IQWiG-Berichte – Nr. 1089

Lenvatinib (Nierenzellkarzinom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung)

Dossierbewertung

Auftrag: A20-122
Version: 1.0
Stand: 30.03.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

17.12.2020

Interne Auftragsnummer

A20-122

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 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Annette Christoph
- Gertrud Egger
- Charlotte Hecker
- Corinna Kiefer
- Ulrike Lampert
- Cornelia Rüdig
- Sonja Schiller
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Lenvatinib, Everolimus, Karzinom – Nierenzell-, Nutzenbewertung, NCT01136733, NCT01865747

Keywords: Lenvatinib, Everolimus, Carcinoma – Renal Cell, Benefit Assessment, NCT01136733, NCT01865747

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ..... **v**
Abbildungsverzeichnis ..... **vii**
Abkürzungsverzeichnis ..... **viii**
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 **10**
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool **10**
2.3.1 Eingeschlossene Studien 11
2.3.2 Studiencharakteristika 12
2.3.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich 27
2.3.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) 30
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen **31**
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte 31
2.4.2 Verzerrungspotenzial 32
2.4.3 Ergebnisse 34
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren 39
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens **39**
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene 39
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen 40
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie **43**
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) **43**
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 43
3.1.2 Therapeutischer Bedarf 43
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation 43
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 49
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) **49**
3.2.1 Behandlungsdauer 49

3.2.2 Verbrauch ... 49
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 50
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... 50
3.2.5 Jahrestherapiekosten ... 50
3.2.6 Versorgungsanteile ... 50
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung ... 51
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete ... 51
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 51
4.3 Anzahl der Patientinnen und 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 ... 54
5 Literatur ... 57
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven ... 63
Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen ... 67
Anhang C Folgetherapien ... 80
Anhang D Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) ... 82

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments ... 2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Lenvatinib + Everolimus ... 4
Tabelle 3: Lenvatinib + Everolimus – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ... 9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Lenvatinib + Everolimus ... 10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib ... 11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib ... 13
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib ... 16
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib ... 21
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib ... 23
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib ... 26
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib ... 30
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib ... 32
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib ... 33
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib ... 35
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib ... 40
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Cabozantinib ... 40
Tabelle 17: Lenvatinib + Everolimus – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ... 41
Tabelle 18: Lenvatinib + Everolimus – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ... 51
Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ... 52
Tabelle 20: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr ... 53
Tabelle 21: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus ... 68
Tabelle 22: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus ... 70

Tabelle 23: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus 71
Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus 72
Tabelle 25: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus 73
Tabelle 26: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus 76
Tabelle 27: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus 77
Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus 79
Tabelle 29: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib 80

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Lenvatinib + Everolimus und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cabozantinib. 12
Abbildung 2: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung) 44
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie 205 (Datenschnitt vom 31.07.2015); Arm A = Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C = Everolimus 10 mg 63
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie METEOR (Datenschnitt vom 02.10.2016) 63
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum 1. SUE aus der Studie 205 (Datenschnitt vom 31.07.2015); Arm A = Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C = Everolimus 10 mg 64
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum 1. SUE (ohne Ereignisse, welche als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden) aus der Studie METEOR (Datenschnitt vom 02.10.2016) 64
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum 1. schweren UE aus der Studie 205 (Datenschnitt vom 31.07.2015); Arm A = Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C = Everolimus 10 mg 65
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum 1. schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne Ereignisse, welche als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden) aus der Studie METEOR (Datenschnitt vom 02.10.2016) 65
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Abbruch wegen UE aus der Studie 205 (Datenschnitt vom 31.07.2015); Arm A = Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C = Everolimus 10 mg 66
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Abbruch wegen UE (ohne Ereignisse, welche als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden) aus der Studie METEOR (Datenschnitt vom 02.10.2016) 66

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
eCRF	elektronischer Fallberichtsbogen
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
FDA	Food and Drug Administration
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
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)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
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 17.12.2020 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff im vorliegenden Anwendungsgebiet erstmalig zum 29.09.2016 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 16.03.2017 eine Befristung des Beschlusses bis zum 31.12.2020 aus [1]. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Lenvatinib in Kombination mit Everolimus erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Gemäß den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 16.03.2017 [2] fand die Befristung ihren Grund darin, dass auf Grundlage der Studie 205 Daten zu patientenrelevanten Endpunkten – Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen – nicht mit adäquater Fallzahldeckung vorgelegt bzw. nicht erhoben worden waren. Zudem wurde gewünscht, dass die Studienpopulation auch Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen umfasse und der deutschen Versorgungsrealität hinreichend entspräche, indem auch Patientinnen und Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) – Performance Status von 2 oder höher berücksichtigt würden.

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 zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

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, Patientinnen und 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 Betroffenen 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 Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

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 der Dossierbewertung 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 4 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	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [3]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [4]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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 Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lenvatinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.12.2020 übermittelt.

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Lenvatinib + Everolimus

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]
erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom[b] nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung	**Cabozantinib** oder Nivolumab
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert. b. Für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Operation und / oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) infrage kommt und die Behandlung palliativ erfolgt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor	

Der pU wählt aus den dargestellten Optionen Cabozantinib als Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

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

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber der Vergleichstherapie Cabozantinib wurde keine direkt vergleichende randomisierte klinische Studie (RCT) identifiziert. Der pU legt einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Everolimus mit der Studie E7080-G000-205 (im Folgenden Studie 205 genannt) auf der Seite von Lenvatinib und der Studie METEOR auf der Seite von Cabozantinib vor.

Studie 205 (Studie mit Lenvatinib + Everolimus)

Bei der Studie 205 handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Studie der Phase 1b/2 zur Zulassung von Lenvatinib + Everolimus. In die Phase-2-Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem oder metastasiertem, vorwiegend klarzelligem, Nierenzellkarzinom eingeschlossen. Die Erkrankung der Patientinnen und Patienten sollte innerhalb von 9 Monaten nach der vorangegangenen Behandlung fortgeschritten sein. Darüber hinaus sollten die Patientinnen und Patienten eine Krankheitsprogression nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung der inoperablen fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung gehabt haben. Diese gegen VEGF gerichtete Therapie musste nicht die letzte Therapie vor Studieneinschluss sein. Die Patientinnen und Patienten mussten sich in einem guten Allgemeinzustand befinden (Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status [ECOG-PS] 0 oder 1). Da keine Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS > 1 eingeschlossen wurden, bleibt unklar, ob die Ergebnisse der Studie für diese Patientengruppe Gültigkeit haben. Da in die Studie lediglich 1 Patientin oder 1 Patient mit einem nicht klarzelligen Nierenzellkarzinom eingeschlossen wurde, kann für diese Patientengruppe keine Aussage abgeleitet werden.

Insgesamt wurden 153 Patientinnen und Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1:1 den Behandlungsarmen Lenvatinib + Everolimus (N = 51), Lenvatinib (N = 52) oder Everolimus (N = 50) zugeteilt. Relevant für die vorliegende Nutzenbewertung sind der Studienarm mit der Kombination Lenvatinib + Everolimus und der Studienarm mit Everolimus in Monotherapie.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten im Lenvatinib + Everolimus-Arm und im Everolimus-Arm entsprach jeweils der Beschreibung in der 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 Krankheits-

progression) konnten die Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen mit Folgetherapien behandelt werden.

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.

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 präzisere Daten mit höherer Aussagekraft zu erhalten.

METEOR (Studie mit Cabozantinib)

Bei der Studie METEOR handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Cabozantinib und Everolimus. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem, metastasierendem und klarzelligem Nierenzellkarzinom eingeschlossen, die mindestens eine gegen VEGF gerichtete Vortherapie erhalten hatten. Die gegen VEGF gerichtete Vortherapie musste mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) erfolgt sein, eine Vortherapie mit einem monoklonalen Antikörper (z. B. Bevacizumab) als einzige vorausgehende Therapie war nicht ausreichend für den Studieneinschluss.

Bei den Patientinnen und Patienten musste eine radiologisch dokumentierte Tumorprogression während oder 6 Monate nach der letzten gegen VEGF gerichteten Vorbehandlung aufgetreten sein. Die Patientinnen und Patienten mussten sich zudem in einem guten Allgemeinzustand (entsprechend einem Karnofsky-Index von ≥ 70 %) befinden. Da keine Patientinnen und Patienten mit einem Karnofsky-Index von < 70 % (entsprechend einem ECOG-PS > 1) eingeschlossen wurden, bleibt unklar, ob die Ergebnisse der Studie für diese Patientengruppe Gültigkeit haben.

