlossen. Die Erkrankung der Patienten sollte während oder innerhalb der letzten 9 Monate nach der letzten Behandlung fortgeschritten sein. Darüber hinaus sollten die Patienten eine Krankheitsprogression nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen

Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung der inoperablen fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung gehabt haben. Die Patienten mussten sich in einem guten Allgemeinzustand befinden (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status [ECOG-PS] 0 oder 1).

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert einer Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus, Lenvatinib-Monotherapie oder Everolimus-Monotherapie zugeteilt. Insgesamt wurden 153 Patienten (51 Patienten im Lenvatinib + Everolimus-Arm, 52 Patienten im Lenvatinib-Arm und 50 Patienten im Everolimus-Arm) randomisiert.

Die Patienten im Lenvatinib + Everolimus-Arm erhielten täglich oral 18 mg Lenvatinib und 5 mg Everolimus. Die Patienten im Everolimus-Arm erhielten täglich oral 10 mg Everolimus. Dosismodifikationen waren in beiden relevanten Behandlungsarmen erlaubt und entsprachen den Anforderungen der jeweiligen Fachinformation.

Die Behandlung von Lenvatinib + Everolimus oder Everolimus sollte in beiden Studienarmen maximal bis zum Krankheitsprogress oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden. Nach Abbruch der Studienmedikation (z. B. wegen Krankheitsprogression) konnten die Patienten in beiden Behandlungsarmen mit Folgetherapien behandelt werden.

Die geplante Dauer der Studie 205 hing von dem Erreichen einer vorab definierten Anzahl an Progressionsereignissen ab. Zu diesem Zeitpunkt sollte eine primäre Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) erfolgen. Darüber hinaus wurde die Studie nach der primären Analyse fortgeführt. Patienten, die zum Zeitpunkt der primären Analyse noch unter Behandlung waren, wurden wie randomisiert weiterbehandelt.

Zur Studie 205 lagen 3 Datenschnitte vor. Relevant für die Nutzenbewertung ist der 3. Datenschnitt zum 31.07.2015. Dieser wurde post hoc auf Empfehlung der Zulassungsbehörden vorgenommen, um reifere Daten mit höherer Aussagekraft zu erhalten.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte außer dem Gesamtüberleben als hoch eingeschätzt.

Ergebnisse

Mortalität

Die Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus ergab für den maßgeblichen 3. Datenschnitt zum 31.07.2015 einen statistisch signifikanten Vorteil für Lenvatinib + Everolimus. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Everolimus.

Morbidität

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie 205 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht. Daraus ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE); schwere UE (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Everolimus, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- spezifische UE

Für die Endpunkte Anämie und Hypertonie (CTCAE-Grad 3 oder 4) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Everolimus, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt Diarrhö (CTCAE-Grad 3 oder 4) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Lenvatinib + Everolimus. Unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Everolimus.

Für die weiteren ausgewählten spezifischen UE Infektionen, Pneumonitis und Blutungen standen keine verwertbaren Daten zur Verfügung. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Everolimus, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich ein positiver und ein negativer Effekt unterschiedlicher Ergebnissicherheit.

Auf der Seite der positiven Effekte liegt in der Kategorie Mortalität ein Hinweis auf einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering vor. Dem gegenüber steht auf der Seite der negativen Effekte in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt Diarrhö (CTCAE-Grad 3 oder 4) ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich.

Anzumerken ist, dass durch die geringe Patientenzahl in der Studie und die damit verbundene geringe Power zur Identifizierung statistisch signifikanter Effekte sowohl positive als auch negative Effekte unter- oder überschätzt werden können. Die Abwägung der Effekte ist dadurch erschwert. Darüber hinaus fehlen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten, wird die Ergebnissicherheit insgesamt auf einen Anhaltspunkt abgesenkt.

Aufgrund des Mortalitätsvorteils verbleibt trotz des Anhaltspunkts für einen höheren Schaden beträchtlichen Ausmaßes und der fehlenden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität insgesamt ein geringer Zusatznutzen. Dies ist durch den Verlauf der Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in Verbindung mit dem absoluten Anteil von Patienten mit schwerer Diarrhö begründet.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Lenvatinib + Everolimus gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus.

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	Everolimus	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus (im Folgenden Lenvatinib + Everolimus) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung.

Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lenvatinib + Everolimus

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	Everolimus
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor	

Es wird davon ausgegangen, dass für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) infrage kommt und die Behandlung palliativ erfolgt.

Der pU schließt sich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Lenvatinib (Stand zum 15.08.2016)
- bibliografische Recherche zu Lenvatinib (letzte Suche am 01.08.2016)
- Suche in Studienregistern zu Lenvatinib (letzte Suche am 01.08.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Lenvatinib (letzte Suche am 12.10.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool des pU- RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studie E7080-G000-205 (205 ^b)	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war
b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Everolimus besteht aus der Studie E7080-G000-205 (im Folgenden Studie 205 genannt) und stimmt mit dem des pU überein.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studie 205	RCT, offen, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erwachsene Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem oder metastasiertem, vorwiegend klarzelligem, Nierenzellkarzinom ▪ Krankheitsprogression nach einer vorhergehenden gegen VEGF gerichteten Behandlung ▪ Krankheitsprogression während oder nach der letzten Vorbehandlung innerhalb der letzten 9 Monate vor Studieneinschluss ▪ ECOG-PS 0, 1 	Lenvatinib + Everolimus (N = 51) Lenvatinib (N = 52) ^b Everolimus (N = 50)	Screening: innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung Behandlung: maximal bis zum Progress, inakzeptabler Toxizität oder Rücknahme der Einwilligungserklärung. Patienten, die zum Zeitpunkt der primären Analyse unter Behandlung waren, wurden wie randomisiert weiterbehandelt. Nachbeobachtung: endpunktabhängig, maximal bis zum Tod oder Rücknahme der Einwilligungserklärung	37 Zentren in Polen, Spanien, Tschechien, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten 03/2012–laufend 1. Datenschnitt ^c : 13.06.2014 2. Datenschnitt ^d : 10.12.2014 3. Datenschnitt ^e : 31.07.2015	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung / aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4.</p> <p>b: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>c: a priori festgelegte primäre Analyse nach mind. 90 Progressionsereignissen über alle Studienarme und mind. 60 Ereignissen für jeden der präspezifizierten Vergleiche zwischen den Studienarmen</p> <p>d: post hoc durchgeführter Datenschnitt</p> <p>e: post hoc auf Empfehlung der Zulassungsbehörden durchgeführter Datenschnitt</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus

Studie	Intervention	Vergleich
Studie 205	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg/Tag oral	Everolimus 10 mg/Tag oral
	Dosisreduktion gemäß Fachinformation bzw. Dosisunterbrechung bei Grad 2 oder 3 Toxizitäten erlaubt	
	Vortherapie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ gegen VEGF gerichtete Behandlung für inoperables, fortgeschrittenes oder metastasiertes Nierenzellkarzinom: z. B. Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Bevacizumab, Axitinib, Vatalanib ▪ keine mTOR-Inhibitoren, darunter unter anderem Everolimus, Temsirolimus ▪ keine Krebstherapien innerhalb der letzten 21 Tage oder Prüfwerkstoffe innerhalb der letzten 30 Tage vor Studienanfang ▪ keine schweren Operationen innerhalb 3 Wochen vor Studieneinschluss 	
	Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ unterstützende Behandlung bei krankheitsbezogenen Symptomen (inkl. Transfusionen, Antibiotika, Antidiarrhoika usw.) ▪ Kortikosteroide zur kurzzeitigen Behandlung von akuten Beschwerden ▪ G-CSF, Erythropoetin ▪ Bisphosphonate 	
	Eingeschränkt erlaubte Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Acetylsalicylsäure, nicht steroidale Antirheumatika, niedermolekulares Heparin ▪ CYP3A4- und / oder P-gp-Inhibitoren, Induktoren und Substrate 	
	Nicht erlaubte Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Krebstherapien als die Studienmedikation ▪ Kortikosteroide zur palliativen Behandlung von Symptomen 	
<small>CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; G-CSF: Granulozyten-Kolonien-stimulierender Faktor; k. A.: keine Angabe; mTOR: mammalian Target of Rapamycin; P-gp: P-glycoprotein, RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; vs.: versus</small>		

Bei der Studie 205 handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Studie der Phase 1b/2 zur Zulassung von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus. Im ersten Teil der Studie (Zulassungsphase 1b) wurde die Dosis für die Kombination Lenvatinib + Everolimus ermittelt. Dieser Abschnitt der Studie wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Die Patienten dieser Phase 1b wurden nicht in den zweiten Teil der Studie eingeschlossen. Im zweiten Teil der Studie (Zulassungsphase 2) wurden die Patienten in 3 Studienarmen behandelt: Lenvatinib in Kombination mit Everolimus, Everolimus in Monotherapie, sowie Lenvatinib in Monotherapie. Dieser Teil der Studie wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

In die Phase-2-Studie wurden erwachsene Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem oder metastasiertem, vorwiegend klarzelligem, Nierenzellkarzinom eingeschlossen. Die Erkrankung der Patienten sollte während oder innerhalb der letzten 9 Monate nach der letzten Behandlung fortgeschritten sein. Darüber hinaus sollten die Patienten eine Krankheitsprogression nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung der inoperablen fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung gehabt haben. Die Patienten mussten sich in

einem guten Allgemeinzustand befinden (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status [ECOG-PS] 0 oder 1). Da keine Patienten mit einem ECOG-PS > 1 eingeschlossen wurden, bleibt unklar, ob die Ergebnisse der Studie für diese Patienten Gültigkeit haben. Patienten mit Hirnmetastasen sollten ebenfalls nicht in die Studie eingeschlossen werden.

Die in der Studie untersuchte Population entspricht im Wesentlichen dem Anwendungsgebiet von Lenvatinib + Everolimus.

Die Patienten wurden stratifiziert nach dem Hämoglobinwert (≤ 13 g/dl vs. > 13 g/dl für Männer und $\leq 11,5$ g/dl vs. $> 11,5$ g/dl für Frauen) und korrigiertem Serumkalziumwert (≥ 10 mg/dl vs. < 10 mg/dl) und dabei im Verhältnis 1:1:1 randomisiert einer Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus, Lenvatinib oder Everolimus zugeteilt. Insgesamt wurden 153 Patienten randomisiert: 51 Patienten im Lenvatinib + Everolimus-Arm, 52 Patienten im Lenvatinib-Arm und 50 Patienten im Everolimus-Arm. Relevant für die vorliegende Nutzenbewertung sind der Studienarm mit der Kombination Lenvatinib + Everolimus und der Studienarm mit Everolimus in Monotherapie.

Die Patienten im Lenvatinib + Everolimus-Arm erhielten täglich oral 18 mg Lenvatinib und 5 mg Everolimus. Die Patienten im Everolimus-Arm erhielten täglich oral 10 mg Everolimus. Dosismodifikationen waren in beiden relevanten Behandlungsarmen erlaubt und entsprachen den Anforderungen der jeweiligen Fachinformation [3,4].

Vorherige Medikation, die für die Gesundheit der Patienten als notwendig erachtet wurde, konnte weitergeführt werden. Darüber hinaus konnten alle Patienten begleitend eine unterstützende Behandlung von krankheitsbezogenen Symptomen erhalten. Bei der bereits vorher eingenommenen Medikation als auch bei der Begleitmedikation waren alle Medikationen erlaubt, für die kein Einfluss auf die Auswertung oder eine Wechselwirkung mit den Wirkstoffen der Studie erwartet wurde. Andere Krebstherapien wie Chemotherapie, endokrine Therapie, Strahlentherapie oder Immuntherapie waren nicht erlaubt.

Die Behandlung von Lenvatinib + Everolimus oder Everolimus sollte in beiden Studienarmen maximal bis zum Krankheitsprogress oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden. Nach Abbruch der Studienmedikation (z. B. wegen Krankheitsprogression) konnten die Patienten in beiden Behandlungsarmen mit Folgetherapien behandelt werden. Es gab keine Angaben bezüglich einer Einschränkung der Folgetherapie. Ein Wechsel von der Vergleichs- in die Interventionsgruppe war nicht vorgesehen. Der Anteil der Patienten mit einer Folgetherapie lag zum 1. Datenschnitt im Lenvatinib + Everolimus-Arm bei 25,5 %, im Everolimus-Arm bei 32,0 %.

