

DGHO e. V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

22. April 2021

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Lenvatinib  
(Nierenzellkarzinom, Neubewertung nach Fristablauf)**

veröffentlicht am 1. April 2021

Vorgangsnummer 2021-01-01-D-620

**IQWiG Bericht Nr. 1089**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Lenvatinib (Kisplyx®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Überlebenszeit
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
      4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
    4. 3. 3. Nebenwirkungen
  4. 4. IQWiG Bericht
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Die Nutzenbewertung von Lenvatinib (Kisplyx®) wird nach Ablauf der im ersten Verfahren gesetzten Frist durchgeführt. Kisplyx® ist indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patient\*innen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung. Lenvatinib wurde bereits beim medullären Schilddrüsenkarzinom unter dem Handelsnamen Lenvima® bewertet. Lenvima® ist zwischenzeitlich auch zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms zugelassen worden. Der G-BA hat keine Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu identischen Bewertungsvorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG**

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
nach Vortherapie mit einer gegen VEGF gerichteten Therapie	Nivolumab oder Cabozantinib	nicht belegt	-	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Daten im jetzt vorgelegten Dossier zur Wirksamkeit von Lenvatinib / Everolimus bei Patient\*innen mit fortgeschrittenem, metastasiertem Nierenzellkarzinom entsprechen denen der ersten Bewertung. Neu ist der indirekte adjustierte Vergleich mit Cabozantinib.
- Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Cabozantinib oder Nivolumab ist nachvollziehbar, berücksichtigt aber nicht den inzwischen flächendeckenden Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Erstlinientherapie. Für diese vorbehandelten Patient\*innen ist Nivolumab in der Zweitlinientherapie nicht geeignet.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die dreiarmlige Phase 1b/2-Studie 208 mit insgesamt 153 Patient\*innen.
- Lenvatinib/Everolimus führte in der Zweitlinientherapie gegenüber Everolimus zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Da Daten zur Postprogressionstherapie fehlen, sind die vorliegenden Auswertungen bei der kleinen Patientenzahl nur eingeschränkt bewertbar.
- Lenvatinib/Everolimus führte gegenüber Everolimus zur deutlichen Steigerung der Remissionsraten und zur statistisch signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit.
- Die Rate schwerer therapieassoziiertes Nebenwirkungen ist unter Lenvatinib/Everolimus hoch.
- Eine größere Nachfolgestudie zur Wertigkeit einer niedrigeren Dosierung von Lenvatinib (14 statt 18 mg) bestätigte die Wirksamkeit von Lenvatinib/Everolimus, zeigte aber keine Senkung der Nebenwirkungsrate.

Lenvatinib/Everolimus bleibt eine Option in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom. Ein Unterscheid gegenüber der ZVT ist nicht nachweisbar.

## 2. Einleitung

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

## 3. Stand des Wissens

Die Konzepte zur medikamentösen Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten haben sich in den letzten 2 Jahren grundlegend geändert. Es stehen derzeit unterschiedliche Kombinations- und Monotherapien zur Verfügung. In der Versorgung wird die große Mehrzahl der Patient\*innen jetzt mit einer Kombination aus einem Multikinase-Inhibitor und einem Immuncheckpoint-Inhibitor, oder einer Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren behandelt [1, 2]

Durch die Änderung der Erstlinientherapie wird sich auch die Zweitlinientherapie ändern. Allerdings liegen nach einer Erstlinientherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren und deren Kombination mit einem TKI oder einem anderen Immuncheckpoint-Inhibitor derzeit keine Evidenz-basierten Daten für die weitere Therapiesequenz vor. Wir gehen derzeit davon aus, dass auch eine Zweitlinientherapie bei Patient\*innen mit fortgeschrittenem und metastasiertem Nierenzellkarzinom zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit führen kann. Die bisherigen Ergebnisse lassen sich folgendermaßen zusammenfassen, siehe auch [Tabelle 2](#):

- Nivolumab führte bei Patient\*innen, die primär mit einem TKI behandelt wurden, gegenüber Everolimus zur Steigerung der Remissionsrate und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,73; Median 6,1 Monate), nicht zur Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens. Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 wurde durch die Immuntherapie gesenkt [3, 4].
- Cabozantinib führte ebenfalls bei Patient\*innen, die primär mit einem TKI behandelt wurden, gegenüber Everolimus zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,521; Median 3,5 Monate) und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,667; Median 4,9 Monate). Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 ist höher [5].
- Lenvatinib + Everolimus führte in einer kleinen Studie bei Patient\*innen, die primär mit einem TKI behandelt wurden, gegenüber Everolimus zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Median 7,2 Monate) und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,51; Median 10,1 Monate). Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 ist höher. Daten einer Folgestudie mit niedrigerer Lenvatinib-Dosierung sind noch nicht voll publiziert [6, 7].