Da in die Studie keine Patientinnen und Patienten mit einem nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom eingeschlossen waren, kann für diese Patientengruppe keine Aussage abgeleitet werden. Dies gilt auch für Patienten, die in der Vortherapie ausschließlich mit der gegen VEGF gerichteten Therapie Bevacizumab behandelt worden waren.

Insgesamt wurden 658 Patienten – im Verhältnis 1:1 randomisiert – einer Behandlung mit Cabozantinib (N = 330) oder Everolimus (N = 328) zugeteilt.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten im Cabozantinib-Arm und im Everolimus-Arm entsprach jeweils der Beschreibung in der Fachinformation. Die Behandlung wurde in beiden Studienarmen fortgeführt, solange ein klinischer Nutzen bestand und die Therapie vertragen wurde, auch nach einem Progress der Erkrankung konnte die Behandlung fortgeführt werden. Bezüglich der Folgetherapien gab es keine Einschränkungen.

Primärer Endpunkt der Studie war das PFS, relevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität und Nebenwirkungen.

Zur Studie METEOR lagen 3 Datenschnitte vor. Relevant für die Nutzenbewertung ist der 3. Datenschnitt zum 02.10.2016. Hierbei handelt es sich um den Zeitpunkt der präspezifizierten finalen Analyse des Gesamtüberlebens nach mindestens 408 Ereignissen.

Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Die Prüfung der Ähnlichkeit der Studien 205 und METEOR zeigt eine Reihe Unklarheiten bzw. Unsicherheiten hinsichtlich der Ähnlichkeit der für den indirekten Vergleich vorgelegten Studien. Dazu zählen u. a. der Unterschied im Anteil in Europa eingeschlossener Patientinnen und Patienten, unterschiedliche Vorgaben zur Dauer der Behandlung, sowie Unterschiede in der Vorbehandlung. Diese führen in der Gesamtschau jedoch nicht dazu, dass die Ähnlichkeit der Studien grundsätzlich infrage gestellt wird.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Auch das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse aller weiteren, in beiden Studien des indirekten Vergleiches erhobenen, Endpunkte sind jedoch potenziell hoch verzerrt. Dies bedeutet, dass für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt ist. Daher wird für diese Endpunkte kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Auf beiden Seiten des vorliegenden adjustierten indirekten Vergleichs liegt jeweils 1 RCT vor. Somit entfällt die Überprüfung der Homogenitätsannahme. Da keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Lenvatinib + Everolimus gegenüber Cabozantinib vorliegt, kann die Konsistenzannahme nicht geprüft werden. Daher haben die adjustierten indirekten Vergleiche maximal eine geringe Ergebnissicherheit. Somit können auf Basis der verfügbaren Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Cabozantinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten für einen indirekten Vergleich vor, da dieser Endpunkt in den Studien 205 und METEOR nicht erhoben wurde. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Cabozantinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in beiden Studien wird für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs kein indirekter Vergleich berechnet.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Cabozantinib, 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 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Everolimus weder positive noch negative Effekte von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Cabozantinib.

Dabei ist jedoch zu beachten, dass allein für den Endpunkt Gesamtüberleben verwertbare Ergebnisse mit ausreichender Ergebnissicherheit für einen indirekten Vergleich vorliegen. Für diesen Endpunkt ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib + Everolimus, da sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt. Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden auf mindestens einer Seite des indirekten Vergleichs nicht erhoben. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor, da die die Ergebnissicherheit für einen indirekten Vergleich nicht ausreichend ist.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung keinen

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Cabozantinib.

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 Patientinnen und Patienten[b] mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	**Cabozantinib** oder Nivolumab	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b. In die Studien 205 und METEOR wurden (bis auf 1 Patientin oder Patient in der Studie 205) nur Patientinnen und Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 oder nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom übertragen werden können

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; 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 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Lenvatinib + Everolimus

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]
erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom[b] nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung	**Cabozantinib** oder Nivolumab

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b. Für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Operation und / oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) infrage kommt und die Behandlung palliativ erfolgt.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Der pU wählt aus den dargestellten Optionen Cabozantinib als Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird 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 15.11.2020)
- bibliografische Recherche zu Lenvatinib (letzte Suche am 09.10.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Lenvatinib (letzte Suche am 24.10.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Lenvatinib (letzte Suche am 22.10.2020)
- bibliografische Recherchen zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 05.11.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 05.11.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 11.11.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Lenvatinib (letzte Suche am 11.01.2021)
- Suche in Studienregistern zu Cabozantinib (letzte Suche am 14.01.2021)

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine relevante randomisierte klinische Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Lenvatinib + Everolimus gegenüber Cabozantinib identifiziert.

- Der pU legt einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [5] für die Bewertung von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Cabozantinib über den Brückenkomparator Everolimus vor.

Durch die Überprüfung des Studienpools wurde für den vom pU vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

Da im relevanten Anwendungsgebiet nur 1 RCT mit Lenvatinib + Everolimus vorliegt und darin Everolimus als Vergleich eingesetzt wurde, kommt übereinstimmend mit dem pU für einen adjustierten indirekten Vergleich ausschließlich Everolimus als Brückenkomparator infrage.

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib

Studie	**Studienkategorie**			**Verfügbare Quellen**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	**Gesponserte Studie[a] (ja / nein)**	**Studie Dritter (ja / nein)**	**Studien-bericht (ja / nein [Zitat])**	**Register-einträge[b] (ja / nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[c] (ja / nein [Zitat])**
Studie mit Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus						
Studie E7080-G000-205 (Studie 205[d])	ja	ja	nein	nein[e]	ja [6,7]	ja [8-15]
Studie mit Cabozantinib vs. Everolimus						
NCT01865747 (METEOR[d])	nein	nein	ja	nein	ja [16,17]	ja [18-31]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
e. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Zugriff auf den Studienbericht in Modul 5 des Dossiers.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool für die Nutzenbewertung stimmt mit dem des pU überein. Die Studie 205 wurde bereits für die vorangegangenen Nutzenbewertung A16-63 von Lenvatinib vorgelegt und bewertet [15]. Auch die 2. in den indirekten Vergleich eingeschlossene Studie METEOR wurde bereits für vorangegangene Nutzenbewertungen von Cabozantinib im Anwendungsgebiet vorgelegt und bewertet (Dossierbewertung A16-69 und Addendum A17-10 [25,31] sowie Dossierbewertung A17-59 und Addenda A18-13 und A18-18 [26-28].