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

Auswertung und Datenschnitte

Für die Studie 205 war nur ein Analysezeitpunkt für den primären Endpunkt PFS vorab geplant. Diese primäre Analyse des PFS sollte erfolgen, sobald mindestens 90 Progressionsereignisse über alle 3 Studienarme und mindestens 60 Progressionsereignisse für jeden der präspezifizierten Vergleiche zwischen den Studienarmen erreicht wurden. Der Datenschnitt für die primäre Analyse des PFS erfolgte zum 13.06.2014. Zu diesem Zeitpunkt wurden zusätzlich Analysen zum Gesamtüberleben sowie zu Nebenwirkungen durchgeführt. Patienten, die zum Zeitpunkt der primären Analyse noch unter Behandlung waren, wurden wie randomisiert weiterbehandelt. Ein weiterer, nicht vorab geplanter Datenschnitt wurde am 10.12.2014 zur Aktualisierung der Daten zum Gesamtüberleben durchgeführt. Dieser Datenschnitt wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, da er post hoc ohne eine Begründung durchgeführt wurde. Der 3. Datenschnitt zum 31.07.2015 wurde auf Empfehlung der Food and Drug Administration (FDA) vorgenommen, um aktuellere Daten mit höherer Aussagekraft zu erhalten. Er wurde auch von der European Medicines Agency (EMA) zur Zulassung von Lenvatinib herangezogen. Zu diesem Datenschnitt legt der pU Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der 3. Datenschnitt als maßgeblich erachtet, da es sich hier um aktuellere Daten handelt und davon ausgegangen werden kann, dass der Zeitpunkt des Datenschnitts nicht datengesteuert erfolgte.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
Studie 205	
Mortalität Gesamtüberleben	bis zur primären Analyse alle 8 Wochen, danach ^a alle 12 Wochen bis zum Tod, Studienende oder Entzug der Einwilligung zur Kontaktaufnahme
Morbidität gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine patientenrelevanten Endpunkte in dieser Kategorie erhoben wurde in der Studie nicht untersucht
Nebenwirkungen alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
a: Patienten, die zum Zeitpunkt der primären Analyse unter Behandlung waren, wurden wie randomisiert weiterbehandelt. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus	

Von den eingeschlossenen Endpunkten wurde lediglich das Gesamtüberleben bis zum Tod erhoben. Die Nebenwirkungen wurden bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung (zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. der Zeit bis zum Versterben der Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Tabelle 9 und Tabelle 10 zeigen die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 9: Patientencharakteristika (Demografie) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus

Studie Charakteristika Kategorie	Lenvatinib + Everolimus	Everolimus
Studie 205	N ^a = 51	N ^a = 50
Alter [Jahre], Mittelwert (SD)	62 (8)	59 (9)
BMI (kg / m ²) Mittelwert (SD)	27,3 (3,7)	27,9 (4,8)
Geschlecht [w / m], %	31 / 69	24 / 76
Ethnie, n (%)		
weiß	50 (98)	47 (94)
asiatisch	1 (2)	2 (4)
andere	0 (0)	1 (2)
Datenschnitt 13.06.2014:		
Therapieabbruch, n (%)	38 (74,5)	47 (94,0)
Studienabbruch, n (%)	1 (2)	1 (2)
Datenschnitt 31.07.2015:		
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a: Anzahl randomisierter Patienten		
BMI: Body-Mass-Index; k. A.: keine Angabe; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich		

Tabelle 10: Patientencharakteristika (Krankheitsmerkmale) – RCT, direkter Vergleich:
Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus

Studie Charakteristika Kategorie	Lenvatinib + Everolimus	Everolimus
Studie 205	N ^a = 51	N ^a = 50
ECOG-Performance-Status, n (%)		
0	27 (52,9)	28 (56,0)
1	24 (47,1)	22 (44,0)
Zeit von Diagnose (RCC) bis Randomisierung (Monate)		
Median [Min; Max]	31,8 [5,1; 215,9]	26,0 [2,0; 147,2]
Ausdehnung RCC zu Studienbeginn, n (%)		
inoperabel fortgeschritten	4 (7,8)	1 (2,0)
metastasiert	47 (92,2)	49 (98,0)
MSKCC-Risikoscore, n (%)		
günstig	12 (23,5)	12 (24,0)
intermediär	19 (37,3)	19 (38,0)
ungünstig	20 (39,2)	19 (38,0)
Heng-Kriterien		
günstig	8 (16,0)	9 (18,0)
intermediär	32 (64,0)	29 (58,0)
ungünstig	10 (20,0)	12 (24,0)
Anzahl der vorausgegangenen Therapieregime, n (%)		
1	44 (86,3)	41 (82,0)
2	6 (11,8)	9 (18,0)
3	1 (2,0)	0
vorhergehende gegen VEGF gerichtete Behandlung, n (%)		
ja	51 (100,0)	50 (100,0)
a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCC: Renal Cell Carcinoma; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; vs.: versus		

Die demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika sind zwischen beiden Studienarmen hinreichend vergleichbar. Die Patienten der Studie 205 waren im Mittel etwa 60 Jahre alt. Die Mehrheit der Patienten war männlich und weiß. Der Body-Mass-Index (BMI) lag im Mittel bei etwa 28 kg/m² in beiden Studienarmen.

In die Studie wurden nur Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1 eingeschlossen, bei über der Hälfte der Patienten lag der ECOG-PS bei 0. Die mediane Zeit seit Diagnose war im Kombinationsarm etwas höher als im Everolimus-Arm. In beiden Armen lag bei den

Patienten mehrheitlich eine Metastasierung vor. Außerdem wiesen die Patienten mehrheitlich ein intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil gemäß dem Memorial-Sloan-Kettering-Cancer-Center(MSKCC)-Score oder den Heng-Kriterien auf.

Der Anteil der Therapieabbrüche zum 1. Datenschnitt vom 13.06.2014 war im Lenvatinib + Everolimus-Arm geringer als im Everolimus-Arm und beruht in beiden Armen hauptsächlich auf radiologischer Progression der Erkrankung oder unerwünschten Ereignissen. Der Anteil der Patienten mit radiologischer Progression lag bei 37,3 % im Kombinationsarm gegenüber 70,0 % im Everolimus-Arm. Der Anteil der Studienabbrecher betrug in beiden Armen jeweils 2 %. Für den maßgeblichen Datenschnitt vom 31.07.2015 lagen keine Angaben zum Studien- oder Therapieabbruch vor.

Obwohl die Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus gemäß Zulassung grundsätzlich nicht auf das klarzellige Nierenzellkarzinom beschränkt ist [3], wurden in die Studie 205 bis auf einen Patienten im Lenvatinib + Everolimus-Arm nur Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom eingeschlossen. Dieser histologische Subtyp macht jedoch mit bis zu 90 % die größte Gruppe unter den Nierenzellkarzinomen aus [5,6].

Tabelle 11 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patienten und die Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT , direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus

Studie	Lenvatinib + Everolimus	Everolimus
Datenschnitt		
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
Studie 205	N = 51	N = 50
Datenschnitt 13.06.2014		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max] ^a	7,59 [0,66; 22,60]	4,06 [0,26; 20,07]
Mittelwert (SD) ^a	9,37 (6,64)	6,15 (5,18)
Beobachtungsdauer		k. A.
Datenschnitt 31.07.2015		
Behandlungsdauer		k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Mortalität		k. A.
Morbidität	keine patientenrelevanten Endpunkte in dieser Kategorie erhoben	
gesundheitsbezogene Lebensqualität	wurde in der Studie nicht untersucht	
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max] ^a	8,77 [0,49; 32,43]	5,26 [0,92; 33,58]
Mittelwert (SD) ^a	11,89 (9,16)	7,34 (6,79)
a: eigene Berechnung aus Tagesangaben		
k. A: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Die mediane Behandlungsdauer war zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts vom 13.06.2014 im Lenvatinib + Everolimus-Arm mit 7,59 Monaten gegenüber 4,06 Monaten im Everolimus-Arm deutlich länger. Zum maßgeblichen Datenschnitt vom 31.07.2015 lagen für die Behandlungsdauer keine Angaben vor.

Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen liegen Angaben über die Beobachtungsdauer zum maßgeblichen Datenschnitt vom 31.07.2015 vor. Die mediane Beobachtungsdauer für Nebenwirkungen war dabei im Kombinations-Arm deutlich höher: 8,77 Monate im Lenvatinib + Everolimus-Arm und 5,26 Monate im Everolimus-Arm. Die Nachbeobachtung erfolgte bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.

Tabelle 12 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studie 205	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie 205 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch die unterschiedliche Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen ergeben, sind in den Abschnitten 2.4.2 und 2.7.2.4.2 zum endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - keine patientenrelevanten Endpunkte in dieser Kategorie erhoben
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - wurde in der eingeschlossenen Studie nicht erhoben
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)
 - schwere UE (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus

Studie	Endpunkte											
	Gesamtüberleben	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Anämie (PT, CTCAE-Grad 3 oder 4)	Diarrhö PT CT, CAE-Grad 3 oder 4)	Hypertonie (PT, CTCAE-Grad 3 oder 4)	Blutungen (SMQ)	Infektionen (SOC)	Pneumonitis (PT)
Studie 205	ja	nein ^a	nein ^b	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^c	nein ^c	nein ^c
<p>a: keine patientenrelevanten Endpunkte in dieser Kategorie erhoben b: wurde in der Studie nicht untersucht c: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe die Abschnitte 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>												

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtüberleben	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Anämie (PT, CTCAE-Grad 3 oder 4)	Diarrhö (PT, CTCAE-Grad 3 oder 4)	Hypertonie (PT, CTCAE-Grad 3 oder 4)	Blutungen (SMQ)	Infektionen (SOC)	Pneumonitis (PT)
Studie 205	N	N	- ^a	- ^a	H ^{b, c}	H ^{b, c}	H ^{b, c}	H ^{b, c}	H ^{b, c}	H ^{b, c}	- ^d	- ^d	- ^d
<p>a: Endpunkt nicht erhoben b: potenziell informative Zensierung c: innerhalb des Cox-Proportional-Hazards-Modells abweichende Stratifizierung von der primär geplanten Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2) d: keine verwertbaren Daten vorhanden</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>													

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund potenziell informativer Zensierung als hoch eingeschätzt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu Nebenwirkungen als niedrig bewertet.

In der Kategorie Morbidität wurden keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben, die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie 205 nicht untersucht.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Lenvatinib + Everolimus bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zusammen.

Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind, sofern verfügbar, im Anhang A dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Studie 205 (Datenschnitt 31.07.2015)					
Mortalität					
Gesamtüberleben	51	25,5 [16,4; 32,1] ^b 32 (62,7)	50	15,4 [11,8; 20,6] ^b 37 (74,0)	0,59 [0,36; 0,97] 0,035 ^c
Morbidität keine patientenrelevanten Endpunkte in dieser Kategorie erhoben					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der eingeschlossenen Studie nicht untersucht					
<p>a: HR und 95 %-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Hämoglobin und korrigiertem Serumkalzium b: Median mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode berechnet und das 95 %-KI auf Basis der Greenwood-Formel c: eigene Berechnung aus Angaben zum 95 %-KI HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>					

Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus
	N	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) ^a	HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert
Studie 205 (Datenschnitt 31.07.2015)					
Nebenwirkungen					
UE (ergänzende Darstellung)	51	4 [k. A.] 51 (100,0)	50	8 [k. A.] 50 (100,0)	-
SUE	51	361 [k. A.] 30 (58,8)	50	232 [k. A.] 21 (42,0)	1,18 [0,66; 2,10] k. A.
Abbruch wegen UE	51	n. e. [k. A.] 13 (25,5)	50	n. e. [k. A.] 6 (12,0)	1,64 [0,62; 4,37] k. A.
schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	51	48 [k. A.] 39 (76,5)	50	177 [k. A.] 27 (54,0)	1,59 [0,96; 2,62] k. A.
Anämie (CTCAE-Grad 3 oder 4)	51	n. e. [k. A.] 4 (7,8)	50	n. e. [k. A.] 6 (12,0)	0,50 [0,14; 1,83] k. A.
Diarrhö (CTCAE-Grad 3 oder 4)	51	n. e. [k. A.] 10 (19,6)	50	n. e. [k. A.] 1 (2,0)	9,22 [1,18; 72,19] k. A.
Hypertonie (CTCAE-Grad 3 oder 4)	51	n. e. [k. A.] 7 (13,7)	50	n. e. [k. A.] 1 (2,0)	6,02 [0,74; 49,34] k. A.
Blutungen ^c	51	k. A.	50	k. A.	k. A.
Infektionen ^d	51	k. A.	50	k. A.	k. A.
Pneumonitis ^e	51	k. A.	50	k. A.	k. A.
<p>a: Median mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode berechnet und das 95 %-KI auf Basis der Greenwood-Formel</p> <p>b: HR und 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell</p> <p>c: Dem Studienbericht sind zum Datenschnitt vom 13.06.2014 für das MedDRA SMQ Blutungsbegriffe (ausschl. Laborbegriffe) folgende Ereigniszahlen zu entnehmen: Lenvatinib + Everolimus 15 (29,4 %), davon 4 (7,8 %) mit CTCAE-Grad ≥ 3; Everolimus 13 (26,0 %), davon 1 (2,0 %) mit CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>d: Dem Studienbericht sind zum Datenschnitt vom 13.06.2014 für das MedDRA SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen mit CTCAE-Grad ≥ 3 folgende Ereigniszahlen zu entnehmen: Lenvatinib + Everolimus 5 (9,8 %); Everolimus 4 (8,0 %) (siehe Tabelle 25 in Anhang B)</p> <p>e: Dem Studienbericht sind zum Datenschnitt vom 13.06.2014 für das MedDRA PT Pneumonitis mit CTCAE-Grad ≥ 3 folgende Ereigniszahlen zu entnehmen: Lenvatinib + Everolimus 0 (0,0 %); Everolimus 3 (6,0 %) (siehe Tabelle 25 in Anhang B)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus; SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus ergab für den maßgeblichen 3. Datenschnitt zum 31.07.2015 einen statistisch signifikanten Vorteil für Lenvatinib + Everolimus. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Everolimus.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Morbidität

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

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Endpunkt PFS in der Kategorie Morbidität einen Hinweis auf einen Zusatznutzen beansprucht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie 205 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht. Daraus ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUE

Für den Endpunkt SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Everolimus, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Everolimus, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen

höheren oder geringeren Schaden von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Everolimus, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Spezifische UE

Die in der Tabelle 16 dargestellten spezifischen UE wurden über die Beschäftigung mit dem Thema identifiziert. Für die Endpunkte der häufigsten bevorzugten Begriffe (PT) Anämie, Hypertonie und Diarrhö lagen im Dossier Überlebenszeitanalysen zu schweren UE der CTCAE-Grade 3 oder 4 vor. Für die Endpunkte Blutungen (standardisierte MedDRA-Abfrage [SMQ]), Infektionen (Systemorganklasse [SOC]) und Pneumonitis (PT) gab es im Dossier lediglich Analysen auf der Basis von Ereignishäufigkeiten. Die hierauf basierenden relativen Risiken stellen jedoch aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den beiden Behandlungsarmen keine adäquate Auswertung dar (siehe Abschnitte 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3).

Anämie und Hypertonie (CTCAE-Grad 3 oder 4)

Für die Endpunkte Anämie und Hypertonie (CTCAE-Grad 3 oder 4) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Everolimus, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der diese Endpunkte nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen hat.

Diarrhö (CTCAE-Grad 3 oder 4)

Für den Endpunkt Diarrhö (CTCAE-Grad 3 oder 4) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Lenvatinib + Everolimus. Unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Everolimus.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der diesen Endpunkt nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen hat.

