

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8  
10623 Berlin

23. Januar 2017

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

**Lenvatinib  
(neues Anwendungsgebiet, Nierenzellkarzinom)**

veröffentlicht am 2. Januar 2017

Vorgangsnummer 2016-10-01-D-257

**IQWiG Bericht Nr. 473**

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 frühe Nutzenbewertung von Lenvatinib (Kisplyx®) ist nach Axitinib und Nivolumab das dritte Verfahren zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC). Lenvatinib wurde bereits beim medullären Schilddrüsenkarzinom unter dem Handelsnamen Lenvima® bewertet. Beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom ist Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zugelassen. Der G-BA hatte ursprünglich die Monotherapie mit Everolimus als einzige zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt. Diese Festlegung wurde während des laufenden Verfahrens im

Dezember 2016 um Nivolumab als weitere ZVT ergänzt. Der G-BA hat keine Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**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	Everolimus	erheblich	Hinweis	gering	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

- Die systemischen Therapieoptionen beim fortgeschrittenen, metastasierten Nierenzellkarzinom sind vielfältig. Als zweckmäßige Vergleichstherapie ist am besten eine Therapie nach Wahl des Arztes in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie geeignet. Everolimus und Nivolumab gehören zu den Arzneimitteln der Differenzialtherapie in der Zweitlinie.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist eine dreiarmlige Phase 1b/2-Studie mit insgesamt 153 Patienten.
- Lenvatinib/Everolimus führt in der Zweitlinientherapie gegenüber Everolimus zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der Überlebenszeit. Da Daten zur Postprogressionstherapie fehlen, sind die vorliegenden Auswertungen bei der kleinen Patientenzahl nur eingeschränkt bewertbar.
- Lenvatinib/Everolimus und Lenvatinib führen gegenüber Everolimus zur deutlichen Steigerung der Remissionsraten (35-39% vs 0%). Die Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit ist für die Kombination Lenvatinib/Everolimus gegenüber Everolimus statistisch signifikant.
- Die Rate schwerer therapieassoziiertes Nebenwirkungen ist unter Lenvatinib/Everolimus deutlich höher als unter Everolimus.

Lenvatinib ist ein weiteres Arzneimittel beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom. Der Zusatznutzen der Kombination Lenvatinib/Everolimus ist angesichts der kleinen Patientenzahlen in der Zulassungsstudie, der unvollständigen Daten zur Gesamtüberlebenszeit und der hohen Rate schwerer und belastender Nebenwirkungen nicht ausreichend belegt.

## 2. Einleitung

Das Nierenzellkarzinom (früher Hypernephrom) macht etwa 85% der malignen Nierentumore aus. In Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2016 auf 16.500 geschätzt [1]. Männer sind etwa 1,5mal häufiger als Frauen betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 72, für Männer bei 68 Jahren. Die Inzidenz steigt bei Männern seit Ende der 1990er Jahre kontinuierlich an, während sie bei Frauen seit 2009 sinkt [1].

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 76% bei Männern und 78% bei Frauen. Etwa drei Viertel aller Tumoren werden in den Stadien T1 und T2 diagnostiziert. Bis zu 50% der Nierenzellkarzinome werden zufällig im Rahmen abdomineller Diagnostik aus anderer Indikation mittels Sonographie oder

Schnittbildverfahren entdeckt. Diese asymptomatischen Tumore befinden sich tendenziell in einem früheren Stadium.

Die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist meistens palliativ. Konventionelle Zytostatika haben nur eine geringe Wirksamkeit. Standard bis 2006 war die Immuntherapie mit Interferon alpha oder Interleukin-2. Allerdings ist auch die Wirksamkeit dieser Immuntherapie nicht hoch, dazu mit erheblichen Nebenwirkungen belastet. Diese unbefriedigende Behandlungssituation änderte sich grundlegend in den Jahren 2006 und 2007, als die Wirksamkeit der Multikinase-Inhibitoren Sunitinib und Sorafenib, des mTOR-Inhibitors Temsirolimus und des selektiven Angiogenese-Inhibitors Bevacizumab in großen Phase III Studien gezeigt wurde. Das Therapiespektrum wurde aktuell durch den Nachweis der Wirksamkeit von Anti-PD-1-Antikörpern erweitert [2].

### 3. Stand des Wissens

Die Liste zugelassener Arzneimittel zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ist in Tabelle 2 zusammengestellt.