Der indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

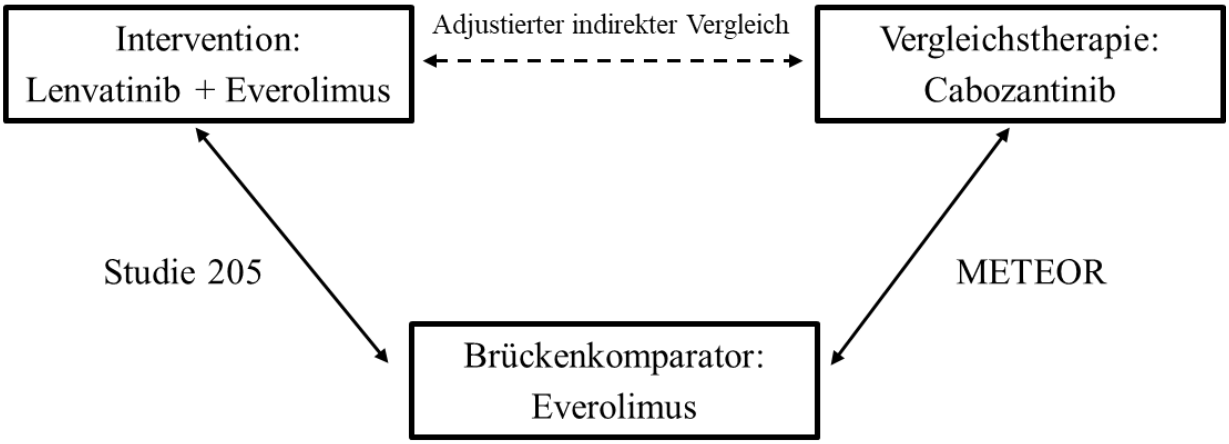


Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Lenvatinib + Everolimus und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cabozantinib.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]
Studie mit Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus						
205	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit inoperablem fortgeschrittenem oder metastasiertem vorwiegend klarzelligem RCC ▪ nach 1 gegen VEGF gerichteten Vorbehandlung und ▪ radiologisch dokumentierte Krankheitsprogression innerhalb von 9 Monaten nach der vorangegangenen Vorbehandlung ▪ Krankheitsprogression nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie im fortgeschrittenen Stadium ▪ ECOG-PS 0 oder 1	Lenvatinib + Everolimus (N = 51) Lenvatinib (N = 52)[b] Everolimus (N = 50)	Screening: ≤ 21 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder der Patientinnen und Patienten Beobachtung[c]: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	37 Zentren in Polen, Spanien, Tschechien, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten 03/2012–02/2018 1. Datenschnitt (primäre Analyse)[d]: 13.06.2014 2. Datenschnitt (post hoc): 10.12.2014 3. Datenschnitt (post hoc)[e]: 31.07.2015	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]
Studie mit Cabozantinib vs. Everolimus						
METEOR	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit fortgeschrittenem, metastasierendem und klarzelligem RCC ▪ nach ≥ 1 gegen VEGF gerichteten Vorbehandlung und ▪ radiologisch dokumentierte Tumorprogression während oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten gegen VEGF gerichteten Vorbehandlung ▪ Karnofsky Performance Status ≥ 70 %	Cabozantinib (N = 330) Everolimus (N = 328)	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder der Patientinnen und Patienten Beobachtung[c]: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	173 Studienzentren in Argentinien, Australien, Belgien, Chile, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Irland, Italien, Kanada, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Republik Korea, Russland, Schweden, Slowakei, Spanien, Taiwan, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 08/2013–10/2016 1. Datenschnitt (primäre Analyse)[f]: 22.05.2015 2. Datenschnitt (Interimsanalyse)[e]: 31.12.2015 3. Datenschnitt (finale Analyse)[g]: 02.10.2016	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]

a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.
c. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.
d. a priori festgelegte primäre Analyse nach mindestens 90 Progressionsereignissen über alle Studienarme und mindestens 60 Ereignissen für jeden der präspezifizierten Vergleiche zwischen den Studienarmen
e. post hoc auf Empfehlung der Zulassungsbehörden durchgeführter Datenschnitt; Studie METEOR: Interimsdatenschnitt für den Endpunkt Gesamtüberleben
f. a priori festgelegte primäre Analyse nach mindestens 259 Progressionsereignissen
g. a priori festgelegte finale Analyse des Gesamtüberlebens nach mindestens 408 Ereignissen

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; eCRF: elektronischer Fallberichtsbogen; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); RCC: Nierenzellkarzinom (Renal Cell Carcinoma); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkomparator
Studie mit Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus		
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	
	Erlaubte Vorbehandlung ▪ 1 gegen VEGF gerichtete Behandlung (z. B. Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Bevacizumab, Axitinib, Vatalanib) **Nicht erlaubte Vorbehandlung** ▪ mTOR-Inhibitoren (Everolimus, Temsirolimus) ▪ Krebstherapien ≤ 21 Tage oder Prüfwirkstoffe ≤ 30 Tage vor der 1. Gabe der Studienmedikation ▪ schwere Operationen ≤ 3 Wochen vor der 1. Gabe der Studienmedikation **Erlaubte Begleitbehandlung** ▪ Behandlung krankheitsbezogener Symptome (inkl. Transfusionen, Antibiotika, Antidiarrhoika usw.) ▪ kurzzeitig Kortikosteroide ▪ G-CSF, Erythropoetin ▪ Bisphosphonate ▪ niedermolekulares Heparin ▪ Acetylsalicylsäure, nicht steroidale Antirheumatika eingeschränkt **Nicht erlaubte Begleitbehandlung** ▪ CYP3A4- und / oder P-gp-Inhibitoren, Induktoren und Substrate ▪ andere Krebstherapien als die Studienmedikation ▪ Kortikosteroide zur palliativen Behandlung von Symptomen	
Studie mit Cabozantinib vs. Everolimus		
METEOR	Cabozantinib 60 mg / Tag, oral	Everolimus 10 mg / Tag, oral
	Dosisreduktion und -unterbrechung entsprechend der Fachinformation war bei inakzeptabler Toxizität jederzeit möglich	Dosisreduktion und -unterbrechung entsprechend der Fachinformation war bei schweren oder intolerablen unerwünschten Reaktionen möglich[a]
	Erlaubte Vorbehandlung ▪ ≥ 1 systemische gegen VEGF gerichtete Therapie (z. B. Sorafenib, Sunitinib, Axitinib, Pazopanib oder Tivozanib) ▪ andere antineoplastische Therapien, einschließlich Zytokine (z. B. Interleukin-2, Interferon-alpha), monoklonalen Antikörper (gezielte Therapien gegen VEGF, PD-1 oder PD-L1/L2[b]) und zytotoxische Chemotherapien – ohne Einschränkung der Anzahl der Behandlungen **Nicht erlaubte Vorbehandlung** ▪ Everolimus oder ein anderer spezifischer oder selektiver mTOR Inhibitor (z. B. Temsirolimus) ▪ Cabozantinib **Begleitbehandlung** ▪ Behandlung zur Kontrolle vom Knochenstoffwechsel (z. B. Bisphosphonate, Denosumab), sofern vor Randomisierung initiiert **Nicht erlaubte Begleitbehandlung** ▪ Vermeidung lokaler antineoplastischer Therapien (z. B. palliative Bestrahlung oder Operationen) bis zur letzten Tumoruntersuchung mittels bildgebender Verfahren ▪ weitere systemische antineoplastische Therapien	

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkomparator
a. Gemäß Fachinformation [32] sind Dosisreduktionen erlaubt, die empfohlene tägliche Dosis darf aber nicht niedriger als 5 mg täglich sein (Umsetzung in Studie METEOR: Dosisreduktionen für Everolimus entgegen der Fachinformation unter 5 mg bei 1,6 % der Patienten). b. Der Anteil an Patienten der Studienpopulation, die eine vorausgegangene Therapie gerichtet gegen PD-1 oder PD-L1/L2 erhalten hatten, war auf maximal 10 % beschränkt. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; G-CSF: Granulozyten-Kolonien-stimulierender Faktor; mTOR: Mechanistic Target of Rapamycin; PD-1: Programmed Cell Death-Protein 1; PD-L: Programmed Death Ligand; P-gp: P-glycoprotein; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor		

Studiendesign

Studie 205 (Studie mit Lenvatinib + Everolimus)

Bei der Studie 205 handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Studie der Phase 1b/2 zur Zulassung von Lenvatinib + Everolimus. Der 1. Teil der Studie (Zulassungsphase 1b) zur Dosisermittlung wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Die Patientinnen und Patienten dieser Phase 1b wurden nicht in den 2. Teil der Studie eingeschlossen. Im 2. Teil der Studie (Zulassungsphase 2) wurden die Patientinnen und Patienten in 3 Studienarmen behandelt: Lenvatinib + 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 Patientinnen und Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem oder metastasiertem, vorwiegend klarzelligem, Nierenzellkarzinom eingeschlossen. Die Erkrankung der Patientinnen und Patienten sollte innerhalb von 9 Monaten nach der vorangegangenen Behandlung fortgeschritten sein. Darüber hinaus sollten die Patientinnen und Patienten eine Krankheitsprogression nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung der inoperablen fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung gehabt haben. Diese gegen VEGF gerichtete Therapie musste nicht die letzte Therapie vor Studieneinschluss sein. Die Patientinnen und Patienten mussten sich in einem guten Allgemeinzustand befinden (Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status [ECOG-PS] 0 oder 1). Da keine Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS > 1 eingeschlossen wurden, bleibt unklar, ob die Ergebnisse der Studie für diese Patientengruppe Gültigkeit haben. Da in die Studie lediglich 1 Patientin oder 1 Patient mit einem nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom eingeschlossen wurde, kann für diese Patientengruppe keine Aussage abgeleitet werden.

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

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

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten im Lenvatinib + Everolimus-Arm und im Everolimus-Arm entsprach jeweils der Beschreibung in der Fachinformation [32,33]. Die Behandlung von Lenvatinib + Everolimus oder Everolimus sollte in beiden Studienarmen maximal bis zum Krankheitsprogress oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden.

Vorherige Medikation, die für die Gesundheit der Patientinnen und Patienten als notwendig erachtet wurde, konnte weitergeführt werden. Darüber hinaus konnten alle Patientinnen und 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.

Nach Abbruch der Studienmedikation (z. B. wegen Krankheits-progression) konnten die Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen mit Folgetherapien behandelt werden. Es gibt keine Angaben bezüglich einer Einschränkung der Folgetherapie. Ein Wechsel der Patientinnen und Patienten aus dem Everolimus-Arm auf eine Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus war nicht vorgesehen.