Blutungen, Infektionen und Pneumonitis

Für die Endpunkte Blutungen, Infektionen und Pneumonitis lagen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Everolimus, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der diese Endpunkte nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen hat.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung wurden folgende Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre, \geq 65 Jahre)
- Geschlecht (Männer, Frauen)
- Region (Europa, USA)

Voraussetzung für einen Beleg für eine Effektmodifikation ist eine statistisch signifikante Interaktion mit einem p-Wert < 0,05. Ein p-Wert \geq 0,05 und < 0,2 liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation. Für den Endpunkt Gesamtüberleben sollten Ergebnisse dargestellt werden, bei denen es mindestens einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gibt. Für alle anderen Endpunkte wurden aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und damit Beobachtungszeiten und der potenziell informativen Zensierung nur Ergebnisse betrachtet, bei denen ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (siehe Abschnitt 2.7.2.2). Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse betrachtet, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

In Modul 4 A liegen für alle genannten Subgruppenmerkmale verwertbare Daten zu den eingeschlossenen Endpunkten Gesamtüberleben, SUE, Abbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3) vor. Der pU legt Überlebenszeitanalysen zu den Subgruppenergebnissen zum maßgeblichen Datenschnitt vom 31.07.2015 vor.

Die Ergebnisse der Studie 205 zeigen für den Endpunkt Gesamtüberleben keinen Hinweis auf oder Beleg für eine Effektmodifikation durch die betrachteten Merkmale. Die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen zeigen in den Subgruppenanalysen keinen Beleg für eine Effektmodifikation. Eine Darstellung von Subgruppenergebnissen in der Nutzenbewertung entfällt daher.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [7].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergibt für Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Everolimus folgende Bewertung:

- für das Gesamtüberleben einen Hinweis auf einen Zusatznutzen,
- für den Endpunkt Diarrhö (CTCAE-Grad 3 oder 4) einen Anhaltspunkt für einen größeren Schaden.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus Median der Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: 25,5 vs. 15,4 Monate HR: 0,59 [0,36; 0,97] p = 0,035 ^c Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität 0,95 ≤ KI ₀ < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Morbidität		
keine patientenrelevanten Endpunkte in dieser Kategorie erhoben		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
wurde in der eingeschlossenen Studie nicht untersucht		
Nebenwirkungen		
SUE	Median: 361 vs. 232 Tage HR: 1,18 [0,66; 2,10] p = k. A.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,64 [0,62; 4,37] p = k. A.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Median: 48 vs. 177 Tage HR: 1,59 [0,96; 2,62] p = k. A.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Anämie (CTCAE-Grad 3 oder 4)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,50 [0,14; 1,83] p = k. A.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Diarrhö (CTCAE-Grad 3 oder 4)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 9,22 [1,18; 72,19] HR ^d : 0,11 [0,01; 0,85] p = k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Hypertonie (CTCAE-Grad 3 oder 4)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 6,02 [0,74; 49,34] p = k. A.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Blutungen	keine verwertbare Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	keine verwertbare Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Pneumonitis	keine verwertbare Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus (Fortsetzung)

<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: eigene Berechnung aus Angaben zum 95 %-KI d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Everolimus

Positive Effekte	Negative Effekte
<p>Mortalität ▪ Gesamtüberleben Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering</p>	<p>schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Diarrhö (CTCAE-Grad 3 oder 4): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</p>
<p>gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der eingeschlossenen Studie nicht untersucht</p>	
<p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events</p>	

In der Gesamtschau ergeben sich ein positiver und ein negativer Effekt unterschiedlicher Ergebnissicherheit.

Auf der Seite der positiven Effekte liegt in der Kategorie Mortalität ein Hinweis auf einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering vor. Dem gegenüber steht auf der Seite der negativen Effekte in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt Diarrhö (CTCAE-Grad 3 oder 4) ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich.

Anzumerken ist, dass durch die geringe Patientenzahl in der Studie und die damit verbundene geringe Power zur Identifizierung statistisch signifikanter Effekte sowohl positive als auch negative Effekte unter- oder überschätzt werden können. Die Abwägung der Effekte ist dadurch erschwert. Darüber hinaus fehlen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten, wird die Ergebnissicherheit insgesamt auf einen Anhaltspunkt abgesenkt.

Aufgrund des Mortalitätsvorteils verbleibt trotz des Anhaltspunkts für einen höheren Schaden beträchtlichen Ausmaßes und der fehlenden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität insgesamt ein geringer Zusatznutzen. Dies ist durch den Verlauf der Kaplan-Meier-Kurve

zum Gesamtüberleben in Verbindung mit dem absoluten Anteil von Patienten mit schwerer Diarrhö begründet.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Lenvatinib + Everolimus gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus.

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Lenvatinib + Everolimus – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	Everolimus	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für die Population der erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

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

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Eisai. An open-label, multicenter Phase Ib/2 study of E7080 alone, and in combination with everolimus in subjects with unresectable advanced or metastatic renal cell carcinoma following one prior VEGF-targeted treatment [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 16.11.2016]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-019484-10>.

Eisai. A study of E7080 alone, and in combination with everolimus in subjects with unresectable advanced or metastatic renal cell carcinoma following one prior vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted treatment; full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.09.2016 [Zugriff: 16.11.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01136733>.

Eisai. An open-label, multicenter phase 1b/2 study of E7080 alone, and in combination with everolimus in subjects with unresectable advanced or metastatic renal cell carcinoma Following one prior VEGF targeted treatment; study E7080-G000-205; final statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2014.

Eisai. An open-label, multicenter phase 1b/2 study of E7080 alone, and in combination with everolimus in subjects with unresectable advanced or metastatic renal cell carcinoma following one prior VEGF-targeted treatment; study E7080-G000-205; clinical study protocol; amendment 05 [unveröffentlicht]. 2014.

Eisai. An open-label, multicenter phase Ib/2 study of E7080 alone, and in combination with everolimus in subjects with unresectable advanced or metastatic renal cell carcinoma following one prior VEGF-targeted treatment: study E7080-G000-205; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Eisai. A study of E7080 alone, and in combination with everolimus in subjects with unresectable advanced or metastatic renal cell carcinoma following one prior vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted treatment: study E7080-G000-205; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2016.

Glen H. Lenvatinib therapy for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. *Future Oncol* 2016; 12(19): 2195-2204.

Motzer R, Hutson T, Glen H, Michaelson D, Molina AM, Eisen T et al. Randomized phase II, three-arm trial of lenvatinib (LEN), everolimus (EVE), and LEN+EVE in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2015; 33(15 Suppl 1): Abstract 4506.

Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina AM, Eisen T 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): 1473-1482.

Motzer RJ, Hutson TE, Ren M, Dutcus C, Larkin J. Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Lancet Oncol* 2016; 17(1): e4-e5.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt Everolimus als die zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung. Er schließt sich damit der Festlegung des G-BA an. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib + Everolimus bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung, gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Bewertung soll laut pU hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) erfolgen.

Der Fragestellung und den Einschlusskriterien wird weitgehend gefolgt.

Patientenpopulation

Die Zielpopulation der Fragestellung des pU sind Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die bereits eine systemische, gegen VEGF gerichtete Therapie erhalten haben. Der pU beschreibt das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom als eine Erkrankung, bei der aufgrund der lokalen Ausbreitung des Tumors und / oder der Bildung von Metastasen eine kurativ-operative Therapie nicht mehr möglich und daher eine systemische Therapie indiziert ist. Nach Auffassung des pU umfasst die Indikation demnach Patienten, deren Erkrankung als primär inoperables fortgeschrittenes oder metastasiertes Nierenzellkarzinom einzuordnen ist. In Abschnitt 3.2.4 des Modul 3 A gibt der pU an, dass für den überwiegenden Teil der Patienten eine Zuordnung zu einem bestimmten Stadium nach UICC (Union Internationale Contre le Cancer) möglich sei. Sowohl Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, inoperablen Tumor (Infiltration über die Gerota-Faszia hinaus, T4) als auch Patienten mit Metastasierung (Fernmetastasen, M1) seien dem Stadium IV nach UICC zuzuordnen. Vereinzelt könne es darüber hinaus Patienten geben, deren Erkrankung zwar Stadium III nach UICC zuzuordnen sei, deren Erkrankung jedoch im klinisch-therapeutischen Sinne bereits als fortgeschritten einzustufen sei.

Der Einschätzung des pU wird gefolgt.

Endpunkte

Als Endpunkte nennt der pU in Abschnitt 4.2.2 des Modul 4 A neben dem Gesamtüberleben und Nebenwirkungen in der Kategorie Morbidität das progressionsfreie Überleben (PFS). In Tabelle 4-D des Modul 4 A nennt er zusätzlich die Endpunkte Morbidität (Symptomatik) und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Für den Endpunkt PFS ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Das Vorgehen des pU bleibt jedoch ohne Konsequenz, da es nicht zum Ausschluss relevanter Studien geführt hat. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist Abschnitt 2.7.2.4.3 zu entnehmen.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCT. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, RCT gemäß den Anforderungen des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials(CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14, inklusive Patientenflussdiagramm) darzustellen. Das Vorgehen des pU ist hinreichend beschrieben.

Patientencharakteristika

Der pU beschreibt die Patienten in den Studien mittels der folgenden Patientencharakteristika: Alter, Geschlecht, ethnische Gruppe, Ethnizität, ECOG-PS, Körpergewicht, Hämoglobinwert, korrigiertes Serumkalzium, Zeit von Diagnosestellung bis zur Randomisierung, Alter zu Diagnose, Renal-Cell-Carcinoma(RCC)-Diagnoseklassifikation, Ausdehnung RCC zu Studienbeginn, MSKCC-Risikoscore, Heng-Kriterien, Anzahl vorangegangener Therapie-regime, Art der vorangegangenen Therapie, vorhergehende gegen VEGF gerichtete

Behandlung und vorangegangene biologische Wirkstoffe. Die Auswahl der Patientencharakteristika begründet er nicht.

Diese Kriterien sind für eine adäquate Charakterisierung des Patientenkollektivs ausreichend. In die vorliegende Nutzenbewertung werden ergänzend die Kriterien Therapie- und Studienabbrüche sowie BMI aufgenommen, während einige der genannten Charakteristika nicht dargestellt werden.

Endpunkte

Als patientenrelevante Endpunkte nennt der pU Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (PFS) und Nebenwirkungen. Er beschreibt ausführlich, warum diese Endpunkte aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib + Everolimus relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Meta-Analysen

Da im Dossier nur eine relevante Studie identifiziert wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

In Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.4 wird die Durchführung von Sensitivitätsanalysen bezüglich PFS beschrieben. Gründe für die Auswahl und die Beschränkung auf diese speziellen Sensitivitätsanalysen fehlen. Die im Dossier präsentierten Sensitivitätsanalysen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird im Wesentlichen gefolgt.

Jedoch liegt in der vorliegenden Dossierbewertung für die Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten und informativen Zensierungen ein hohes Verzerrungspotenzial vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Auch die Subgruppen können sich in ihren Beobachtungszeiten unterscheiden, wodurch es zu

unterschiedlichen Stärken der Verzerrung in den Subgruppen kommen kann. Allein durch diese Verzerrung können aus Interaktionstests statistisch signifikante Ergebnisse resultieren. Daher fließen in die vorliegende Nutzenbewertung für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen nur Subgruppenanalysen ein, für die Belege für eine Interaktion ($p < 0,05$) vorliegen.

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.7.2.4.3.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Lenvatinib + Everolimus identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung, legt der pU die RCT 205 vor, in der Lenvatinib + Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie verglichen wurde. Der pU zieht diese Studie zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie heran.

Der Einschätzung der Relevanz der Studie 205 für die Bewertung des Zusatznutzens wird gefolgt.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Studiendesign

Die Angaben des pU zu den Studieninterventionen wurden mit den Angaben aus dem Studienbericht ergänzt. Zur Behandlungsdauer lagen für den maßgeblichen 3. Datenschnitt (31.07.2015) keine Angaben im Dossier vor.

Population

In die Studie 205 wurden erwachsene Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem oder metastasiertem, vorwiegend klarzelligem, Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung eingeschlossen.

Dem pU nach sind Patienten mit primär inoperablem fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom von der Indikation fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom umfasst (siehe auch Abschnitt 2.7.2.1). Dies entspricht der Auffassung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), wonach die Begriffe “inoperabel fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom“ und metastatisches Nierenzellkarzinom“ untereinander austauschbar verwendet werden. Beide repräsentieren das Stadium IV des Nierenzellkarzinoms. Daher sei die Indikation der

zugelassenen Wirkstoffe in Zweitlinie die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom [8]. Der G-BA geht für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet davon aus, dass eine Operation und/oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) infrage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt.

Die in der Studie des pU untersuchten Patienten entsprechen somit dem Anwendungsgebiet von Lenvatinib + Everolimus für die vorliegende Fragestellung.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studie 205 aufgrund des Studiendesigns, der Studienpopulation und der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Patienten würden zu 97,4 % der ethnischen Gruppe der Kaukasier angehören und 4 der 5 Länder mit Studienzentren seien europäische Länder. Die Patienten aus Zentren der USA würden mit den in Europa vergleichbaren hohen Standards behandelt. Die Therapieempfehlungen der deutschen [5] und europäischen [9,10] bzw. internationalen [11] Leitlinien seien vergleichbar.