**Tabelle 2: Arzneimittel beim Nierenzellkarzinom**

Substanzklasse	Arzneimittel	Zulassung		
			EMA	FDA
Immuntherapie	Interferon alpha	X	ab Erstlinie	X
	Interleukin-2	X	ab Erstlinie	X
	Nivolumab	X	ab Zweitlinie	X
Multikinase-Inhibitoren	Axitinib	X	ab Zweitlinie	X
	Cabozantinib	X	ab Zweitlinie	X
	Lenvatinib	X	ab Zweitlinie	X
	Pazopanib	X	ab Erstlinie	X
	Sorafenib	X	ab Zweitlinie	X
	Sunitinib	X	ab Erstlinie	X
mTOR-Inhibitoren	Everolimus	X	ab Zweitlinie	X
	Temsirolimus	X	ab Erstlinie	X
Angiogenese-Inhibitoren	Bevacizumab, mit IFN $\alpha$	X	ab Erstlinie	X

Bei Patienten mit fortgeschrittenem und metastasiertem Nierenzellkarzinom kann eine Zweitlinientherapie zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit führen. Daten neuerer randomisierter Studien zur Zweitlinientherapie im Vergleich mit Everolimus sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

**Tabelle 3: Zweitlinientherapie bei Patienten 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 [2]	nach antiangio-	Everolimus	Nivolumab	812	5 vs 25	4,4 vs 4,6	19,6 vs 25,0

	genetischer Therapie				p < 0,001	n. s.	0,73 p = 0,002
Motzer, 2015 [4] Investigator Assessment	nach antiangiogenetischer Therapie	Everolimus	Everolimus + Lenvatinib	101	6 vs 43 p < 0,0001	5,5 vs 14,6 0,40 p = 0,0005	15,4 vs 25,5 0,51 p = 0,024
Motzer, 2016 [5] Independent Review	nach antiangiogenetischer Therapie	Everolimus	Everolimus + Lenvatinib	101	0 vs 35 p < 0,0001	5,6 vs 12,8 0,45 p = 0,0029	
Motzer, 2016 [5] Independent Review	nach antiangiogenetischer Therapie	Everolimus	Lenvatinib	101	0 vs 39 p < 0,0001	5,6 vs 9,0 0,62 p = 0,12	
Choueiri, 2016 [6]	nach antiangiogenetischer Therapie	Everolimus	Cabozantinib	658	3 vs 17 p < 0,0001	3,7 vs 9,1 0,51 p < 0,0001	16,5 vs 21,4 0,65 p = 0,00026

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

Lenvatinib ist ein Multikinase-Inhibitor und hemmt die VEGFR1-, VEGFR2- und VEGFR3-Kinasen. Lenvatinib ist zugelassen beim fortgeschrittenen medullären 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.

#### 4. Dossier und Bewertung von Lenvatinib

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

Für vortherapierte Patienten wurde vom G-BA der mTOR-Inhibitor Everolimus als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das ist nachvollziehbar. Everolimus ist in den vergangenen Jahren für die meisten neuen Arzneimittel ab der Zweitlinie als Kontrollarm ausgewählt und von den Zulassungsbehörden akzeptiert worden. Allerdings ist diese ZVT aus klinischer Sicht nicht umfassend. Die Optionen in der Zweitlinientherapie des Nierenzellkarzinoms haben sich innerhalb des letzten Jahres so schnell vermehrt, dass Everolimus als ZVT nicht mehr alle Aspekte der Differenzialtherapie abbildet. Da es mehrere, gleichwertige und zugelassene Therapieoptionen für die Erstlinientherapie gibt, orientiert sich die Zweitlinientherapie im wesentlichen an der Vortherapie, dem Ansprechen, der Toxizität und der Komorbidität. Beste zweckmäßige Vergleichstherapie erscheint uns „Therapie nach Wahl des Arztes“ mit diesen Optionen (in alphabetischer Reihenfolge):

- Axitinib
- Cabozantinib
- Everolimus

- 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 Patienten kamen aus Europa (Großbritannien 50, Polen 26, Spanien 18, Tschechien 23). Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. Die Ergebnisse wurde zuerst auf der Basis des Investigator Assessment in einem Peer-Review-Journals publiziert [5], dann ergänzend mit den Daten einer unabhängigen Bewertung des Ansprechens [6]. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben.

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

## 4. 3. Endpunkte

### 4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom. Sie wurde zu drei verschiedenen Zeitpunkten statistisch ausgewertet. Die mediane Gesamtüberlebenszeit lag für Lenvatinib zu allen Zeitpunkten bei **25,5** Monaten, für Everolimus bei **15,4-17,5** Monaten. Bei den späteren Auswertungen war der Unterschied signifikant.

Auch die Lenvatinib Monotherapie verlängerte die Überlebenszeit gegenüber Everolimus, aber nicht statistisch signifikant (Hazard Ratio 0,75; Median 3,7 Monate).

Ein Switching (Crossover) wird im Dossier nicht erwähnt. Daten zur Postprogressionstherapie fehlen. Die Postprogressionstherapie, insbesondere der Einsatz von Anti-PD-1-Antikörpern, kann einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben.