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts (31.07.2015) erhielten 18 (35 %) der Patientinnen und Patienten im Lenvatinib + Everolimus-Arm und 18 (36 %) der Patienten im Everolimus-Arm eine antineoplastische Folgetherapie. Die häufigsten Folgebehandlungen waren Axitinib (12 %) und Everolimus (9,8 %) im Lenvatinib + Everolimus-Arm und Axitinib (24 %) im Everolimus-Arm (siehe Tabelle 29).

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

METEOR (Studie mit Cabozantinib)

Bei der Studie METEOR handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Cabozantinib und Everolimus.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem, metastasierendem und klarzelligem Nierenzellkarzinom eingeschlossen, die mindestens eine gegen VEGF gerichtete Vortherapie erhalten hatten. Die gegen VEGF gerichtete Vortherapie musste mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) erfolgt sein, eine Vortherapie mit einem monoklonalen Antikörper (z. B. Bevacizumab) als einzige vorausgehende Therapie war nicht ausreichend für den Studieneinschluss.

Bei den Patientinnen und Patienten musste eine radiologisch dokumentierte Tumorprogression während oder 6 Monate nach der letzten gegen VEGF gerichteten Vorbehandlung aufgetreten sein. Die Patientinnen und Patienten mussten sich zudem in einem guten Allgemeinzustand (entsprechend einem Karnofsky-Index von ≥ 70 %) befinden. Da keine Patientinnen und Patienten mit einem Karnofsky-Index von < 70 % (entsprechend einem ECOG-PS > 1) eingeschlossen wurden, bleibt unklar, ob die Ergebnisse der Studie für diese Patientengruppe Gültigkeit haben. Da in die Studie keine Patientinnen und Patienten mit einem nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom eingeschlossen waren, kann für diese Patientengruppe keine Aussage abgeleitet werden. Dies gilt auch für Patienten, die in der Vortherapie ausschließlich mit der gegen VEGF gerichteten Therapie Bevacizumab behandelt worden waren.

Die Einschlusskriterien für die in der Studie METEOR eingeschlossene Population entsprechen dem Anwendungsgebiet von Cabozantinib in der vorliegenden Fragestellung.

Die Randomisierung der Patientinnen und Patienten erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Anzahl der vorausgegangenen gegen VEGF gerichteten Therapien (1 vs. ≥ 2) und Anzahl der Memorial-Sloan-Kettering-Cancer-Center-(MSKCC)-Risikofaktoren (0 vs. 1 vs. 2 bis 3; gemäß elektronischem Fallberichtsbogen [eCRF]). Insgesamt wurden 658 Patienten – im Verhältnis 1:1 randomisiert – einer Behandlung mit Cabozantinib (N = 330) oder Everolimus (N = 328) zugeteilt.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten im Cabozantinib-Arm und im Everolimus-Arm entsprach jeweils der Beschreibung in der Fachinformation [32,34]. Die Behandlung wurde in beiden Studienarmen fortgeführt, solange ein klinischer Nutzen bestand und die Therapie vertragen wurde, auch nach einem Progress der Erkrankung konnte die Behandlung fortgeführt werden.

Begleitend zur Studienbehandlung waren weitere systemische antineoplastische Therapien verboten. Eine lokale antineoplastische Therapie (palliative Bestrahlung, Operationen mit Einfluss auf Tumorläsionen) sollte bis Ende der Tumorbeurteilung mittels bildgebender Verfahren vermieden werden. Eine Behandlung mit Einfluss auf den Knochenstoffwechsel (z. B mit Bisphosphonaten oder Denosumab) war erlaubt, sofern diese vor der Randomisierung initiiert worden war.

Bezüglich der Folgetherapien gab es keine Einschränkungen, ein Behandlungswechsel von der Vergleichsintervention Everolimus zur Prüfintervention Cabozantinib war jedoch nicht erlaubt.

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts (02.10.2016) erhielten 187 (57 %) Patientinnen und Patienten im Cabozantinib-Arm und 205 (63 %) Patientinnen und Patienten im Everolimus-Arm eine antineoplastische Folgetherapie. Die häufigsten Folgebehandlungen im Cabozantinib-Arm waren Everolimus (33 %), Axitinib (20 %) und Nivolumab (13 %). Demgegenüber verteilten sich die Folgebehandlungen im Everolimus-Arm auf Axitinib (30 %), Nivolumab (15 %), Sunitinib (11 %) und Sorafenib (10 %) (siehe Tabelle 29).

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS), patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Morbidität und UEs.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten in den Studien 205 und METEOR für die einzelnen Endpunkte.

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

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Geplante Nachbeobachtung**
Studie mit Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus	
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	keine für den indirekten Vergleich geeigneten Daten vorhanden[b]
gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine für den indirekten Vergleich geeigneten Daten vorhanden[c]
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
Studie mit Cabozantinib vs. Everolimus	
METEOR	
Mortalität	
Gesamtüberleben	alle 8 Wochen (± 7 Tage) bis zum Tod, Rückzug der Einverständniserklärung oder aufgrund der Entscheidung des Sponsors die Datenerfassung zu beenden, max. bis zur finalen Auswertung des Gesamtüberlebens
Morbidität	
Symptomatik (FKSI-DRS)	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine für den indirekten Vergleich geeigneten Daten vorhanden[d]
skelettassoziierte Ereignisse	
gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine für den indirekten Vergleich geeigneten Daten vorhanden[c]
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 (+ 14) Tage nach dauerhaftem Therapieabbruch

a. Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der primären Analyse unter Behandlung waren, wurden wie randomisiert weiterbehandelt.
b. keine patientenrelevanten Endpunkte in dieser Kategorie erhoben
c. Nicht erhoben. Die in der Studie eingesetzten Fragebogen FKSI-15 bzw. FKSI-19 sind nicht geeignet, um das komplexe Konstrukt gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden bzw. werden als nicht validiert angesehen, siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.3 der Dossierbewertung A17-56 [26]
d. Die Endpunkte wurden nur in der Studie METEOR erhoben.

EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms; max.: maximal; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Nebenwirkungen beider Studien sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage zur Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen über den

gesamten Studienzeitraum bzw. bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Datenschnitte

Studie 205

Für die Studie 205 liegen 3 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt: 13.06.2014 (präspezifizierte primäre Analyse des PFS)
- 2. Datenschnitt: 10.12.2014 (post hoc, Aktualisierung der Daten zum Gesamtüberleben)
- 3. Datenschnitt: 31.07.2015 (post hoc, Empfehlung der Food and Drug Administration [FDA])

Der pU legt in Modul 4 A für die Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen Auswertungen basierend auf dem 3. Datenschnitt vom 31.07.2015 und für die von ihm eingeschlossenen Endpunkte zur Morbidität Auswertungen basierend auf dem 1. Datenschnitt vom 13.06.2014 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.

METEOR

Für die Studie METEOR liegen 3 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt: 22.05.2015 (präspezifizierte Analyse des primären Endpunkts PFS und 1. Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben)
- 2. Datenschnitt: 31.12.2015 (post hoc 2. Interimsdatenschnitt für das Gesamtüberleben in Abstimmung mit der European Medicines Agency)
- 3. Datenschnitt: 02.10.2016 (präspezifiziert, finale Analyse des Gesamtüberlebens nach mindestens 408 Ereignissen)

Der pU legt in Modul 4 A für alle herangezogenen Endpunkte Auswertungen basierend auf dem 3. Datenschnitt vom 02.10.2016 vor.

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf dem Datenschnitt vom 02.10.2016.

Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib (mehrseitige Tabelle)

Studie	**205**		**METEOR**	
Charakteristikum **Kategorie**	**Lenvatinib + Everolimus**	**Everolimus**	**Cabozantinib**	**Everolimus**
	N = 51	**N = 50**	**N = 330**	**N = 328**
Alter [Jahre], MW (SD)	62 (8)	59 (9)	62 (10)	61 (11)
Geschlecht [w / m], %	31 / 69	24 / 76	23 / 77	26 / 73
Abstammung, n (%)				
weiß	50 (98)	47 (94)	269 (82)	263 (80)
asiatisch	1 (2)	2 (4)	46 (14)	42 (13)
keine Angabe	0 (0)	1 (2)	15 (4,5)	23 (7)
Region, n (%)				
Europa	46 (90)	36 (72)	167 (51)	153 (47)
Nordamerika	5 (10)	14 (28)	118 (36)	122 (37)
Asien-Pazifik	0 (0)	0 (0)	39 (12)	47 (14)
Südamerika	0 (0)	0 (0)	6 (1,8)	6 (1,8)
Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], Median [Min; Max]	31,8 [5,1; 215,9]	26,0 [2,0; 147,2]	33,6 [0; 360]	30,0 [0; 396]
ECOG-Performance Status[a], n (%)				
0	27 (53)	28 (56)	226 (68)	216 (66)
1	24 (47)	22 (44)	104 (32)	112 (34)
Anzahl der vorausgegangenen gegen VEGF gerichteten Therapien, n (%)				
1	51 (100)	50 (100)	235 (71)	229 (70)
≥ 2	0 (0)	0 (0)	95 (29)	99 (30)
Vorausgegangene Nephrektomie, n (%)				
ja	44 (86)[b]	48 (96)[b]	283 (86)	279 (85)
nein	k. A.	k. A.	47 (14)	49 (15)
RCC-Diagnoseklassifikation, n (%)				
klarzellig	50 (98,0)	50 (100)	330 (100)	328 (100)
andere	1 (2,0)[c]	0	0	0
Ausdehnung RCC zu Studienbeginn, n (%)				
inoperabel fortgeschritten	4 (7,8)	1 (2,0)	k. A.	k. A.
metastasiert	47 (92,2)	49 (98,0)	k. A.	k. A.
Krankheitsstadium, n (%)				
Stadium IV	k. A.	k. A.	272 (82)	287 (88)
Stadium III	k. A.	k. A.	34 (10)	24 (7,3)
unbekannt bzw. fehlend	k. A.	k. A.	24 (7,3)	17 (5,2)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib (mehrseitige Tabelle)

Studie	**205**		**METEOR**	
Charakteristikum **Kategorie**	**Lenvatinib + Everolimus**	**Everolimus**	**Cabozantinib**	**Everolimus**
	N = 51	**N = 50**	**N = 330**	**N = 328**
MSKCC-Risikoscore[d] zu Studienbeginn, n (%)				
günstig (0)	12 (24)	12 (24)	150 (45)	150 (46)
intermediär (1)	19 (37)	19 (38)	139 (42)	135 (41)
ungünstig (2–3)	20 (39)	19 (38)	41 (12)	43 (13)
Heng-Kriterien[e], n (%)				
günstig (Wert 0)	8 (16)	9 (18)	66 (20)	62 (19)
intermediär (Wert 1 oder 2)	32 (64)	29 (58)	210 (64)	214 (65)
ungünstig (Wert ≥ 3)	10 (20)	12 (24)	54 (16)	52 (16)
Therapieabbruch, n (%)	49 (96[f])[g]	49 (98[f])[g]	294 (89)[h]	320 (98)[h]
Studienabbruch, n (%)	k. A.[i]	k. A.[i]	17 (5,2)[h]	25 (7,6)[h]

a. für die Studie METEOR berechnet aus Karnofsky Performance Status
b. Angaben aus dem EPAR[35] bzw. der Publikation Motzer 2015 [9]. Diskrepante Angaben dazu in Modul 4 A des Dossiers. In Modul 4 A des Dossiers wird bei 55 % der Patientinnen und Patienten im Lenvatinib + Everolimus-Arm und bei 56 % im Everolimus-Arm eine Nephrektomie in der Krankengeschichte angegeben.
c. teilweise klarzelliges, teilweise papilläres Nierenzellkarzinom
d. Der Gesamtrisikowert basiert auf 3 Prognosefaktoren: ECOG-PS, Hämoglobinwert und korrigiertes Serumkalzium zu Baseline.
e. Der Gesamtrisikowert basiert auf sechs Prognosefaktoren: ECOG-PS, Hämoglobinwert, korrigiertes Serumkalzium, Neutrophilen-Anzahl, Thrombozytenzahl zu Baseline und Zeit von Diagnose bis Randomisierung.
f. eigene Berechnung
g. 3. Datenschnitt 31.07.2015
h. 3. Datenschnitt 02.10.2016
i. keine Angabe zum 3. Datenschnitt vom 31.07.2015, zum 1. Datenschnitt vom 13.06.2014 gab es jeweils 1 Studienabbruch im Lenvatinib + Everolimus-Arm und im Everolimus-Arm

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EPAR: European Public Assessment Report; k. A.: keine Angabe; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCC: Nierenzellkarzinom (Renal Cell Carcinoma); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; w: weiblich

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind innerhalb der einzelnen Studien hinreichend ausgewogen. Zwischen den beiden Studien ergeben sich jedoch Unterschiede.

Die Patientinnen und Patienten beider Studien waren im Mittel zwischen 59 und 62 Jahre alt, zu etwa 3 Viertel männlich und überwiegend weißer Abstammung. In beide Studien wurden nur Patientinnen und Patienten in einem guten Allgemeinzustand (ECOG-PS 0 oder 1) eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten wiesen zu etwa 2 Dritteln ein intermediäres Risikoprofil gemäß den Heng-Kriterien [36,37] auf und hatten zu etwa 40 % einen

intermediären MSKCC-Score. Es lag mehrheitlich eine Metastasierung des Nierenzellkarzinoms vor.

Zum maßgeblichen 3. Datenschnitt hatten nahezu alle Patientinnen und Patienten des Everolimus-Arms beider Studien sowie des Lenvatinib + Everolimus-Arms der Studie 205 die Therapie abgebrochen. Die Therapie mit Cabozantinib hatten 89 % der Patientinnen und Patienten der Studie METEOR zu diesem Zeitpunkt beendet. Die Therapieabbrüche erfolgten in der Studie METEOR hauptsächlich aufgrund der Progression der Grunderkrankung. Nach Angaben zum 1. Datenschnitt [15] beruhten die Therapieabbrüche in der Studie 205 hauptsächlich auf radiologischer Progression der Erkrankung oder unerwünschten Ereignissen.

Unterschiede zwischen den Studien ergeben sich aus den Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Studien. So war beispielsweise die Vorbehandlung mit einer gegen VEGF gerichteten Therapie in beiden Studien unterschiedlich definiert. Ein auffälliger Unterschied zeigt sich auch im Anteil der in Europa eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Diese Aspekte werden in Abschnitt 2.3.3 zur Ähnlichkeitsprüfung diskutiert.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib

Studie **Datenschnitt** **Dauer Studienphase** **Endpunktkategorie**	**Lenvatinib + Everolimus bzw. Cabozantinib**	**Everolimus**
Studie mit Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus		
Studie 205	N = 51	N = 50
Datenschnitt 31.07.2015		
Behandlungsdauer	k. A.	
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben	k. A.	
Morbidität	keine patientenrelevanten Endpunkte in dieser Kategorie erhoben	
gesundheitsbezogene Lebensqualität	nicht erhoben	
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	8,8 [0,5; 32,4]	5,3 [0,9; 33,6]
Mittelwert (SD)	11,9 (9,2)	7,3 (6,8)
Studie mit Cabozantinib vs. Everolimus		
METEOR	N = 331[a]	N = 322[a]
Datenschnitt 02.10.2016		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	8,3 [0,3; 36,9]	4,4 [0,2; 32,2]
Mittelwert (SD)	11,2 (8,2)	6,8 (6,5)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben	k. A.	
Morbidität	k. A.	
gesundheitsbezogene Lebensqualität	nicht erhoben[b]	
Nebenwirkungen	k. A.	

a. ein Patient, der einer Behandlung mit Everolimus zugeteilt wurde, erhielt die Behandlung Cabozantinib
b. Die in der Studie eingesetzten Fragebogen FKSI-15 bzw. FKSI-19 sind nicht geeignet, um das komplexe Konstrukt gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden bzw. werden als nicht validiert angesehen, siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.3 der Dossierbewertung A17-56 [26]

k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

Zum Zeitpunkt des jeweils 3. Datenschnittes bestehen Unterschiede in den Behandlungs- oder Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen innerhalb der beiden Studien 205 und METEOR. In der Studie METEOR war die mediane Behandlungszeit im Cabozantinib-Arm fast doppelt so hoch wie im Everolimus-Arm (8,3 Monate vs. 4,4 Monate). Zum maßgeblichen Datenschnitt liegen für die Studie 205 keine Angaben zur Behandlungsdauer vor. Die mediane Beobachtungsdauer für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen war im Lenvatinib + Everolimus-Arm jedoch deutlich höher als im Everolimus-Arm (8,8 Monate vs 5,3 Monate). Zwischen den Studien 205 und METEOR

zeigen sich dabei keine auffälligen Unterschiede für den Brückenkomparator Everolimus hinsichtlich der medianen Beobachtungsdauer für die Nebenwirkungen (erhoben bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation) in der Studie 205 verglichen mit der medianen Behandlungsdauer in der Studie METEOR (5,3 Monate vs. 4,4 Monate).