Der pU merkt aber an, dass das durchschnittliche Alter der Patienten der Studie 205 mit 61 Jahren geringer sei als das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland. Tatsächlich lag das mediane Erkrankungsalter in Deutschland für das zuletzt berichtete Jahr 2012 bei 68 Jahren für Männer und bei 72 Jahren für Frauen [12]. Das mediane Alter der Studienpopulation bei Diagnose lag im Median bei 57 Jahren. Dem pU nach gebe es aber keine relevante Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Diese Überlegungen ermöglichen aber aufgrund der hohen Unsicherheit der Ergebnisse der Subgruppenanalysen (siehe dazu Abschnitt 2.7.2.2) keine Einschätzung, ob die Ergebnisse der Studie 205 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene, sowie für den Endpunkt Gesamtüberleben ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU schätzt das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig ein. Dieser Bewertung wird gefolgt.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen bewertet der pU ebenfalls als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht gefolgt. Die Ergebnisse für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Diarrhö, Hypertonie und Anämie werden entgegen der Bewertung des pU als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Die Beobachtungszeit für die Überlebenszeitanalyse wird durch die Krankheitsprogression

gesteuert. Wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen Krankheitsprogression und den Endpunkten zu unerwünschten Ereignissen liegen wahrscheinlich Zensierungen vor, die für die Analyse informativ sind. Bei einem Verhältnis der medianen Beobachtungszeit des Everolimus-Arms gegenüber der des Lenvatinib + Everolimus-Arms von 60 % ist informative Zensierung in einem deutlichen Umfang möglich. Die Annahme des Cox-Proportional-Hazards-Modells, dass es sich bei den Zensierungen um nicht informative Zensierungen handelt, ist potenziell in deutlichem Umfang verletzt. Darüber hinaus wurde für diese Endpunkte ein unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell verwendet, während für den Endpunkt Gesamtüberleben das a priori spezifizierte Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (≤ 13 g/dl vs. > 13 g/dl für Männer und $\leq 11,5$ g/dl vs. $> 11,5$ g/dl für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (≥ 10 mg/dl vs. < 10 mg/dl) verwendet wurde. Diese Abweichung wurde nicht begründet.

Über die vom pU dargestellten Endpunkte hinaus wurden zusätzlich die Endpunkte Blutungen, Infektionen und Pneumonitis herangezogen. Für diese Endpunkte lagen jedoch nur Ereignishäufigkeiten zum 1. Datenschnitt vor. Die hierauf basierenden relativen Risiken stellen jedoch aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungsdauer keine adäquate Auswertung dar. Darüber hinaus lagen für diese Endpunkte keine Daten für den in dieser Dossierbewertung herangezogenen 3. Datenschnitt vor, sodass keine Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen wurde.

Für die Gesamtrate UE erfolgt keine Kommentierung der Bewertung des Verzerrungspotenzials, da diese als nicht interpretierbar angesehen und lediglich deskriptiv dargestellt wird.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Die Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität aller im Dossier beschriebenen Endpunkte wurden geprüft. Die Ergebnisse dieser Prüfungen werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils beschrieben, welche Endpunkte und gegebenenfalls Operationalisierungen in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen und – falls vom Vorgehen des pU abweichend – ausgeschlossen wurden.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. Das Gesamtüberleben war operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod aufgrund jeglicher Ursache.

Morbidität

- PFS: nicht eingeschlossen

Das PFS war operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und der ersten radiologisch bestätigten Krankheitsprogression oder dem Tod aus jeglicher Ursache. Das Eintreten einer Progression wurde anhand bildgebender Verfahren gemäß dem Algorithmus der Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (RECIST) in der Version 1.1 [13] bestimmt.

Der pU erachtet PFS als patientenrelevanten Endpunkt. Bei Patienten im zu untersuchenden Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms stelle die Verzögerung der Krankheitsprogression aufgrund des in der Regel nicht mehr kurativ, sondern nur noch palliativ möglichen Behandlungsansatzes neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens ein weiteres zentrales Ziel der Therapie dar. Ein Progress ginge für den Patienten unmittelbar mit einer Verschlechterung der tumorassoziierten Symptomatik einher. Im Fall der Bildung von Metastasen resultiere der Progress beim Nierenzellkarzinom in einer direkten Verschlechterung der Krankheitsprognose, welche eine Verschlechterung auf die Überlebensrate zufolge hätte. Demzufolge sei die Feststellung eines Progresses für den Patienten mit unmittelbarer Todesangst verbunden.

Die Ausführungen des pU zeigen, dass das PFS ein Surrogat insbesondere für das Gesamtüberleben, die Symptomatik und die Lebensqualität darstellt. Der pU sieht das PFS jedoch explizit nicht als Surrogatendpunkt sondern als alleinstehenden patientenrelevanten Endpunkt an. Dem pU nach betone auch die EMA den hohen Stellenwert des PFS und empfehle dieses alternativ zum Gesamtüberleben als primären Endpunkt in onkologischen Studien [14,15]. Auch das Bundesinstitut für Arzneimittel (BfArM) und die EMA erachteten das PFS als patientenrelevanten Endpunkt [15,16].

Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA habe darüber hinaus in einer Stellungnahme zur Überarbeitung der Leitlinie zur Prüfung von Antitumorthérapien gefordert, dass die alleinstehende klinische Relevanz von PFS auch in Abwesenheit einer Verbesserung von OS anerkannt werden solle. Eine beratende Expertengruppe des CHMP habe dabei festgestellt, dass PFS als klinisch relevanter Endpunkt zu betrachten sei, selbst wenn Verbesserungen im PFS nicht mit einer dokumentierten Verlängerung des OS einhergingen, solange es keine Hinweise auf negative Auswirkungen auf das Gesamtüberleben gebe [14].

Die Patientenrelevanz des PFS ergibt sich aber nicht unmittelbar, da in der Studie 205 das PFS mittels bildgebender Verfahren und nicht anhand beispielsweise der Symptomatik erhoben wurde. Es ist zwar richtig, dass die EMA die Möglichkeit, das PFS als primären Endpunkt in der Studie zu erheben, diskutiert. Diese Diskussion erfolgt jedoch stets im Zusammenhang mit den Anforderungen an die Zulassung (Nachweis klinischer Wirksamkeit und Unbedenklichkeit). Dies bedingt nicht, dass dieser Endpunkt zur Beschreibung eines

patientenrelevanten Therapieeffekts eines Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden kann. Die EMA betont außerdem, dass das Gesamtüberleben klinisch insgesamt der überzeugendere Endpunkt ist [14,15] und die klinische Relevanz des über die RECIST-Kriterien erhobenen PFS aufgrund fehlender Erfassung von Symptomatik schwer zu bestimmen ist [14].

Zusammenfassend wird das PFS in der vorliegenden Operationalisierung daher nicht als patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen.

- Objektive Ansprechrates: nicht eingeschlossen

Der pU stellt diesen Endpunkt ergänzend zur Unterstützung der klinischen Relevanz des PFS und der Robustheit der Ergebnisse dar. Wie das PFS wurde die objektive Ansprechrates anhand bildgebender Verfahren gemäß dem Algorithmus von RECIST in der Version 1.1 bestimmt. Zur Nichtberücksichtigung des Endpunkts gelten grundsätzlich die zum PFS aufgeführten Argumente.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie 205 nicht untersucht.

Nebenwirkungen

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und daraus folgenden Beobachtungszeiten zwischen den beiden Studienarmen stellt der pU in Modul 4 A für alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Überlebenszeitanalysen der Zeit bis zum ersten UE vom 3. Datenschnitt vom 31.07.2015 dar und zieht diese zur Ableitung eines geringeren oder höheren Schadens heran. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Zusätzlich stellt der pU die Effektmaße relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz basierend auf den rohen Raten dar, leitet daraus aber keinen Zusatznutzen ab.

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen

Die Zeit bis zum ersten UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Zeit bis zum ersten UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- SUE: eingeschlossen
- schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): eingeschlossen
- schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4): nicht eingeschlossen
- schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4: sofern ein Grad 5 UE vorlag wird dieses mitgezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 vorausging): nicht eingeschlossen

Der pU stellt 3 Operationalisierungen zu den schweren UE nach CTCAE dar. Von diesen wird die Operationalisierung CTCAE-Grad ≥ 3 als relevant angesehen, da hier alle Schweregrade in die Auswertung eingehen. Bei den beiden anderen Operationalisierungen

werden nicht alle Schweregrade einbezogen (CTCAE-Grad 3 oder 4; Grad 5 fehlt) bzw. nicht alle Ereignisse erfasst (CTCAE-Grad 3 oder 4, Grad 5 UE wird mitgezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 vorausging; UE der Grade 5 ohne vorangegangenes schweres UE werden nicht erfasst).

- Abbruch wegen UE: eingeschlossen
- spezifische UE: teilweise eingeschlossen

Der pU stellt in Modul 4 A zusätzlich Ergebnisse zu den häufigsten schweren UE der CTCAE-Grade 3 oder 4 dar, zieht diese aber nicht zur Ableitung eines geringeren oder höheren Schadens heran. Da der pU aber keine Überlebenszeitanalysen zu den Einzelereignissen der Gesamtraten der UE, SUE, schweren UE und Abbrüchen wegen UE zum maßgeblichen 3. Datenschnitt vorgelegt hat, ist die Auswahl nicht überprüfbar.

Die Auswahl spezifischer UE für die Nutzenbewertung sollte anhand auffälliger Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz erfolgen. Zum anderen sollten auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik war jedoch keine umfängliche Auswahl spezifischer UE möglich, weil zu den Einzelereignissen, anhand derer häufige spezifische UE ausgewählt werden sollten, keine Überlebenszeitanalysen zur Verfügung standen. In den Studienunterlagen lagen lediglich Daten basierend auf der Anzahl von Patienten mit mindestens einem Ereignis zum 1. Datenschnitt (13.06.2014) vor. Diese Analysen sind aber aufgrund der zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern nicht adäquat. Für den maßgeblichen 3. Datenschnitt (31.07.2015) waren keine Daten zu häufigen UE verfügbar.

Als spezifische UE, die für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind wurden folgende UE ausgewählt:

- Anämie (PT)
- Diarrhö (PT)
- Hypertonie (PT)
- Blutungen (SMQ)
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)
- Pneumonitis (PT)

Für die UE Anämie, Diarrhö und Hypertonie lagen in Modul 4 A des Dossiers Überlebenszeitanalysen zu schweren UE der CTCAE-Grade 3 oder 4 zum maßgeblichen Datenschnitt vom 31.07.2015 vor. Diese Analysen wurden verwendet. Zu den UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Pneumonitis (PT) und Blutungen (SMQ) standen dagegen lediglich im Studienbericht Auswertungen basierend auf Ereignishäufigkeiten zum 1. Datenschnitt vom 13.06.2014 zur Verfügung. Diese Ereignisse konnten für die

Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Wünschenswert wären Überlebenszeitanalysen für die relevanten Ereignisse gewesen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

In Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung werden ergänzend alle UE zum 1. Datenschnitt (13.06.2014) dargestellt, die mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ in mindestens einem der beiden Studienarme auftraten, sowie alle SUE mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ und häufige Abbrüche wegen UE mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ (Tabelle 23 bis Tabelle 26).

Kommentare zu Ergebnissen

In der Kategorie Morbidität wurden in der Studie 205 keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben, die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben.

Kaplan-Meier-Kurven liegen lediglich für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben vor, wobei letzterer Endpunkt nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurde. Für die UE stellt der pU keine Kaplan-Meier-Kurven zur Verfügung, obwohl er für einen Teil dieser Endpunkte Überlebenszeitanalysen durchführt.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU hat Analysen zu einer Reihe von Subgruppenmerkmalen und Effektmodifikatoren vorgelegt, die zum Teil für den primären Endpunkt PFS a priori festgelegt worden waren. Von diesen Subgruppenmerkmalen wurden das Alter (≤ 65 Jahre / > 65 Jahre), das Geschlecht und die Region (Europa / USA) berücksichtigt. Für die Endpunkte Gesamtüberleben und die Endpunkte zu Nebenwirkungen (außer für einige spezifische UE) liegen Analysen zum 3. Datenschnitt (31.07.2015) vor.

Zur Abbildung des Schweregrads der Erkrankung legt der pU keine geeigneten Subgruppenanalysen vor. Zwar stellt er Subgruppenanalysen zu den Merkmalen ECOG-PS, Hämoglobin und korrigiertes Serumkalzium vor. Ein Vergleich zwischen den Stufen ECOG 0 und ECOG 1 ist aber nicht geeignet, um verschiedene Schweregrade der Erkrankung voneinander abzugrenzen. Die Merkmale Hämoglobinwert und korrigiertes Serumkalzium sind zwar Bestandteil der Risikoscores MSKCC und Heng-Kriterien [17,18], es gibt aber keine Hinweise darauf, dass diese Faktoren allein als Prognosefaktoren aussagekräftig sind. Unklar ist, weshalb der pU keine Subgruppenanalysen mit Einteilung der Patienten in Risikogruppen gemäß MSKCC und/oder Heng liefert, da diese Daten in den Patientencharakteristika vorliegen.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Lenvatinib + Everolimus herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Lenvatinib + Everolimus herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Lenvatinib + Everolimus herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU ordnet die vorliegende Studie 205 auf der Basis der Kriterien der EMA [19] der Evidenzstufe 1b zu und stuft das Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig ein. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Des Weiteren schätzt der pU das Verzerrungspotenzial auch für die Endpunkte zu Nebenwirkungen als niedrig ein. Dieses wird aber abweichend von der Einschätzung des pU als hoch eingeschätzt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Der pU geht von einer hohen Ergebnissicherheit aus. Da auch für statistisch nicht signifikante Ergebnisse zugehörige Konfidenzintervalle dargestellt wurden, gebe es keinen Hinweis auf selektive Ergebnisdarstellung.

Aus Sicht des pU lässt sich aufgrund der Verfügbarkeit einer RCT mit Evidenzgrad 1b ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ableiten. Dieser Einschätzung wird zwar gefolgt. Auf Endpunktebene ist aber allein für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal die Ableitung eines Hinweises für einen Zusatznutzen möglich. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen kann aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2) maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

In der Studie 205 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben. Dadurch ist die Interpretation der Ergebnisse der Studie 205 erschwert. Darüber hinaus fand in der Studie 205 eine Beschränkung der Studienpopulation auf Patienten mit einem ECOG-PS 0 oder 1 statt.