Abhängig von Therapieziel, Komorbidität und Nebenwirkungen vorhergehender Therapien können auch andere TKI und der mTOR-Inhibitor Everolimus eingesetzt werden.

**Tabelle 2: Zweitlinientherapie bei Patient\*innen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom**

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )
Motzer, 2015	nach antiangio-	Everolimus	Nivolumab	812	5 vs 25	4,4 vs 4,6	19,6 vs 25,0

[2]	genetischer Therapie				p < 0,001	n. s.	0,73 p = 0,002
Motzer, 2015 [4, 5] Independent review Studie 205	nach antiangiogenetischer Therapie	Everolimus	Everolimus + Lenvatinib	101	0 vs 35,3	5,6 vs 12,8 0,45 p = 0,0029	15,4 vs 25,5 0,51 p = 0,0533
Choueiri, 2016 [6] METEOR	nach antiangiogenetischer Therapie	Everolimus	Cabozantinib	658	3 vs 17 p < 0,0001	3,9 vs 7,4 0,51 p < 0,0001	16,5 vs 21,4 0,66 p = 0,00026
Eisai Inc. [7] Studie 218	nach antiangiogenetischer Therapie	Everolimus + Lenvatinib 18 mg	Everolimus + Lenvatinib 14 mg	343	35 vs 32 n. s.	14,7 vs 11,1 n. s.	n.e. vs 27,0 n. s.

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

Lenvatinib ist ein Multikinase-Inhibitor und hemmt die VEGFR1-, VEGFR2- und VEGFR3-Kinasen. Lenvatinib ist zugelassen beim fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom als Monotherapie in einer Dosierung von 24 mg/Tag, beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom in der Zweitlinie als Kombinationstherapie in einer Dosierung von 18 mg/Tag plus Everolimus in einer Dosierung von 5 mg/Tag, beim hepatozellulären Karzinom in einer Dosierung von 8 oder 12 mg/Tag in Abhängigkeit vom Körpergewicht.

#### 4. Dossier und Bewertung von Lenvatinib

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Für vortherafierte Patient\*innen war im ersten Verfahren vom G-BA der mTOR-Inhibitor Everolimus als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt worden. Das bildete schon 2016 nicht mehr alle Aspekte der Differenzialtherapie ab. Aus der damaligen Stellungnahme der Fachgesellschaften für eine „Therapie nach Wahl des Arztes“ wurden jetzt diese Optionen für die ZVT festgelegt (in alphabetischer Reihenfolge):

- Cabozantinib
- Nivolumab

##### 4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, offene Phase 1b/2-Studie E7080-G000-205 zum Vergleich von Lenvatinib/Everolimus versus Lenvatinib vs Everolimus beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom in der Zweitlinie. Everolimus wurde in der Kombinationstherapie mit 5 mg/Tag, in der Monotherapie mit 10 mg/Tag dosiert.

76% der Patient\*innen kamen aus Europa (Großbritannien 50, Polen 26, Spanien 18, Tschechien 23). Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. Die Ergebnisse wurde zuerst auf der Basis des Investigator Assessment in einem Peer-Review-Journals publiziert [6], dann ergänzend mit den Daten einer unabhängigen Bewertung des Ansprechens [7]. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben.

Ergänzend liegen inzwischen Daten von E7080-G000-218 vor, einer randomisierten Phase-2-Studie zum Vergleich mit einer niedrigeren Lenvatinib-Dosierung [8].

Daten randomisierter Studien zum Vergleich von Lenvatinib versus Cabozantinib oder Nivolumab liegen nicht vor.

Letzter Datenschnitt ist der 31. Juli 2015.

Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer die Auswertung eines indirekten, adjustierten Vergleichs zu Cabozantinib mit Daten aus der Studie METEOR vor [5]. Brückenkomparator ist Everolimus.

#### **4. 3. Endpunkte**

##### **4. 3. 1. Überlebenszeit**

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patient\*innen mit metastasiertem Nierenzellkarzinom. Sie wurde zu drei verschiedenen Zeitpunkten statistisch ausgewertet. Die mediane Gesamtüberlebenszeit lag für die Kombination Lenvatinib + Everolimus bei **25,5** Monaten, für Everolimus als Einzeltherapie bei **15,4** Monaten. Der p-Wert liegt bei 0,051

Ein Switching (Crossover) wird im Dossier nicht erwähnt. Daten zur Postprogressionstherapie fehlen. Die Postprogressionstherapie kann einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben.