2.3.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Aus den im vorherigen Abschnitt 2.3.2 beschriebenen Studiencharakteristika ergeben sich mehrere die Ähnlichkeit der Studien betreffende Aspekte. Diese werden im Folgenden ausführlicher diskutiert.

Ähnlichkeit der Studiendurchführung

Studiendesign

Beide eingeschlossenen Studien sind multizentrische, offene RCTs, die sich in der Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, teilnehmender Zentren und Länder unterscheiden. Im Gegensatz zur Studie 205 wurde die Studie METEOR auch in Prüfzentren der Regionen Asien-Pazifik und Südamerika durchgeführt. Der Unterschied des Anteils Patientinnen und Patienten mit asiatischer / nicht weißer Abstammung beträgt zwischen beiden Studien jedoch nur rund 10 Prozentpunkte und hat damit keine relevante Bedeutung für den indirekten Vergleich von Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib. Ein größerer Unterschied zeigt sich hinsichtlich der Region. Der Anteil der in Europa eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ist in der Studie METEOR mit etwa 50 % gegenüber etwa 70 bzw. 90 % in der Studie 205 deutlich geringer. In Subgruppenanalysen der Studie METEOR wurden Effektmodifikationen bei verschiedenen Endpunkten durch das Merkmal Region beobachtet (siehe auch Abschnitt 2.4.4. der Dossierbewertung A17-56 [26]). Diese Effektmodifikationen betreffen jedoch nicht den Endpunkt Gesamtüberleben, für den in dieser Dossierbewertung als einzigem Endpunkt ein indirekter Vergleich mit ausreichender Ergebnissicherheit möglich ist. Insgesamt resultiert aus den Unterschieden hinsichtlich der Regionen keine Auswirkung auf den indirekten Vergleich von Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Die Patientinnen und Patienten wurden in der Studie 205 maximal bis zum Progress, inakzeptabler Toxizität oder Rücknahme der Einwilligungserklärung behandelt. In der Studie METEOR wurde die Behandlung mit Cabozantinib oder Everolimus in beiden Studienarmen fortgeführt, solange ein klinischer Nutzen bestand und die Therapie vertragen wurde, auch nach einem Progress der Erkrankung konnte die Behandlung fortgeführt werden.

Es ist nicht bekannt, wie viele Patientinnen und Patienten in der Studie METEOR auch nach Progress der Erkrankung weiterbehandelt wurden. Unklar ist auch, ob und wie sich eine Fortsetzung der Behandlung auf die patientenrelevanten Endpunkte auswirkte. Es ist jedoch nicht ersichtlich, dass sich die unterschiedlichen Vorgaben zur Dauer der Behandlung maßgeblich auf die Behandlungsdauer auswirkten. Zum 3. Datenschnitt ist im Brückenarm Everolimus die mediane Behandlungsdauer für die Studie METEOR mit 4,4 Monaten

hinreichend vergleichbar mit 5,3 Monaten für die mediane Beobachtungszeit der UEs in der Studie 205, die eine geplante Dauer der Nachbeobachtung von unerwünschten Ereignissen bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation einschließt.

Ähnlichkeit der Patientenpopulation

Patientencharakteristika

Die demografischen und klinischen Charakteristika der eingeschlossenen Patienten Alter, Geschlecht und Risikobewertung gemäß Heng-Kriterien [36,37] sind zwischen den Studien 205 und METEOR vergleichbar. Bei anderen Charakteristika zeigen sich jedoch Unterschiede zwischen den Studien (siehe Tabelle 9).

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 in der Studie 205 ist mit etwa der Hälfte etwas niedriger als in der Studie METEOR, in der etwa 2 Drittel der Patientinnen und Patienten einen ECOG-PS 0 aufwiesen. Da aber alle Patientinnen und Patienten in beiden Studien insgesamt in einem guten Allgemeinzustand sind (ECOG-PS 0 oder 1), wird bezüglich dieses Aspekts von einer ausreichenden Ähnlichkeit der Studienpopulationen ausgegangen.

Der Anteil Patientinnen und Patienten mit einem ungünstigen MSKCC-Risikoscore war in der Studie 205 mit knapp 40 % deutlich höher als in der Studie METEOR. Hier wiesen gut 10 % der Patientinnen und Patienten einen ungünstigen MSKCC-Risikoscore auf. Neben dem Prognosemodell des MSKCC wurden in beiden Studien die sogenannten Heng-Kriterien [36,37] zur Risikobewertung eingesetzt, denen eine stärkere Aussagekraft beigemessen wird [38]. Da sich bei letzteren ein hinreichend vergleichbares Risikoprofil der Patientinnen und Patienten zeigte, resultiert aus dem Unterschied in den MSKCC-Risikoscores keine Bedeutung für die Ähnlichkeit der Patientenpopulation.

Die überwiegende Mehrheit aller im indirekten Vergleich eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wies zu Studienbeginn ein Krankheitsstadium IV des Nierenzellkarzinoms auf. Dieses Krankheitsstadium umfasst die Begriffe „inoperabel fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom“ und „metastatisches Nierenzellkarzinom“, die auch entsprechend der Auffassung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) untereinander austauschbar verwendet werden. In Studie 205 wiesen alle Patientinnen und Patienten ein inoperabel fortgeschrittenes oder metastasiertes Nierenzellkarzinom auf. Demgegenüber ist für 7,3 % bzw. 10 % der Patientinnen und Patienten in der METEOR-Studie Krankheitsstadium III berichtet. Für 5,2 % bzw. 7 % der Patientinnen und Patienten fehlen Angaben zum Krankheitsstadium und 82 % bzw. 88 % befinden sich in Krankheitsstadium IV. Aufgrund des überwiegend vorliegenden Krankheitsstadiums IV in beiden Studien wird bezüglich dieses Aspekts von einer ausreichenden Ähnlichkeit der Studienpopulationen ausgegangen.

Vorbehandlung

Bei der zielgerichteten Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten liegen Unterschiede zwischen den Studien 205 und METEOR vor. Im Gegensatz zur Studie 205 war in der Studie

METEOR eine Vorbehandlung mit mehr als 1 gegen VEGF gerichteten Therapie zugelassen. Etwa 30 % der Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen der Studie METEOR waren zum Studieneinschluss bereits mit ≥ 2 gegen VEGF gerichteten Therapien vorbehandelt. Die Ähnlichkeit der in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der beiden Studien ist daher hinsichtlich der Vorbehandlung mit gegen VEGF gerichteten und anderen Therapien nicht einschätzbar. Es fehlen insbesondere Angaben zur Einschätzung der Vergleichbarkeit der vorausgegangenen systemischen Therapien und Therapielinien.

Zur Vorbehandlung mittels vorangegangener Nephrektomie liegen für die Studie 205 diskrepante Angaben zwischen Modul 4 A des Dossiers und dem European Public Assessment Report (EPAR) [35] sowie in der Publikation zur Studie, Motzer 2015 [9], vor. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit vorausgegangener Nephrektomie weist in den vorgelegten Daten des Dossiers (Modul 4 A) einen Unterschied von etwa 30 Prozentpunkten zwischen den Studien 205 und METEOR auf, bei gut der Hälfte der Patientinnen und Patienten in der Studie 205 im Vergleich zu ca. 86 % in der Studie METEOR. Die Angaben des EPAR zum Anteil derart vorbehandelter Patientinnen und Patienten in der Studie 205 sind jedoch mit 86 % bzw. 96 % (Lenvatinib + Everolimus bzw. Everolimus) vergleichbar mit den Angaben aus der METEOR-Studie. Aufgrund der unterschiedlichen Angaben ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit vorausgegangener Nephrektomie unklar. Ausgehend von den Angaben im EPAR und in der Publikation zur Studie, Motzer 2015 [9], wird die Ähnlichkeit der in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der beiden Studien daher als hinreichend vergleichbar betrachtet.

Folgetherapien

Die Studien 205 und METEOR unterscheiden sich weiterhin hinsichtlich der dokumentierten Folgetherapien. So wurde in der Studie METEOR für einen deutlich größeren Anteil an Patientinnen und Patienten von etwa 60 % gegenüber 35 % in der Studie 205 eine Folgetherapie erfasst. Darunter erhielten etwa 15 % der Patientinnen und Patienten in der Studie METEOR eine nachfolgende Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren, die in der Studie 205 noch nicht eingesetzt wurden.

Ähnlichkeit des Brückenkomparators

Für den Brückenkomparator Everolimus liegt eine hinreichende Ähnlichkeit zwischen der Studie 205 und der Studie METEOR vor. So bestehen keine wesentlichen Unterschiede im Studiendesign, in der Dosierung gemäß Fachinformation sowie möglicher Dosisreduktion bzw. -unterbrechung.