Auf Basis der vom pU vorgelegten Daten ist maximal die Ableitung eines Hinweises auf einen geringen Zusatznutzen möglich.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet auf Basis der Studie 205 einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Lenvatinib + Everolimus gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus ab. Der vom pU beanspruchte Zusatznutzen beruht dabei auf der Abwägung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben (alle 3 Datenschnitte: 13.06.2014, 10.12.2014 und 31.07.2015), zum vom pU eingeschlossenen Morbiditätsendpunkt PFS (primäre Analyse zum 13.06.2014) sowie zu Nebenwirkungen (3. Datenschnitt, 31.07.2015). Von den Endpunkten zu UE misst der pU den Endpunkten SUE und Abbruch wegen UE die größere Patientenrelevanz bei. Die von ihm eingeschlossenen Endpunkte der schweren UE nach CTCAE betrachtet er gemeinsam. Da sich bei 2 der 3 Endpunkte kein Nachteil für Lenvatinib + Everolimus zeigt, leitet er aus dem statistisch signifikanten Nachteil bei UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden ab.

Der pU argumentiert in der Gesamtabwägung, dass die Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus zu einer nachhaltigen, bisher nicht erreichten großen deutlichen Überlebenszeitverlängerung und zu einer erheblich verlängerten Zeit bis zur Progression führt, bei einer seltenen und praktisch unheilbaren Tumorerkrankung. Das Nebenwirkungsprofil für Lenvatinib + Everolimus sei dabei insgesamt vorhersehbar und beherrschbar.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Zudem wird das Fehlen von Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vom pU bei der Ableitung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib + Everolimus nicht berücksichtigt.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib + Everolimus, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.5 dargestellt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Lenvatinib + Everolimus eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Lenvatinib + Everolimus herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Nierenzellkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation beschreibt der pU korrekt gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet von Lenvatinib als erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung [3]. Gemäß der Fachinformation wird Lenvatinib in Kombination mit Everolimus angewendet [3].

Im Beratungsgespräch des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass für die Patienten eine Operation und / oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) infrage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht insbesondere nach Versagen der Erstlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ein therapeutischer Bedarf an weiteren Behandlungsoptionen, die zusätzlich die Resistenzmechanismen der Tumore umgehen und dadurch sowohl die Überlebenszeit als auch das progressionsfreie Überleben verlängern.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation erfolgt in 5 Schritten.

1) Anzahl der Patienten mit Nierenzellkarzinom

Die Zielpopulation wird ausgehend von der Gesamtheit der Patienten mit einem Nierenkarzinom (ICD-10-Code C64) abgeleitet. Grundlage bilden die Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) sowie die Bevölkerungsvorausrechnungen des Statistischen Bundesamtes [12,20-27].

Der pU erläutert, dass die Angaben auch Patienten unter 18 Jahren enthalten, der Anteil der Null- bis 14-Jährigen an allen Patienten jedoch lediglich bei 0,61 % bis 0,74 % liegt. Daher vernachlässigt er dies bei den Berechnungen und definiert zusätzlich Patienten ab 15 Jahren als erwachsen [28].

Als Untergrenze nimmt der pU die prognostizierte minimale Inzidenz für das Jahr 2016 an und als Obergrenze die Summe aus der prognostizierten maximalen 1-Jahres-Prävalenz 2015 und der prognostizierten maximalen Inzidenz des Jahres 2016.

Auf Basis der Prognosen für das Jahr 2016 des RKI zur rohen Erkrankungsrate und des Statistischen Bundesamtes zur Bevölkerungszahl (Bevölkerungsvorausberechnung, Variante 1: Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung und Variante 2: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung) schätzt der pU die Inzidenz des Nierenkarzinoms auf minimal 16 585 (Variante 1) und maximal 16 607 Personen (Variante 2) [12,20-25].

Die maximale 1-Jahres-Prävalenz für 2015 (13 358 Personen) schätzt der pU auf Basis des Anteils der 1-Jahres-Prävalenz 2011 an der Bevölkerung in Deutschland 2011 und der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante 2) [20-22,26,27].

Der Anteil der Patienten mit einem Nierenzellkarzinom an allen Patienten mit einem Nierenkarzinom wird vom pU mit 90 % angenommen [12].

Die Anzahl der Patienten mit einem Nierenzellkarzinom im Jahr 2016 liegt demnach zwischen 14 927 und 26 969 Personen.

2) Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Der pU geht davon aus, dass ein fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom Patienten umfasst, deren Erkrankung als primär inoperables, fortgeschrittenes oder metastasiertes Nierenzellkarzinom einzuordnen ist und weitestgehend dem Stadium IV nach Union Internationale Contre le Cancer (UICC) entspricht [29].

Der pU berücksichtigt zum einen Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose dem Stadium IV zugeordnet werden. Auf Basis einer deutschlandweiten Auswertung von Daten klinischer Krebsregister auf Initiative der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. und des Kooperationsverbundes Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister ermittelt der pU hierfür einen Anteil von 13,5 % [30].

Zum anderen werden von den 82,5 % der Patienten in den Stadien I bis III diejenigen berücksichtigt, die im Krankheitsverlauf in Stadium IV progredieren. Grundlage sind die Ergebnisse einer Studie, in der Patienten nach einer operativen Therapie des Nierenzellkarzinoms bis zum Auftreten eines Rezidivs der Erkrankung nachbeobachtet wurden (im Median 53 Monate) [31]. Ein Rezidiv wurde bei Wolff et al. definiert als systemisches Rezidiv (Fernmetastasen und / oder nicht regionale Lymphknotenmetastasen) und / oder lokales Rezidiv (ipsilateral adrenale Metastasen oder regionale Lymphknotenmetastasen) [31]. Der pU ermittelt einen Anteil von 15,2 %.

Für die Abschätzung der Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom addiert der pU den Anteil der Patienten mit Erstdiagnose im Stadium IV (13,5 %) und den Anteil der Patienten, die aus Stadium I bis III in Stadium IV progredieren

($82,5 \% * 15,2 \% = 12,5 \%$). Er wendet den so berechneten Anteil von 26,0 % der Patienten im Stadium IV auf die Untergrenze (Inzidenz) und auf die Obergrenze (Summe aus Inzidenz und Prävalenz) an und berechnet eine Spanne von 3881 bis 7012 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.

3) Anzahl der Patienten in fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit Zweitlinienbehandlung
Im nächsten Schritt bestimmt der pU auf Basis eines narrativen Reviews und eines Kongressabstracts zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms einen Anteil von 52 % der Patienten, die sich laut pU in einer Zweitlinienbehandlung befinden [32]. Auf dieser Grundlage schätzt er eine Anzahl von 2018 bis 3646 Patienten in Zweitlinienbehandlung.

4) Anzahl der Patienten mit einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung
Der pU bestimmt den Anteil der Patienten in einer Erstlinientherapie, die mit einem gegen VEGF gerichteten Wirkstoff behandelt werden auf Basis einer Auswertung der Verwaltungsdaten niedergelassener Ärzte in Bayern durch die Kassenärztliche Vereinigung Bayerns (KVB) [33]. Grundlage dieser Analyse bildeten Patienten, die im 4. Quartal 2013 mit dem ICD-10-Code C64 codiert wurden. Es wurden zunächst die Patienten mit einer Arzneimitteltherapie und im weiteren die Therapielinie sowie das eingesetzte Arzneimittel bestimmt. Hierzu wurde von den Patienten die Therapie für die vorausgegangenen 6 Quartale ermittelt. Anhand der Anzahl der Medikationsumstellungen wurde die Therapielinie der Patienten bestimmt [33].

Aus dieser Analyse ermittelt der pU alle Patienten, die im 4. Quartal 2013 in einer Erstlinie mit den gegen VEGF gerichteten Arzneimitteln Sunitinib, Pazopanib, Bevacizumab Axitinib und Sorafenib therapiert wurden (insgesamt 273 von 325 Patienten = 84 %) [33]. Im Weiteren betrachtet er davon nur die Patienten, die mit den oben genannten Arzneimitteln im 4. Quartal 2013 mit der Erstlinienbehandlung begonnen haben (68 von 74 = 91,9 %) [33]. Aus beiden Angaben bildet der pU eine Spanne und schätzt so 1695 bis 3351 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die mit einer gegen VEGF gerichteten Vortherapie in der Erstlinie behandelt wurden.

5) Anzahl der GKV-Patienten

Unter Zugrundelegung eines GKV-Anteils von 87,01 % [34] ermittelt der pU eine Anzahl von 1475 bis 2916 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Für die Behandlung mit Lenvatinib kommen grundsätzlich alle Patienten infrage, die im betrachteten Jahr (z. B. 2016) an einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom leiden (z. B. die sich im Stadium IV befinden, inoperabel sind und für eine systemische Therapie infrage kommen) und bereits eine vorhergehende gegen VEGF gerichtete Behandlung erhalten haben.

Als Annäherung berechnet der pU für eine Untergrenze die Anzahl der Patienten, die sich im Jahr 2016 „neu“ im Stadium IV befinden (d. h. neu erkrankte Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose plus Patienten, die im aktuellen Jahr in Stadium IV progredieren, aber bereits in den Vorjahren erkrankt sind) und eine Zweitlinientherapie nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung erhalten.

Unter der Annahme einer stabilen Inzidenz ist das methodische Vorgehen des pU zur Bestimmung der Untergrenze der GKV-Zielpopulation weitestgehend nachvollziehbar. Jedoch ergeben sich Unklarheiten bei folgenden Punkten:

- Der pU geht davon aus, dass Stadium IV im Wesentlichen metastasierte Erkrankungen umfasst und diese Patienten nicht für eine Operation sondern ausschließlich für eine systemische Therapie infrage kommen. Das Stadium IV umfasst gemäß der UICC-Klassifikation jedoch auch Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung ohne Fernmetastasen oder ohne Nachweis von regionären Lymphknotenmetastasen [29] bei denen unklar ist, ob sie für eine systemische Therapie oder auch zunächst für eine operative Therapie infrage kommen. Daher ist tendenziell von einer Überschätzung auszugehen.
- Der pU bestimmt zunächst die Anzahl der Patienten in der Zweitlinientherapie. Der zugrunde gelegte Anteil von 52 % entstammt aus einer Verlaufsbeobachtung und charakterisiert somit Patienten, die im Beobachtungszeitraum eine Zweitlinienbehandlung erhielten. Diese Zahl ist mit Unsicherheit behaftet. Sie entstammt einem narrativen Review, in welchem wiederum auf einen Kongressabstract als Sekundärquelle verwiesen wird. Detaillierte Angaben zur zugrunde liegenden Studie fehlen. Es ist auch unklar, ob der Beobachtungszeitraum lang genug ist, um alle Patienten zu erfassen, die im Krankheitsverlauf eine Zweitlinienbehandlung erhalten. Dies kann tendenziell zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.
- Der pU berücksichtigt ausschließlich Patienten, die in der Erstlinie mit einem gegen VEGF gerichteten Wirkstoff behandelt wurden. Patienten, die in weiteren Therapielinien erstmalig eine gegen VEGF gerichtete Behandlung erhalten (z. B. in der Zweitlinie) und anschließend Lenvatinib erhalten könnten, werden bei den Berechnungen des pU nicht berücksichtigt.
- Im Weiteren überträgt der pU den Anteil der Patienten, die in der Erstlinie eine gegen VEGF gerichtete Therapie erhalten haben, auf Patienten mit einer Zweitlinientherapie aus Schritt 3). Eine Übertragbarkeit der Anteile auf diese Patienten ist aufgrund der oben erwähnten Unsicherheiten unklar. Außerdem ist zu bedenken, dass in der vom pU verwendeten Analyse der KVB Patienten berücksichtigt werden, die Axitinib und Sorafenib in der Erstlinientherapie erhalten. Diese Wirkstoffe sind jedoch erst für die Zweitlinienbehandlung zugelassen [35,36]. Verordnungen dieser Arzneimittel in der Zweitlinie werden dagegen nicht berücksichtigt. Die Autoren der KVB-Analyse führen die Erfassung dieser beiden Wirkstoffe in der Erstlinie auf einen Off-Label-Einsatz oder

auf die Tatsache zurück, dass aufgrund fehlender Daten von Krankenhaus- oder Studienpatienten Therapieumstellungen womöglich im Beobachtungszeitraum nicht feststellbar waren [33].

Um die in den Vorjahren erkrankten Patienten zu berücksichtigen, zieht der pU zur Bestimmung der Obergrenze die Inzidenz sowie die 1-Jahres-Prävalenz des Vorjahres heran. Die methodische Vorgehensweise des pU ist allerdings aus folgenden Gründen nicht nachvollziehbar:

- Grundsätzlich kommen alle Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Therapie unabhängig von Länge der Erkrankung infrage. Dies wurde in Schritt 3) bei der Übertragung des Anteils aus einer Zeiträumbeobachtung auf die Inzidenz zum Teil berücksichtigt. Wie bereits beschrieben, ist dabei aufgrund eines zu kurzen Beobachtungszeitraums eine Unterschätzung möglich. Zudem ist die Übertragung der gleichen Patientenanteile auf die Inzidenz sowie die Summe aus Inzidenz und 1-Jahres-Prävalenz methodisch nicht nachvollziehbar. Bezogen auf die Anteile der Patienten im fortgeschrittenen Stadium führt dieses Vorgehen zu einer Überschätzung der Zielpopulation, da ein fortgeschrittenes Stadium mit einer ungünstigeren Prognose verbunden ist und daher für die Inzidenz ein höherer Anteil anzunehmen ist als für die Prävalenz.
- Darüber hinaus treffen alle oben beschriebenen Unsicherheiten auch auf die Berechnung der Obergrenze zu.

Eine konkrete Neuberechnung der Obergrenze ist nicht möglich, u. a. da im Dossier keine Angaben zur UICC-Stadienverteilung bei der Prävalenz gemacht werden.

Die vom pU berechnete Untergrenze der GKV-Zielpopulation ist weitestgehend nachvollziehbar, aber aufgrund der genannten Unklarheiten mit Unsicherheit versehen. Die vom pU angegebene Obergrenze der GKV-Patienten ist aufgrund der genannten Kritikpunkte nicht abschließend bewertbar.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Unter Zugrundelegung der oben beschriebenen Prognosen auf Basis der Angaben des RKI geht der pU für beide Geschlechter von minimalen Schwankungen der 1-Jahres- und 5-Jahres-Prävalenzen und der Inzidenz aus.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Im Verlauf der Bewertung des Dossiers hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Lenvatinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie angepasst (Beratung im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA vom 20.12.2016). Die ursprünglich festgelegte Vergleichstherapie (Everolimus) wurde dabei erweitert (Nivolumab oder Everolimus).