##### **4. 3. 2. Morbidität**

###### **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate**

Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde durch die Kombination Lenvatinib/Everolimus gegenüber Everolimus signifikant verlängert (Hazard Ratio 0,45; Median 7,2 Monate).

Die Rate partieller und kompletter Remissionen ist unter Lenvatinib/Everolimus viel höher (35 % im Independent Review) als unter Everolimus. Im Everolimus-Arm erreichte kein Patient eine Remission.

###### **4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**

Für den Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcome wurden in der Zulassungsstudie keine Daten erhoben.

###### **4. 3. 3. Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten häufiger im Lenvatinib/Everolimus-Arm (71%) als im Everolimus-Arm (50%) auf. Nebenwirkungen im Grad 3/4, die häufiger als im Everolimus-Arm auftraten, waren Diarrhoe (20%), Fatigue (14%), Hypertonie (14%), Erbrechen (8%), Übelkeit (6%), Proteinurie (4%) und Rückenschmerzen (4%).

#### **4. 4. Bericht des IQWiG**

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Der Bericht übernimmt die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie und für die Gesamtüberlebenszeit die Daten des indirekten, adjustierten Vergleichs mit Cabozantinib. Daten zu anderen Endpunkten werden nicht akzeptiert.

## 5. Ausmaß des Zusatznutzens

Lenvatinib ist ein weiterer Multikinase-Inhibitor ab der Zweitlinientherapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom. Lenvatinib + Everolimus führte in einer kleinen Studie bei Patient\*innen, die primär mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) behandelt wurden, gegenüber Everolimus zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,45; Median 7,2 Monate). Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 ist hoch.

Die Erwartung, dass eine niedrigere Dosierung von Lenvatinib zu einer Senkung der Nebenwirkungsrate ohne Beeinträchtigung der Wirksamkeit führt, hat sich in der nachfolgenden Studie 218 nicht bestätigt [7]. In der Studie 218 wurden Lenvatinib-Dosierungen von 18 vs 14 mg verglichen, die Dosierung von Everolimus war mit 5 mg in beiden Armen gleich. Die Studie 218 war eine randomisierte Phase-2-Studie. Sie schloss 343 Patient\*innen ein, war damit substanziiell größer als die Zulassungsstudie. Die Ergebnisse der Studie 218 bestätigen die Daten der Zulassungsstudie 205. Das progressionsfreie Überleben lag bei 11,1 Monaten, die mediane Überlebenszeit im 14mg-Arm bei 27,0 Monaten. Allerdings waren die Raten schwerer Nebenwirkungen in den beiden Armen gleich hoch.

Die Schwächen der Zulassungsstudien werden in dieser Neubewertung nicht behoben. Diese sind vor allem:

- kleines Patientenkollektiv
- fehlende Daten zu Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome
- fehlende Daten zur Postprogressionstherapie.

Die Frage zum Vergleich der Wirksamkeit von Lenvatinib / Everolimus versus Cabozantinib oder Nivolumab wird in dieser Form nicht beantwortet werden, muss es auch nicht. Neue Studien müssen die Sequenz der Zweit- und Drittlinientherapie nach dem neuen Standard der Erstlinientherapie mit Kombinationen von Immuncheckpoint-Inhibitoren untersuchen.

## 6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. S3 Leitlinie Nierenzellkarzinom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-017OL.html>
3. Motzer RJ, et al.: Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 373:1803-1813, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1510665](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510665)
4. Motzer RJ, Escudier B, George S et al.: Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3. Cancer 126:4156-4167, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.33033>
5. Choueiri, T.K., et al., Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 17: 917-927, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30107-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30107-3)
6. Motzer RJ et al.: Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol 16:1473-1482, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00290-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00290-9)

7. Motzer RJ et al.: Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. Lancet Oncol 17: e4-5, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00543-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00543-4)
8. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03173560>

*Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Lothar Bergmann (Universitätsklinik Frankfurt, Medizinische Klinik II, Frankfurt), Prof. Dr. Carsten Bokemeyer (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg), Prof. Dr. Christian Doehn (Urologikum Lübeck), Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Universitätsklinikum Jena, Urologische Klinik und Poliklinik, Jena), Prof. Dr. Viktor Grünwald (Universitätsklinikum Essen, Innere Klinik, Tumorforschung, Essen) und Prof. Dr. Gunhild von Amsberg (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen

**Für die Deutsche Gesellschaft für Urologie**



Prof. Dr. med. Marc-Oliver Grimm  
Mitglied des Vorstands

**Für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie**



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele  
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maïke de Wit  
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm  
Mitglied im Vorstand