Zusammenfassung zur Ähnlichkeit der Studien

In der Gesamtschau gibt es eine Reihe Unklarheiten bzw. Unsicherheiten hinsichtlich der Ähnlichkeit der für den indirekten Vergleich vorgelegten Studien. Diese führen jedoch nicht dazu, dass die Ähnlichkeit der Studien grundsätzlich infrage gestellt wird.

2.3.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus							
Studie 205	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Cabozantinib vs. Everolimus							
METEOR	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

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 und europäischen bzw. internationalen 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. Das mittlere Erkrankungsalter liege in Deutschland für das zuletzt berichtete Jahr 2016 bei 68 Jahren für Männer und bei 72 Jahren für Frauen. Vorliegende Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben würden keine Interaktion bezüglich des Alters zeigen.

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie METEOR verweist der pU auf die Dossierbewertung A16-69 [25], nach der es keine Hinweise darauf gibt, dass die Studienergebnisse hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation nicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen sind.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - skelettassoziierte Ereignisse
  - Symptomatik (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms [FKSI-DRS])
  - Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
  - schwere UE (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
  - Abbruch wegen UEs
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte der Kategorie Morbidität heranzieht.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib

Studie	**Endpunkte**								
	Gesamtüberleben	**Skelettassoziierte Ereignisse**	**Symptomatik (FKSI-DRS)**	**Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**SUEs**	**Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)**	**Abbruch wegen UEs**	**spezifische UEs**
Studie mit Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus									
Studie 205	ja	nein[a]	nein[a]	nein[a]	nein[a]	ja	ja	ja	nein[b]
Studie mit Cabozantinib vs. Everolimus									
METEOR	ja	ja[c]	ja	ja	nein[a]	ja	ja	ja	nein[b]
Indirekter Vergleich durchführbar	ja	nein[d]	nein[d]	nein[d]	nein[d]	nein[e]	nein[e]	nein[e]	nein[e]

a. Endpunkt bzw. Kategorie nicht erhoben
b. Der pU legt nur eine Auswahl spezifischer UE für den indirekten Vergleich vor.
c. kombinierter Endpunkt bestehend aus den folgenden Einzelkomponenten: pathologische Frakturen, Rückenmarkkompression, operativer Eingriff am Knochen und Knochenbestrahlung
d. Es liegen keine für den indirekten Vergleich geeigneten Ergebnisse vor.
e. Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt (siehe Tabelle 13 und Abschnitt 2.4.3).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Da die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs für die Endpunkte zu Nebenwirkungen nicht erfüllt ist (siehe Abschnitt 2.4.3) und der pU nur eine Auswahl an spezifischen UE für den indirekten Vergleich vorlegt, wurde keine Auswahl von spezifischen UEs vorgenommen.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib

Studie	**Studienebene**	**Endpunkte**								
		Gesamtüberleben	**Skelettassoziierte Ereignisse**	**Symptomatik (FKSI-DRS)**	**Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**SUEs**	**Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)**	**Abbruch wegen UEs**	**spezifische UEs**
Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus										
Studie 205	N	N	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	H[b, c, d, g]	H[b, c, d, g]	H[c, d, e, g]	–[d, f]
Cabozantinib vs. Everolimus										
METEOR	N	N	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	H[b, d, g]	H[b, d, g]	H[d, e, g]	–[d, f]

a. indirekter Vergleich kann nicht durchgeführt werden (Endpunkt bzw. Kategorie in mindestens 1 Studie nicht erhoben)
b. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungen
c. innerhalb des Cox-Proportional-Hazards-Modells abweichende Stratifizierung von der primär geplanten Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben
d. Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt (siehe Abschnitt 2.4.3)
e. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Abbruch der Therapie
f. Der pU legt nur eine Auswahl spezifischer UE für den indirekten Vergleich vor.
g. Gesamtrate UE ohne Progression der Grunderkrankung

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Für Endpunkte, die in mindestens 1 der beiden Studien des indirekten Vergleichs nicht erhoben wurden, kann kein indirekter Vergleich durchgeführt werden. Das Verzerrungspotenzial wird daher für diese Endpunkte nicht bewertet.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein. Die Ergebnisse aller weiteren, in beiden Studien des indirekten Vergleiches erhobenen, patientenrelevanten Endpunkte sind potenziell hoch verzerrt. Dies wird im Folgenden begründet.

Studie 205

Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) wird das Verzerrungspotenzial aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei deutlich

unterschiedlichen medianen Zeiten für die Beobachtungsdauer für den 3. Datenschnitt vom 31.07.2015 (Lenvatinib + Everolimus: 8,8 Monate vs. Everolimus: 5,3 Monate) als hoch eingeschätzt. Die Ergebnisse für den Endpunkt Abbruch wegen UE haben wegen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu Nebenwirkungen als niedrig bewertet.

METEOR

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Bei deutlich unterschiedlichen medianen Zeiten der Behandlungsdauer für den Datenschnitt vom 02.10.2016 (Cabozantinib: 8,3 Monate vs. Everolimus: 4,4 Monate) ist auch von unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen auszugehen und damit verbundenen unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen. Die Ergebnisse für den Endpunkt Abbruch wegen UE haben aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte zu Nebenwirkungen als niedrig bewertet.

Auswirkung des Verzerrungspotenzials auf den indirekten Vergleich

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte zu Nebenwirkungen ist in beiden Studien hoch. Dies bedeutet, dass für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt ist. Daher wird für diese Endpunkte kein indirekter Vergleich durchgeführt.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Lenvatinib + Everolimus mit Cabozantinib bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen sowie Angaben aus den Dossierbewertungen A16-63, A16-69, A17-56 und A18-18 ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen befinden sich in Anhang A der vorliegenden Nutzenbewertung. Ergebnisse zu häufigen UEs sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie **Endpunkt** **Vergleich** **Studie**	**Lenvatinib + Everolimus bzw. Cabozantinib**		**Everolimus**		**Gruppen-unterschied**
	N	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus					
Studie 205 (Datenschnitt 31.07.2015)	51	25,5 [16,4; 32,1] 32 (62,7)	50	15,4 [11,8; 20,6] 37 (74,0)	0,59 [0,36; 0,97]; 0,036[a]
Cabozantinib vs. Everolimus					
METEOR (Datenschnitt 02.10.2016)	330	21,4 [18,6; 23,5] 198 (60,0)	328	17,1 [14,9; 18,9] 232 (70,7)	0,70 [0,58; 0,85]; < 0,001[b]
Indirekter Vergleich über Brückenkomparator[c]:					
Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib					0,84 [0,50; 1,43]; k. A.
Morbidität					
Symptomatik (FKSI-DRS)	nur in Studie METEOR erhoben				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	nur in Studie METEOR erhoben				
skelettassoziierte Ereignisse	nur in Studie METEOR erhoben				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	in beiden Studien nicht erhoben				
Nebenwirkungen					
UE (ergänzende Darstellung)					
Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus					
Studie 205 (Datenschnitt 31.07.2015)	51	0,1 [0,1; 0,2][d] 51 (100)	50	0,3 [0,2; 0,3][d] 50 (100)	–
Cabozantinib vs. Everolimus					
METEOR (Datenschnitt 02.10.2016)	331	k. A. 331 (100)[e]	322	k. A. 321 (100)[e]	–

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie **Endpunkt** **Vergleich** **Studie**	**Lenvatinib + Everolimus bzw. Cabozantinib**		**Everolimus**		**Gruppen-unterschied**
	N	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
SUEs					
Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus					
Studie 205 (Datenschnitt 31.07.2015)	51	11,9 [2,1; 19,4] [d] 30 (58,8)	50	7,6 [5,7; n. e.] [d] 21 (42,0)	1,18 [0,66; 2,10] [f]; k. A.
Cabozantinib vs. Everolimus					
METEOR (Datenschnitt 02.10.2016) [e]	331	12,9 [10,4; 18,2] 154 (47)	322	11,1 [7,5; 14,1] 144 (45)	0,80 [0,63; 1,00]; 0,052 [b]
Indirekter Vergleich über Brückenkomparator [c]:					
Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib					- [g]
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)					
Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus					
Studie 205 (Datenschnitt 31.07.2015)	51	1,6 [0,9; 4,1] [d] 39 (76,5)	50	5,8 [1,9; n. e.] [d] 27 (54,0)	1,59 [0,96; 2,62] [f]; k. A.
Cabozantinib vs. Everolimus					
METEOR (Datenschnitt 02.10.2016) [e]	331	2,2 [1,7; 2,8] 264 (80)	322	3,6 [2,8; 4,6] 219 (68)	1,23 [1,03; 1,47]; 0,023 [b]
Indirekter Vergleich über Brückenkomparator [c]:					
Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib					- [g]
Abbruch wegen UEs					
Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus					
Studie 205 (Datenschnitt 31.07.2015)	51	n. e. [24,4; n. e.] [d] 13 (25,5)	50	n. e. [13,5; n. e.] [d] 6 (12,0)	1,64 [0,62; 4,37] [f]; k. A.
Cabozantinib vs. Everolimus					
METEOR (Datenschnitt 02.10.2016) [e]	331	n. e. [27,5; n. b.] 88 (27)	322	26,2 [19,4; n. b.] 87 (27)	0,72 [0,54; 0,98]; 0,036 [h]
Indirekter Vergleich über Brückenkomparator [c]:					
Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib					- [g]
spezifische UEs	keine verwertbaren Daten [j]				