Aufgrund der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Einreichung des Dossiers, sind im Dossier keine Angaben zu den Kosten von Nivolumab enthalten.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [3,4]. Sowohl für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Everolimus geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [3,4].

Der Verbrauch von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gibt der pU mit 18 mg Lenvatinib und mit 5 mg Everolimus pro Tag an [3,4]. Der Verbrauch von Everolimus als zweckmäßige Vergleichstherapie gibt der pU mit 10 mg pro Tag an [4].

3.2.3 Kosten

Lenvatinib ist erstmalig zum 01.10.2016 in der Lauer-Taxe gelistet. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich für Lenvatinib für die Wirkstärken 4 mg und 10 mg jeweils Kosten in Höhe von 2089,58 € (für eine Packung mit 30 Hartkapseln).

Die Angaben des pU zu den Kosten von Everolimus geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2016 wieder. Für Everolimus ergeben sich für die Wirkstärke 5 mg Kosten in Höhe von 3134,41 € (für eine Packung mit 30 Tabletten) und für die Wirkstärke 10 mg in Höhe von 13 250,65 € (für eine Packung mit 90 Tabletten).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, da keine zusätzlichen Kosten anfielen, die über den üblichen Verlauf der onkologischen Behandlung hinausgingen. Laut Fachinformation muss jedoch beispielsweise bei Lenvatinib die Überwachung der Schilddrüse vor Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen erfolgen [3].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten stellen die Arzneimittelkosten dar, da der pU angibt, dass keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 114 415,44 € für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und mit 53 797,64 € für Everolimus.

Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Laut pU lassen sich u. a. aufgrund der durch die Neuzulassungen zu erwartenden Umstrukturierungen des Marktes derzeit die Marktanteile von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus nicht zuverlässig abschätzen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU berechnete Untergrenze der GKV-Zielpopulation ist weitestgehend nachvollziehbar, aber aufgrund der genannten Unklarheiten mit Unsicherheit versehen. Die vom pU angegebene Obergrenze der GKV-Patienten ist aufgrund der genannten Kritikpunkte nicht abschließend bewertbar.

Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind trotz der Vernachlässigung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in der Größenordnung plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Lenvatinib 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.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Lenvatinib + Everolimus – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	Everolimus	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor		

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

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Lenvatinib in Kombination mit Everolimus	erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	1475–2916	Die vom pU berechnete Untergrenze der GKV-Zielpopulation ist weitestgehend nachvollziehbar, aber aufgrund der genannten Unklarheiten mit Unsicherheit versehen. Die vom pU angegebene Obergrenze der GKV-Patienten ist aufgrund der genannten Kritikpunkte nicht abschließend bewertbar.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Lenvatinib in Kombination mit Everolimus	erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	114 415,44 ^b	Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind trotz der Vernachlässigung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in der Größenordnung plausibel.
Everolimus ^c		53 797,64 ^b	
<p>a: Angaben des pU b: Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. c: Die ursprünglich festgelegte Vergleichstherapie (Everolimus) wurde nach Einreichung des Dossiers vom G-BA (Beratung im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA vom 20.12.2016) angepasst (Nivolumab oder Everolimus). Im Dossier sind keine Angaben zu den Kosten von Nivolumab enthalten. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert.

„Die folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Lenvatinib wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation von Kispplx® (Lenvatinib) mit Stand August 2016 übernommen.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Die Behandlung mit Kispplx® sollte von einem qualifizierten Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Tumorbehandlung besitzt.

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Tagesdosis von Lenvatinib beträgt 18 mg (eine 10 mg Kapsel und zwei 4 mg Kapseln) einmal täglich in Kombination mit 5 mg Everolimus einmal täglich. Die Tagesdosis von Lenvatinib und, falls erforderlich, von Everolimus ist dem Bedarf entsprechend gemäß der Dosis / dem Behandlungsplan anzupassen (siehe Abschnitt zur Dosisanpassung weiter unten).

Wenn ein Patient eine Dosis vergisst und diese nicht innerhalb von 12 Stunden eingenommen werden kann, sollte diese Dosis ausgelassen und die nächste Dosis dann zum üblichen Einnahmezeitpunkt eingenommen werden.

Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis eine nicht akzeptable Toxizität auftritt.

Vor jeder Behandlungsunterbrechung oder einer Dosisreduktion von Lenvatinib sollte eine optimale medizinische Behandlung von Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe erfolgen. Gastrointestinale Toxizität muss aktiv behandelt werden, um das Risiko einer Nierenfunktionsstörung oder einer Niereninsuffizienz zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation, Niereninsuffizienz und Nierenfunktionsstörung).

Art der Anwendung

Lenvatinib ist zum Einnehmen. Die Kapseln sollen jeden Tag etwa zur gleichen Tageszeit, mit einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten, eingenommen werden. Die Kapseln können unzerkaut mit Wasser geschluckt werden. Pflegepersonen dürfen die Kapseln nicht öffnen, um den wiederholten Kontakt mit dem Kapselinhalt zu vermeiden.

Alternativ können die Lenvatinib Kapseln, ohne sie zu brechen oder zu zerkleinern, in ein kleines Glas mit einem Esslöffel Wasser oder Apfelsaft gegeben werden, um eine Suspension herzustellen. Die Kapseln müssen mindestens 10 Minuten in der Flüssigkeit belassen und mindestens 3 Minuten gerührt werden, damit sich die Kapselhüllen auflösen. Die Suspension muss dann getrunken werden. Anschließend muss die gleiche Menge Wasser oder Apfelsaft (ein Esslöffel) in das Glas gegeben und das Glas einige Male damit geschwenkt werden. Die zusätzliche Flüssigkeit ist ebenfalls zu trinken.

Dosisanpassung

Die Behandlung von Nebenwirkungen kann eine Therapieunterbrechung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Kombinationstherapie erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Leichte bis mittelschwere Nebenwirkungen (z. B. Grad 1 oder 2) erfordern im Allgemeinen keine Unterbrechung der Kombinationstherapie, es sei denn, sie sind für den Patienten trotz des optimalen Behandlungsmanagements nicht tolerierbar. Schwere (z. B. Grad 3) oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen erfordern eine Unterbrechung der Kombinationstherapie bis zur Besserung der Nebenwirkung auf Grad 0 bis 1 oder bis zur Rückkehr zum Ausgangszustand.

Bei Toxizitäten, bei denen man davon ausgeht, dass sie in Zusammenhang mit Lenvatinib stehen (Tabelle 1-D), muss nach Abklingen / Besserung einer Nebenwirkung auf Grad 0 – 1 oder bis zur Rückkehr zum Ausgangszustand die Behandlung mit einer reduzierten Lenvatinib-Dosis gemäß den Empfehlungen in Tabelle 1-E fortgesetzt werden.

Bei Toxizitäten, bei denen man davon ausgeht, dass sie in Zusammenhang mit Everolimus stehen, muss die Behandlung unterbrochen werden, auf jeden zweiten Tag reduziert oder beendet werden (siehe Fachinformation zu Everolimus für Hinweise zu spezifischen Nebenwirkungen).

Bei Toxizitäten, bei denen man davon ausgeht, dass sie in Zusammenhang mit Lenvatinib und Everolimus stehen, muss zuerst die Lenvatinib-Dosis reduziert werden (Tabelle 1-E), bevor die Everolimus-Dosis reduziert wird.

Bei Auftreten von lebensbedrohlichen Reaktionen (z. B. Grad 4) muss die Behandlung abgesetzt werden, außer bei Laborwertabweichungen, die als nicht lebensbedrohlich eingestuft werden. In diesem Fall sollten die Reaktionen wie eine schwere Nebenwirkung (z. B. Grad 3) eingestuft und behandelt werden.

Tabelle 1-D: Nebenwirkungen, die eine Anpassung der Lenvatinib-Dosis erfordern

Nebenwirkung	Schweregrad	Maßnahme	Dosisreduktion und Fortsetzung der Lenvatinib-Behandlung
Hypertonie	Grad 3 (trotz optimaler antihypertensiver Therapie)	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0, 1 oder 2. Siehe detaillierte Hinweise in Tabelle 3 in Abschnitt 4.4. der Fachinformation
	Grad 4	Beenden der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
Proteinurie	≥ 2 g / 24 Stunden	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf weniger als 2 g / 24 Stunden.
Nephrotisches Syndrom	-----	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
Nierenfunktionsstörungen oder Niereninsuffizienz	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0 - 1 oder zum Ausgangszustand.
	Grad 4*	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
Herzinsuffizienz	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0 - 1 oder Rückbildung zum Ausgangszustand
	Grad 4	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
PRES/RPLS	Jeder Grad	Unterbrechung der Behandlung	Bei Abklingen auf Grad 0 - 1 ist eine Fortsetzung der Behandlung mit reduzierter Dosis zu erwägen.
Hepatotoxizität	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0 - 1 oder Rückbildung zum Ausgangszustand
	Grad 4*	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
Arterielle Thromboembolien	Jeder Grad	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
Blutungen	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0 - 1
	Grad 4	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
Gastrointestinale Perforation oder Fistel	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0 - 1 oder Rückbildung zum Ausgangszustand.
	Grad 4	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
QT-Zeit-Verlängerung	>500 ms	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf < 480 ms oder Rückbildung zum Ausgangszustand

Nebenwirkung	Schweregrad	Maßnahme	Dosisreduktion und Fortsetzung der Lenvatinib-Behandlung
Diarhoe	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0 - 1 oder Rückbildung zum Ausgangszustand.
	Grad 4 (trotz medikamentöser Behandlung)	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
g: Gramm; PRES: Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom; RPLS: Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom * Laborwertabweichungen (Grad 4), die als nicht lebensbedrohlich eingestuft werden, können wie schwere Nebenwirkungen (z. B. Grad 3) behandelt werden.			

Tabelle 1-E: Dosisanpassungen der empfohlenen Lenvatinib-Tagesdosis

Dosierungsstufe	Tagesdosis ^a	Anzahl der Kapseln
Empfohlene Tagesdosis	18 mg oral, einmal täglich	Eine 10 mg Kapsel und zwei 4 mg Kapseln
Erste Dosisreduktion	14 mg oral, einmal täglich	Eine 10 mg Kapsel und eine 4 mg Kapsel
Zweite Dosisreduktion	10 mg oral, einmal täglich	Eine 10 mg Kapsel
Dritte Dosisreduktion	8 mg oral, einmal täglich	Zwei 4 mg Kapseln
mg: Milligramm a: Es liegen nur wenige Daten für Dosen unter 8 mg vor.		

Weitere Empfehlungen

Für die meisten speziellen Patientengruppen liegen keine Daten für die Kombination vor. Die folgenden Angaben leiten sich aus den klinischen Erfahrungen mit Lenvatinib als Einzelwirkstoff bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC; siehe Fachinformation zu Lenvima®) ab.

Außer Patienten mit schweren Leber- und / oder Nierenfunktionsstörungen (siehe unten) sollten alle Patienten die Behandlung mit der empfohlenen Dosis von 18 mg Lenvatinib mit 5 mg Everolimus einmal täglich beginnen. Die Dosis sollte auf Basis der individuellen Verträglichkeit weiter angepasst werden.

Bei Patienten mit Hypertonie sollte der Blutdruck vor der Behandlung mit Lenvatinib gut eingestellt sein und während der Behandlung regelmäßig überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

Für Patienten mit Leberfunktionsstörungen liegen keine Daten für die Kombination vor. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) beträgt die empfohlene Lenvatinib-Anfangsdosis 10 mg einmal täglich in Kombination mit der in der Fachinformation zu Everolimus empfohlenen Everolimus-Dosis für Patienten mit

schwerer Leberfunktionsstörung. Je nach individueller Verträglichkeit können weitere Dosisanpassungen erforderlich sein. Die Kombination sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das Risiko überwiegt (siehe auch Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung beträgt die empfohlene Anfangsdosis 10 mg Lenvatinib mit 5 mg Everolimus einmal täglich. Je nach individueller Verträglichkeit können weitere Dosisanpassungen erforderlich sein. Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz wurden nicht untersucht, sodass die Anwendung von Lenvatinib bei diesen Patienten nicht empfohlen wird (siehe auch Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Lenvatinib darf bei Kindern im Alter unter 2 Jahren nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit aus Tierstudien abzuleiten sind. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lenvatinib bei Kindern im Alter von 2 bis < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hinweis:

In den hier dargestellten Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung wird mehrfach auf den Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen der aktuell gültigen Fachinformation von Kisplyx® (Lenvatinib) mit Stand August 2016 verwiesen. Das Sicherheitsprofil von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus basiert auf Daten von 62 Patienten, was nur eine Charakterisierung von häufigen Nebenwirkungen bei Patienten mit Nierenzellkarzinom ermöglicht. Die in diesem Abschnitt 4.8 aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf den kombinierten Sicherheitsdaten von 62 Nierenzellkarzinom-Patienten (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) und 458 DTC-Patienten (siehe Fachinformation zu Lenvima®).

Hypertonie

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über eine in der Regel früh im Behandlungsverlauf auftretende Hypertonie berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Der Blutdruck sollte vor der Behandlung mit Lenvatinib gut eingestellt werden und Patienten mit bekannter Hypertonie sollten vor Beginn der Lenvatinib-Behandlung für mindestens 1 Woche eine antihypertensive Behandlung in stabiler

Dosierung erhalten haben. Die frühzeitige Erkennung und wirksame Behandlung der Hypertonie sind wichtig, um Behandlungsunterbrechungen oder Dosisreduktionen von Lenvatinib möglichst zu vermeiden. Die Behandlung mit Antihypertensiva sollte begonnen werden, sobald das Vorliegen einer Hypertonie bestätigt ist. Der Blutdruck sollte nach der ersten Behandlungswoche mit Lenvatinib kontrolliert werden, anschließend in den ersten 2 Monaten alle 2 Wochen und dann sollte die Kontrolle monatlich erfolgen. Die Wahl der antihypertensiven Behandlung sollte individuell auf die klinische Situation des Patienten abgestimmt werden und sich an dem medizinischen Standard orientieren. Bei bisher normotensiven Patienten sollte eine Monotherapie mit einem Standard-Antihypertensivum begonnen werden, sobald eine Hypertonie festgestellt wird. Bei denjenigen Patienten, die bereits eine antihypertensive Medikation erhalten, kann die Dosis des angewendeten Arzneimittels erhöht werden, wenn es angemessen ist, oder es können zusätzlich ein oder mehrere Arzneimittel einer anderen Klasse von Antihypertensiva gegeben werden. Sofern erforderlich, sollte die Behandlung der Hypertonie nach den Empfehlungen in

Tabelle 1-A durchgeführt werden.