### 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). Bei der Auswertung der Lenvatinib Monotherapie gegenüber Everolimus war die progressionsfreie Überlebenszeit ebenfalls verlängert, aber nicht statistisch signifikant (Hazard Ratio 0,62; Median 3,4 Monate).

Die Rate partieller und kompletter Remissionen ist unter Lenvatinib/Everolimus und Lenvatinib Monotherapie etwa gleich hoch (35-39%). Im Everolimus-Arm erreichte kein Patient eine Remission.

#### 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%) und im Lenvatinib-Arm (79%) als im Everolimus-Arm (50%) auf. Nebenwirkungen im Grad 3/4, die häufiger als

im Everolimus-Arm auftraten, waren Diarrhoe (20%), Fatigue (14%), Hypertonie (14%), Erbrechen (8%), Übelkeit (6%), Proteinurie (4%) und Rückenschmerzen (4%).

#### 4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Der Bericht übernimmt die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Daten zur Verlängerung des Gesamtüberlebens werden akzeptiert, die Parameter der Morbidität (progressionsfreies Überleben, Remissionsrate) werden nicht bewertet.

#### 5. Ausmaß des Zusatznutzens

Lenvatinib ist ein weiterer Multikinase-Inhibitor ab der Zweitlinientherapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom.

Die Remissionsrate ist ein guter Parameter zur Erfassung der Wirksamkeit neuer medikamentöser Tumortherapien. Die Remissionsraten sind unter Lenvatinib/Everolimus und Lenvatinib gleich hoch (35-39%). Das deutet auf eine hohe Wirksamkeit hin. Die Daten wurden durch eine spätere, zusätzliche, unabhängige Analyse der Bildgebung weitgehend bestätigt. Die Raten liegen höher als unter anderen, bisher zugelassenen Zweitlinientherapien. Im Everolimus-Arm wurden keine Remissionen erreicht, erwartet wäre eine Rate zwischen 3-6%. Die hohe Remissionsrate ist für viele Patienten mit einer klinisch relevanten Tumorlast eine Chance zur Kontrolle des Tumorwachstums und zur Verbesserung ihrer palliativen Therapiesituation. Durch die Tumorkontrolle können auch eine Symptomkontrolle erreicht und ggf. Folgetherapien vermieden werden.

Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch die Kombinationstherapie signifikant gegenüber Everolimus verlängert. Da Daten zur Postprogressionstherapie fehlen, ist der Parameter Gesamtüberlebenszeit bei der kleinen Patientenzahl nur eingeschränkt bewertbar.

Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde durch die Kombination Lenvatinib/Everolimus statistisch signifikant, durch die Lenvatinib Monotherapie statistisch nicht signifikant verlängert.

Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist unter Lenvatinib in Kombination und als Monotherapie deutlich höher als unter Everolimus. Die Nebenwirkungen sind durch angemessene Therapie und ggf. durch Dosisreduktion beherrschbar. Die aufgetretenen Nebenwirkungen sind im Rahmen der Tyrosinkinaseinhibitionstherapie gut bekannt und beherrschbar. Es fanden sich keine Hinweise auf neue Nebenwirkungen.

Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Erfreulicherweise gibt es beim Nierenzellkarzinom inzwischen eine Vielzahl wirksamer Arzneimittel. Da fast alle neuen Substanzen nur gegenüber Everolimus und nicht untereinander getestet wurden, ist eine abschließende Einordnung in einen sequenziellen Therapiealgorithmus zurzeit noch nicht möglich.

#### 5. 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
4. Motzer RJ et al.: Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial Lancet Oncol 16:1473-1482, 2015.

DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00290-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00290-9)

5. Motzer RJ et al.: Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. Lancet Oncol 17: e4-5, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00543-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00543-4)
6. Choueiri, T.K., et al., Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 17: 917-927, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30107-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30107-3)

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Lothar Bergmann (Universitätsklinik Frankfurt, Medizinische Klinik II, Frankfurt), Prof. Dr. C. Bokemeyer (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg), Dr. Thomas Gauler (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Essen), Prof. Dr. Viktor Grünwald (Medizinische Hochschule Hannover, Klinik f. Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie & Stammzelltransplantation, Hannover) und Prof. Dr. Michael Stähler (LMU – Klinikum der Stadt München, Campus Großhadern, Urologische Klinik und Poliklinik, München) erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen



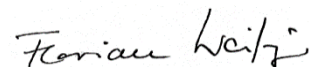
Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer  
 Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek  
 Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana  
 Lüttner  
 Mitglied im Vorstand



Prof. Dr. med. Florian Weißinger  
 Mitglied im Vorstand