Tabelle 1-F: Empfohlene Hypertonie-Behandlung

Blutdruckwerte (BD)	Empfohlene Maßnahme
Systolischer BD \geq 140 mmHg bis < 160 mmHg oder diastolischer BD \geq 90 mmHg bis < 100 mmHg	Weiterbehandlung mit Lenvatinib und Beginn einer antihypertensiven Therapie, sofern diese nicht bereits erfolgt ODER Weiterbehandlung mit Lenvatinib und Erhöhung der Dosis der aktuellen antihypertensiven Therapie oder Gabe einer zusätzlichen antihypertensiven Therapie.
Systolischer BD \geq 160 mmHg oder diastolischer BD \geq 100 mmHg trotz optimaler antihypertensiver Therapie	1. Vorübergehendes Absetzen von Lenvatinib 2. Wenn der systolische BD \leq 150 mmHg, der diastolische BD \leq 95 mmHg ist und der Patient mindestens 48 Stunden lang eine konstante Dosis einer antihypertensiven Therapie erhalten hat, kann die Behandlung mit Lenvatinib mit reduzierter Dosis fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).
Lebensbedrohliche Folgen (maligne Hypertonie, neurologisches Defizit oder hypertensive Krise)	Eine Notfallbehandlung ist indiziert. Lenvatinib absetzen und eine adäquate medizinische Behandlung durchführen.
BD: Blutdruckwert; mmHG: Millimeter Quecksilbersäule	

Gebärfähige Frauen

Gebärfähige Frauen müssen während der Einnahme von Lenvatinib sowie einen Monat lang nach Therapieende eine hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Es ist bisher nicht bekannt, ob Lenvatinib das Risiko für thromboembolische Ereignisse erhöht, wenn es in Kombination mit oral verabreichten Kontrazeptiva angewendet wird.

Proteinurie

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über eine in der Regel früh im Behandlungsverlauf auftretende Proteinurie berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Der Urin sollte regelmäßig auf Proteine kontrolliert werden. Wenn mit dem Urin-Teststreifen eine Proteinurie von $\geq 2+$ festgestellt wird, ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Bei Auftreten eines nephrotischen Syndroms muss Lenvatinib abgesetzt werden.

Niereninsuffizienz und Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Nierenfunktionsstörungen und Niereninsuffizienz berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Als Hauptrisikofaktor wurde eine Dehydrierung und / oder Hypovolämie aufgrund von gastrointestinaler Toxizität ermittelt. Die gastrointestinale Toxizität muss aktiv behandelt werden, um das Risiko einer Nierenfunktionsstörung oder einer Niereninsuffizienz zu reduzieren. Bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, welche auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, ist Vorsicht geboten, da die Kombinationsbehandlung möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für eine akute Niereninsuffizienz verbunden ist. Möglicherweise ist eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Bei schwerer Nierenfunktionsstörung muss die Anfangsdosis von Lenvatinib angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2. und 5.2 der Fachinformation).

Herzinsuffizienz

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über eine Herzinsuffizienz ($< 1\%$) und eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sollten hinsichtlich klinischer Symptome und Anzeichen für eine kardiale Dekompensation überwacht werden, da eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich sein könnte (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)/ reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS)

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über das Auftreten eines PRES, auch bekannt als RPLS, berichtet ($< 1\%$; siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). PRES ist eine neurologische Störung, die mit Kopfschmerzen, Krampfanfällen, Lethargie, Verwirrtheit, veränderter mentaler Funktion, Blindheit und anderen Sehstörungen oder neurologischen Störungen einhergehen kann. Es kann eine leichte bis schwere Hypertonie vorliegen. Die Diagnose eines PRES muss durch eine Magnetresonanztomographie bestätigt werden. Es sollten geeignete Maßnahmen zur

Blutdruckeinstellung getroffen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Bei Patienten mit Anzeichen oder Symptomen eines PRES ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Hepatotoxizität

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde am häufigsten über einen Anstieg von Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase und Bilirubin im Blut als Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Leber berichtet. Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von Leberversagen und akute Hepatitis berichtet (< 1 %; siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Fälle von Leberversagen wurden im Allgemeinen bei Patienten mit fortgeschrittenen Lebermetastasen berichtet. Die Leberfunktionswerte sollten vor Beginn der Behandlung kontrolliert werden, anschließend sollte die Kontrolle in den ersten 2 Monaten alle 2 Wochen und danach monatlich während der Behandlung erfolgen. Bei einer Hepatotoxizität ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz muss die Anfangsdosis von Lenvatinib angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Arterielle Thromboembolien

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von arteriellen Thromboembolien (Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke und Myokardinfarkt) berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Lenvatinib wurde bei Patienten, bei denen in den vergangenen 6 Monaten eine arterielle Thromboembolie aufgetreten war, nicht untersucht. Lenvatinib sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Die Behandlungsentscheidung sollte auf Basis des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses für dem jeweiligen Patienten getroffen werden. Nach dem Auftreten einer arteriellen Thromboembolie muss Lenvatinib abgesetzt werden.

Blutungen

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von schwerwiegenden Blutungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei einigen Patienten mit Hirnmetastasen wurde über Fälle von tödlichen intrakraniellen Blutungen berichtet. Im Falle von Blutungen ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Gastrointestinale Perforation oder Fistelbildung

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von gastrointestinalen Perforationen oder Fisteln berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). In den meisten Fällen traten gastrointestinale Perforation oder Fisteln bei Patienten mit Risikofaktoren wie einer vorausgegangenen Operation oder einer Strahlentherapie auf. Bei einer gastrointestinalen Perforation oder Fistel ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

QT-Zeit-Verlängerung

Eine Verlängerung der QT- / QTc-Zeit wurde häufiger bei Patienten berichtet, die mit Lenvatinib behandelt wurden, als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei allen Patienten, unter besonderer Berücksichtigung derjenigen mit kongenitalem Long-QT-Syndrom, Myokardinsuffizienz und Bradyarrhythmien, und bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie die QT-Zeit verlängern (z. B. Antiarrhythmika der Klasse Ia und III), sollten regelmäßig Elektrokardiogramme durchgeführt werden. Lenvatinib sollte vorübergehend abgesetzt werden, wenn sich QT-Zeit-Verlängerungen von über 500 ms entwickeln. Nach Rückbildung der QTc-Zeit-Verlängerung auf < 480 ms oder zum Ausgangswert kann die Lenvatinib-Behandlung mit einer reduzierten Dosis fortgesetzt werden.

Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie, Hypokalzämie oder Hypomagnesiämie können das Risiko für eine QT-Zeit-Verlängerung erhöhen und daher sollten Elektrolytabweichungen bei allen Patienten vor dem Beginn der Behandlung überwacht und korrigiert werden. Ferner sollten während der Behandlung regelmäßige EKG-Kontrollen und Untersuchungen der Elektrolyte (Magnesium, Kalium und Kalzium) erwogen werden. Die Kalziumspiegel im Blut sollten mindestens einmal monatlich kontrolliert werden und bei Bedarf sollte während der Lenvatinib-Behandlung eine Kalziumsupplementierung erfolgen. Je nach Schwere der Elektrolytstörungen und bei EKG-Veränderungen oder persistierender Hypokalzämie sollte die Lenvatinib-Behandlung unterbrochen oder die Dosis gegebenenfalls angepasst werden.

Störung der Suppression des Thyreoidea-stimulierenden Hormons / Schilddrüsenfunktionsfunktion

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Hypothyreose berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Schilddrüsenfunktion muss vor Einleitung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Lenvatinib überwacht werden. Eine Hypothyreose ist entsprechend der gängigen medizinischen Praxis zu behandeln, um den euthyreoten Zustand aufrecht zu erhalten.

Lenvatinib stört die exogene Schilddrüsen-suppression (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Spiegel des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) sollten

regelmäßig kontrolliert werden und die Schilddrüsenhormontherapie sollte angepasst werden, um angemessene TSH-Spiegel entsprechend dem therapeutischen Ziel des Patienten zu erzielen.

Diarrhoe

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde häufig über Diarrhoe berichtet, die in der Regel bereits zu einem frühen Zeitpunkt während der Behandlung auftrat (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Zur Vermeidung einer Dehydrierung sollte umgehend eine medizinische Behandlung der Diarrhoe eingeleitet werden. Bei Fortbestehen einer Diarrhoe von Grad 4 trotz medizinischer Behandlung muss Lenvatinib abgesetzt werden.

Spezielle Patientengruppen

Über die Anwendung bei Patienten anderer ethnischer Abstammung als der europäischen oder asiatischen sowie bei Patienten ≥ 75 Jahre liegen bisher nur begrenzte Daten vor. Lenvatinib sollte angesichts der herabgesetzten Verträglichkeit bei Asiaten und älteren Patienten in dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Über die Anwendung von Lenvatinib unmittelbar nach einer Behandlung mit Sorafenib oder anderen Krebsmitteln liegen keine Daten vor und es kann ein potenzielles Risiko für additive Toxizitäten bestehen, wenn zwischen diesen Behandlungen kein ausreichend langer Auswaschzeitraum eingehalten wird. In klinischen Prüfungen betrug der Auswaschzeitraum mindestens 4 Wochen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Frauen

Gebärfähige Frauen sollten während der Behandlung mit Lenvatinib sowie mindestens bis zu einem Monat nach Therapieende nicht schwanger werden und eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Es ist bisher nicht bekannt, ob Lenvatinib die Wirksamkeit von hormonalen Kontrazeptiva herabsetzen kann, und deshalb sollen Frauen, die orale hormonale Kontrazeptiva anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode verwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Lenvatinib bei Schwangeren vor. Bei der Anwendung an Ratten und Kaninchen zeigte Lenvatinib eine embryotoxische und teratogene Wirkung (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Während der Schwangerschaft darf Lenvatinib nicht angewendet werden, es sei denn dies ist eindeutig erforderlich. Dabei ist der Nutzen für die Mutter gegen das Risiko für den Fetus sorgfältig abzuwägen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lenvatinib beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Bei Ratten werden Lenvatinib und seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Da ein Risiko für Neugeborene oder Säuglinge nicht ausgeschlossen werden kann, ist Lenvatinib während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Fertilität

Es sind keine humanen Daten bekannt. Jedoch wurde bei Ratten, Hunden und Affen eine Toxizität an Hoden und Eierstöcken beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lenvatinib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da es Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel hervorrufen kann. Patienten, bei denen diese Symptome auftreten, sollten beim Fahren oder Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung mit Lenvatinib. Bei dem Verdacht auf eine Überdosierung sollte die Behandlung mit Lenvatinib unterbrochen und bei Bedarf eine geeignete unterstützende Behandlung erfolgen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkung anderer Arzneimittel auf Lenvatinib

Chemotherapeutika

Die gleichzeitige Anwendung von Lenvatinib, Carboplatin und Paclitaxel hat keine signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik dieser 3 Wirkstoffe.

Auswirkung von Lenvatinib auf andere Arzneimittel

CYP3A4-Substrate

Es liegen keine Daten vor, die dafür sprechen, dass bei Lenvatinib das Risiko einer möglichen Induktion von CYP3A4 oder P-gp im Gastrointestinaltrakt ausgeschlossen werden kann. Dies könnte möglicherweise zu einer verminderten Bioverfügbarkeit von oralen CYP3A4 / P-gp-Substraten führen. Dieser Umstand ist bei der gleichzeitigen Anwendung von oralen CYP3A4 / P-gp-Substraten zu berücksichtigen, bei denen eine Wirksamkeitserhaltung sehr wichtig ist. CYP3A4-Substrate mit einem bekanntermaßen engen therapeutischen Index (wie z. B. Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Bepridil oder Mutterkornalkaloide (Ergotamin, Dihydroergotamin)) sind bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt werden, daher mit Vorsicht anzuwenden.

Orale Kontrazeptiva

Es ist bisher nicht bekannt, ob Lenvatinib die Wirksamkeit von hormonalen Kontrazeptiva herabsetzen kann, und deshalb müssen Frauen, die orale hormonale Kontrazeptiva anwenden, zusätzlich eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).“

5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 01.11.2016 [Zugriff: 11.11.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1282/VerfO_2016-07-21_iK-2016-10-29.pdf.
3. Eisai. Kispilyx 4mg/10 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 08.2016 [Zugriff: 30.11.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Novartis Pharma. Afinitor: Fachinformation [online]. 05.2016 [Zugriff: 30.11.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: Langversion 1.0 [online]. 09.2015 [Zugriff: 30.11.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-0170I-1_S3_Nierenzellkarzinom_2015-09.pdf.
6. Kirchner HH, Casper J, Gauler T, Overkamp F, Schmidinger M, Staehler M et al. Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 02.2013 [Zugriff: 18.11.2016]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@view/html/index.html>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
8. European Medicines Agency. Assessment report for Kispilyx / lenvatinib (EPAR): procedure No. EMEA/H/C/004224/0000.
9. Escudier BJ, Porta C, Schmidinger M, Algaba F, Patard JJ, Khoo V et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014; 25(Suppl 3): iii49-iii56.
10. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S, Dabestani S, Giles R. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: European Association of Urology [online]. URL: https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/#7_4.
11. National Comprehensive Cancer Network. Kidney cancer: version 3.2016 [online]. In: NCCN Guidelines. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
12. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland 2011/2012. Berlin: RKI; 2015. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?blob=publicationFile.

13. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2): 228-247.
14. European Medicines Agency. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline [online]. 27.11.2012 [Zugriff: 30.11.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf.
15. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. 13.12.2012 [Zugriff: 09.12.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf.
16. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Regulators' assessment for marketing authorization decisions [online]. 2011. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3002/BfArM.pdf>.
17. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22(3): 454-463.
18. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009; 27(34): 5794-5799.
19. European Medicines Agency. Points to consider on application with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study [online]. 31.05.2001 [Zugriff: 30.11.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003657.pdf.
20. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand 2011 auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
21. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Variante 1 [online]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=35EE11A83C7FAD6319F789BAF1DC26BB.tomcat_GO_2_2?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1470723027749&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12421-0002&auswahltext=%23Z-31.12.2021%2C31.12.2020%2C31.12.2019%2C31.12.2018%2C31.12.2017%2C31.12.2016%2C31.12.2015%2C31.12.2014%23SBEVPR1-BEV-VARIAN&werteabruf=Werteabruf.

22. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Variante 2 [online]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=35EE11A83C7FAD6319F789BAF1DC26B B.tomcat GO 2 2?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=147072302774 9&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12421-0002&auswahltext=%23SBEVPR1-BEV-VARIAN%23Z-31.12.2021%2C31.12.2020%2C31.12.2019%2C31.12.2018%2C31.12.2017%2C31.12.2016%2C31.12.2015%2C31.12.2014&werteabruf=Werteabruf>.
23. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Inzidenz, Raten [online]. [Zugriff: 17.12.2015]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
24. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Inzidenz, Fallzahlen [online]. [Zugriff: 17.12.2015]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
25. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Der GEKID Atlas: Ergebnisse der Hochrechnungen für Deutschland [online]. 2015. URL: http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/Ergebnisse%20GEKID%20Atlas%20Deutschland_2015.pdf.
26. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: 1-Jahres-Prävalenzen, Fallzahlen, 2007-2011 [online]. [Zugriff: 17.12.2015]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
27. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Prävalenzen, Fallzahlen [online]. [Zugriff: 17.12.2015]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
28. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Inzidenz, Fallzahlen nach Altersgruppen [online]. [Zugriff: 17.12.2015]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
29. Union internationale contre le cancer. TNM changes between the 6th and 7th editions: list of corrections [online]. 05.2011 [Zugriff: 30.11.2016]. URL: http://www.uicc.org/sites/main/files/atoms/files/TNM_List_of_corrections_may2011.pdf.
30. Günther B, Wegener G. Versorgungsdaten im Bereich Nierenkarzinom: 5. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz [online]. URL: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/DKK2014_Versorgungsdaten_04.03.2014_Geaendert_Karte_MM.pdf.

31. Wolff I, May M, Hoschke B, Zigeuner R, Cindolo L, Hutterer G et al. Do we need new high-risk criteria for surgically treated renal cancer patients to improve the outcome of future clinical trials in the adjuvant setting? Results of a comprehensive analysis based on the multicenter CORONA database. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42(5): 744-750.
32. Escudier BJ, Szczylik C, Porta C, Gore ME. Treatment selection in metastatic renal cell carcinoma: expert consensus. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9(6): 327-337.
33. Kassenärztliche Vereinigung Bayerns. Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms in Bayern: welche Substanz? Welche Sequenz? Lehrtext [online]. 2014. URL: <https://www.curacampus.de/campus-web/app/medienfile.9300437.e87aef85-485b-42a3-9c2e-52520d9bb0dc.original.pdf;jsessionid=5ED8AB35DC7D4ECFD52FD800889A901B/Onkologie%20-%20Vereinbarung%20-%20Nierenzellkarzinom.pdf>.
34. GKV-Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung [online]. 06.2016 [Zugriff: 30.11.2016]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2016_q1/GKV_Kennzahlen_Booklet_Q1-2016_300dpi_2016-06-30.pdf.
35. Bayer. Nexavar 200 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2014 [Zugriff: 08.11.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
36. Pfizer. Inlyta 1/3/5/7 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2016 [Zugriff: 08.11.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie 205 (sofern verfügbar)

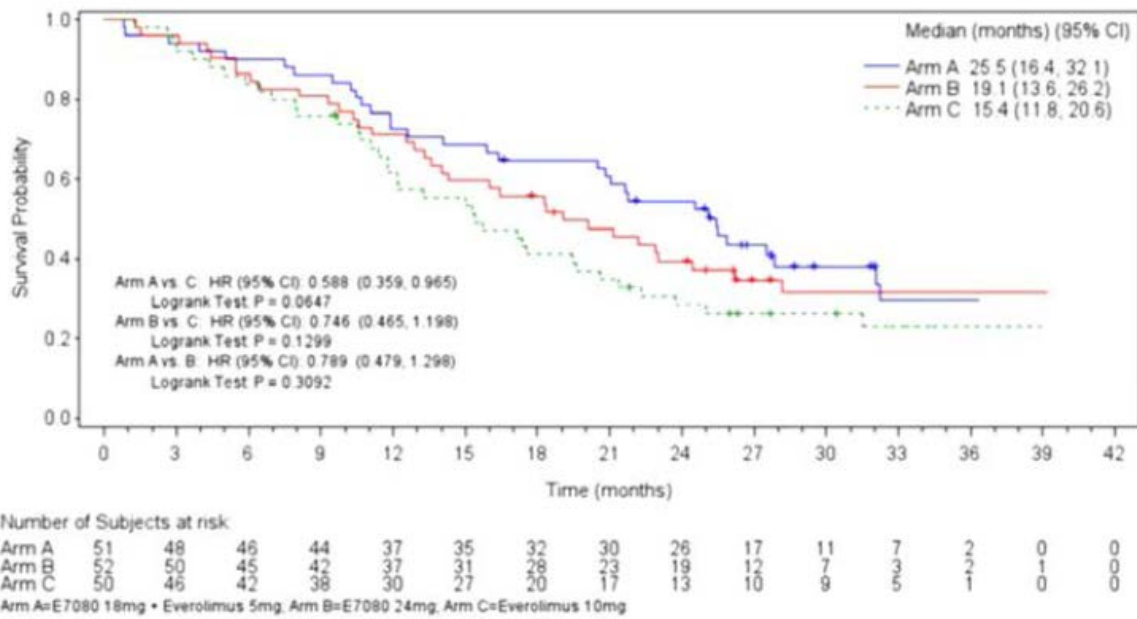


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie 205 (Datenschnitt vom 31.07.2015)

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 23: Häufige UE (in der SOC oder im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lenvatinib + Everolimus N = 51	Everolimus N = 50
Studie 205		
Gesamtrate UE^b	51 (100,0)	50 (100,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	11 (21,6)	16 (32,0)
Anaemie	8 (15,7)	13 (26,0)
Endokrine Erkrankungen	12 (23,5)	2 (4,0)
Hypothyreose	12 (23,5)	1 (2,0)
Augenerkrankungen	10 (19,6)	3 (6,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	47 (92,2)	42 (84,0)
Abdominalschmerz	9 (17,6)	1 (2,0)
Schmerzen Oberbauch	9 (17,6)	4 (8,0)
Obstipation	6 (11,8)	9 (18,0)
Diarrhoe	43 (84,3)	17 (34,0)
Dyspepsie	6 (11,8)	5 (10,0)
Mundulzeration	5 (9,8)	5 (10,0)
Uebelkeit	21 (41,2)	8 (16,0)
Mundschmerzen	6 (11,8)	1 (2,0)
Stomatitis	15 (29,4)	21 (42,0)
Erbrechen	23 (45,1)	5 (10,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	42 (82,4)	29 (58,0)
Asthenie	12 (23,5)	3 (6,0)
Ermuedung	24 (47,1)	16 (32,0)
Oedem peripher	14 (27,5)	9 (18,0)
Fieber	11 (21,6)	5 (10,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	6 (11,8)	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	28 (54,9)	25 (50,0)
Nasopharyngitis	6 (11,8)	6 (12,0)
Infektion der oberen Atemwege	3 (5,9)	5 (10,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (11,8)	8 (16,0)
Untersuchungen	29 (56,9)	17 (34,0)
Thyreotropin im Blut	7 (13,7)	1 (2,0)
Gewicht erniedrigt	16 (31,4)	4 (8,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Häufige UE (in der SOC oder im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lenvatinib + Everolimus N = 51	Everolimus N = 50
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	43 (84,3)	26 (52,0)
Appetit vermindert	26 (51,0)	9 (18,0)
Hypercholesterinaemie	17 (33,3)	8 (16,0)
Hyperglykaemie	8 (15,7)	11 (22,0)
Hypertriglyzeridaemie	18 (35,3)	12 (24,0)
Hypokaliaemie	6 (11,8)	1 (2,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	33 (64,7)	22 (44,0)
Arthralgie	12 (23,5)	7 (14,0)
Rueckenschmerzen	10 (19,6)	7 (14,0)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	8 (15,7)	2 (4,0)
Erkrankungen des Nervensystems	22 (43,1)	15 (30,0)
Kopfschmerz	9 (17,6)	5 (10,0)
Psychiatrische Erkrankungen	14 (27,5)	6 (12,0)
Schlaflosigkeit	9 (17,6)	1 (2,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	17 (33,3)	11 (22,0)
Proteinurie	11 (21,6)	7 (14,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	33 (64,7)	31 (62,0)
Husten	19 (37,3)	15 (30,0)
Dysphonie	10 (19,6)	2 (4,0)
Dyspnoe	12 (23,5)	11 (22,0)
Epistaxis	9 (17,6)	11 (22,0)
Pneumonitis	3 (5,9)	6 (12,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	26 (51,0)	30 (60,0)
Pruritus	6 (11,8)	7 (14,0)
Ausschlag	9 (17,6)	11 (22,0)
makuloeser Ausschlag	1 (2,0)	5 (10,0)
Gefaesserkrankungen	26 (51,0)	6 (12,0)
Hypertonie	21 (41,2)	5 (10,0)
a: MedDRA-Version 16.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: Datenschnitt vom 13.06.2014 zum Zeitpunkt der primären Analyse		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 24: Häufige SUE (in der SOC oder im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lenvatinib + Everolimus N = 51	Everolimus N = 50
Studie 205		
Gesamtrate SUE^b	28 (54,9)	21 (42,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (13,7)	4 (8,0)
Anaemie	4 (7,8)	4 (8,0)
Thrombozytopenie	3 (5,9)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (11,8)	0 (0)
Diarrhoe	3 (5,9)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (11,8)	4 (8,0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	5 (9,8)	5 (10,0)
Untersuchungen	4 (7,8)	2 (4,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstoerungen	6 (11,8)	1 (2,0)
Dehydratation	4 (7,8)	0 (0)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (7,8)	1 (2,0)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (5,9)	5 (10,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (7,8)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (7,8)	9 (18,0)
Pneumonitis	1 (2,0)	3 (6,0)
a: MedDRA-Version 16.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: Datenschnitt vom 13.06.2014 zum Zeitpunkt der primären Analyse		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 25: Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (in der SOC oder im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lenvatinib + Everolimus N = 51	Everolimus N = 50
Studie 205		
Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad ≥ 3^b	37 (72,5)	27 (54,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (11,8)	6 (12,0)
Anaemie	4 (7,8)	6 (12,0)
Thrombozytopenie	3 (5,9)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18 (35,3)	3 (6,0)
Diarrhoe	10 (19,6)	1 (2,0)
Uebelkeit	3 (5,9)	0 (0)
Erbrechen	4 (7,8)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (17,6)	4 (8,0)
Ermuedung	5 (9,8)	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	5 (9,8)	4 (8,0)
Untersuchungen	7 (13,7)	4 (8,0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	12 (23,5)	8 (16,0)
Appetit vermindert	3 (5,9)	0 (0)
Dehydratation	3 (5,9)	0 (0)
Hyperglykaemie	0 (0)	5 (10,0)
Hypertriglyzeridaemie	4 (7,8)	4 (8,0)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (7,8)	1 (2,0)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (7,8)	3 (6,0)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (5,9)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (9,8)	2 (4,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (5,9)	9 (18,0)
Dyspnoe	1 (2,0)	4 (8,0)
Pneumonitis	0 (0)	3 (6,0)
Gefaesserkrankungen	8 (15,7)	1 (2,0)
Hypertonie	7 (13,7)	1 (2,0)
a: MedDRA-Version 16.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: Datenschnitt vom 13.06.2014 zum Zeitpunkt der primären Analyse		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 26: Häufige Abbrüche wegen UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus

Studie PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lenvatinib+ Everolimus N = 51	Everolimus N = 50
Studie 205		
Gesamtrate Abbrüche wegen UE^b	12 (23,5)	6 (12,0)
Thrombozytopenie	2 (3,9)	0 (0)
Diarrhoe	1 (2,0)	0 (0)
Magenblutung	1 (2,0)	0 (0)
Leberschmerzen	1 (2,0)	0 (0)
Escherichia-Sepsis	0 (0)	1 (2,0)
Alaninaminotransferase erhoeht	1 (2,0)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhoeht	1 (2,0)	0 (0)
Gewicht erniedrigt	1 (2,0)	0 (0)
Hyperkaliaemie	1 (2,0)	0 (0)
Hypokaliaemie	1 (2,0)	0 (0)
Hypomagnesiaemie	1 (2,0)	0 (0)
Arthralgie	1 (2,0)	0 (0)
Hirnblutung	1 (2,0)	0 (0)
Konvulsion	1 (2,0)	0 (0)
Rueckenmarkskompression	0 (0)	1 (2,0)
Verwirrtheitszustand	1 (2,0)	0 (0)
Proteinurie	1 (2,0)	0 (0)
Penisoedem	1 (2,0)	0 (0)
Dyspnoe	1 (2,0)	1 (2,0)
Pneumonitis	0 (0)	2 (4,0)
Lungenembolie	0 (0)	1 (2,0)
a: MedDRA-Version 16.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: Datenschnitt vom 13.06.2014 zum Zeitpunkt der primären Analyse		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?