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie **Endpunkt** **Vergleich** **Studie**	**Lenvatinib + Everolimus bzw. Cabozantinib**		**Everolimus**		**Gruppen-unterschied**
	N	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**

a. HR, 95 %-KI und p-Wert aus Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Hämoglobin und korrigiertem Serumkalzium
b. HR und 95 %-KI aus Cox-Proportional-Hazard-Modell, p-Wert aus Log-Rank-Test; Analysen stratifiziert nach Anzahl der vorausgegangenen gegen VEGF gerichteten TKI-Therapien und Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren
c. indirekter Vergleich nach Bucher [5]
d. eigene Berechnung (Tage in Monate)
e. Abweichend von der Darstellung des pU im Dossier werden die Ereignisse ohne Progression der Grunderkrankung dargestellt.
f. HR und 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell
g. Keine Darstellung von Effektschätzungen, da wegen des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in mindestens einer der Studien des indirekten Vergleichs und der daraus resultierenden nicht ausreichenden Ergebnissicherheit des indirekten Vergleichs kein Anhaltspunkt beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet wird (siehe Abschnitt 2.4.3).
h. zugrunde liegendes Modell nicht angegeben
i. Der pU legt nur eine Auswahl spezifischer UE für den indirekten Vergleich vor.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Auf beiden Seiten des vorliegenden adjustierten indirekten Vergleichs liegt jeweils 1 RCT vor. Somit entfällt die Überprüfung der Homogenitätsannahme. Da keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Lenvatinib + Everolimus gegenüber Cabozantinib vorliegt, kann die Konsistenzannahme nicht geprüft werden. Daher haben die adjustierten indirekten Vergleiche maximal eine geringe Ergebnissicherheit. Somit können auf Basis der verfügbaren Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Für alle Endpunkte mit Ausnahme des Endpunkts Gesamtüberleben ist zudem das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse in der jeweiligen Studie aus dem indirekten Vergleich hoch. Die Ergebnisse aus den indirekten Vergleichen sind somit nicht ausreichend ergebnissicher. Für diese Endpunkte wird daher kein indirekter Vergleich durchgeführt und regelhaft kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet.

Diese Einschätzung stimmt nicht mit der des pU überein, der für alle eingeschlossenen Endpunkte indirekte Vergleiche durchführt und jeweils einen Anhaltspunkt ableitet.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Cabozantinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

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

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der zwar Ergebnisse zu den Endpunkten PFS und objektive Ansprechrate zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht, daraus aber keinen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten für einen indirekten Vergleich vor, da dieser Endpunkt in den Studien 205 und METEOR nicht erhoben wurde.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Cabozantinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen

Aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in beiden Studien wird für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs kein indirekter Vergleich berechnet.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Cabozantinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Lenvatinib + Everolimus liegen keine Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich vor.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [39].

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

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib** **Mediane Zeit bis zum Ereignis [Monate]** **Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert** **Wahrscheinlichkeit**[a]	**Ableitung des Ausmaßes**[b]
Mortalität		
Gesamtüberleben	25,5 vs. 21,4 HR: 0,84 [0,50; 1,43]; k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
skelettassoziierte Ereignisse	keine ausreichenden Daten[c]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (FKSI-DRS)	keine ausreichenden Daten[c]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine ausreichenden Daten[c]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
nicht erhoben		
Nebenwirkungen		
SUEs	keine verwertbaren Daten[d]	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs(CTCAE-Grad ≥ 3)	keine verwertbaren Daten[d]	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine verwertbaren Daten[d]	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
spezifische UEs	keine verwertbaren Daten[d, e]	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

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. In der Studie 205 wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.
d. Aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit wird kein indirekter Vergleich dargestellt (siehe Abschnitt 2.4.3)
e. Der pU legt nur eine Auswahl spezifischer UE für den indirekten Vergleich vor.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angabe; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Cabozantinib

Positive Effekte	**Negative Effekte**
–	–
Für die Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen jeweils keine verwertbaren Daten vor.	

In der Gesamtschau ergeben sich auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Everolimus weder positive noch negative Effekte von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Cabozantinib.

Dabei ist jedoch zu beachten, dass allein für den Endpunkt Gesamtüberleben verwertbare Ergebnisse mit ausreichender Ergebnissicherheit für einen indirekten Vergleich vorliegen. Für diesen Endpunkt ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib + Everolimus, da sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt. Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden auf mindestens einer Seite des indirekten Vergleichs nicht erhoben. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor, da die die Ergebnissicherheit für einen indirekten Vergleich nicht ausreichend ist.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Cabozantinib.

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib + Everolimus im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: Lenvatinib + Everolimus – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
erwachsene Patientinnen und Patienten[b] mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	**Cabozantinib** oder Nivolumab	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b. In die Studien 205 und METEOR wurden (bis auf 1 Patientin oder Patient in der Studie 205) nur Patientinnen und Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 oder nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom übertragen werden können.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

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

Ergänzende Informationen zur Umsetzung der Befristungsauflagen

Der G-BA hat in den tragenden Gründen zum Beschluss vom 16.03.2017 [2] zu Lenvatinib in Kombination mit Everolimus Folgendes ausgeführt:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen Daten auf der Grundlage vergleichender klinischer Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhoben werden. Dabei sollen Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten – Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen – vorgelegt werden, die mit einer adäquaten Fallzahldeckung eine hinreichend hohe statistische Power der Studie gewährleisten und die im Vergleich zu den bisher vorgelegten Nachweisen zum Zusatznutzen von Lenvatinib neben der Mortalität auch Aussagen zur krankheitsspezifischen Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie sicherere Aussagen zu den Nebenwirkungen erlauben. Es wäre zudem wünschenswert, dass die Studienpopulation auch Patienten mit Hirnmetastasen umfasst und der deutschen Versorgungsrealität hinreichend entspricht, indem auch Patienten mit einem ECOG-Performance Status von 2 oder höher berücksichtigt werden.

Diesen Anforderungen kommt der pU im vorliegenden Dossier nur unvollständig nach.

Der pU legt keine neuen Daten in Form einer direkt vergleichenden RCT vor. Stattdessen führt er einen indirekten adjustierten Vergleich durch. Dafür wählt er den Behandlungsarm Lenvatinib + Everolimus der in der Erstbewertung bereits vorgelegten Studie 205. Diesem stellt er den Behandlungsarm Cabozantinib der Studie METEOR mittels Brückenkomparator Everolimus gegenüber. Er kommt damit der Aktualisierung der vom G- BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie nach.

Aussagen zur krankheitsspezifischen Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie sicherere Aussagen zu den Nebenwirkungen sind jedoch nach wie vor nicht adäquat zu treffen. Für patientenrelevante Endpunkte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten der Studie 205 vor. Ein indirekter Vergleich ist für diese Kategorien daher nicht durchführbar. Bei den Endpunkten zu Nebenwirkungen ist das Verzerrungspotenzial in der jeweiligen Studie aus dem indirekten Vergleich hoch, sodass die Ergebnisse aus den indirekten Vergleichen nicht ausreichend ergebnissicher sind. Anzumerken ist weiterhin die geringe Patientenzahl in der Studie 205 und die damit verbundene geringe Power zur Identifizierung statistisch signifikanter Effekte, wodurch generell sowohl positive als auch negative Effekte unentdeckt bleiben können. Diese geringe Power wird durch die Durchführung eines indirekten Vergleichs zusätzlich eher noch verringert. Da Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen oder einem ECOG-Performance Status von 2 oder höher in der Studie 205 nicht zugelassen waren, ist für diese Patientinnen und Patienten weiterhin keine Aussage zum Zusatznutzen möglich.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und 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 charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Lenvatinib. Demnach ist Lenvatinib in Kombination mit Everolimus indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung [33].

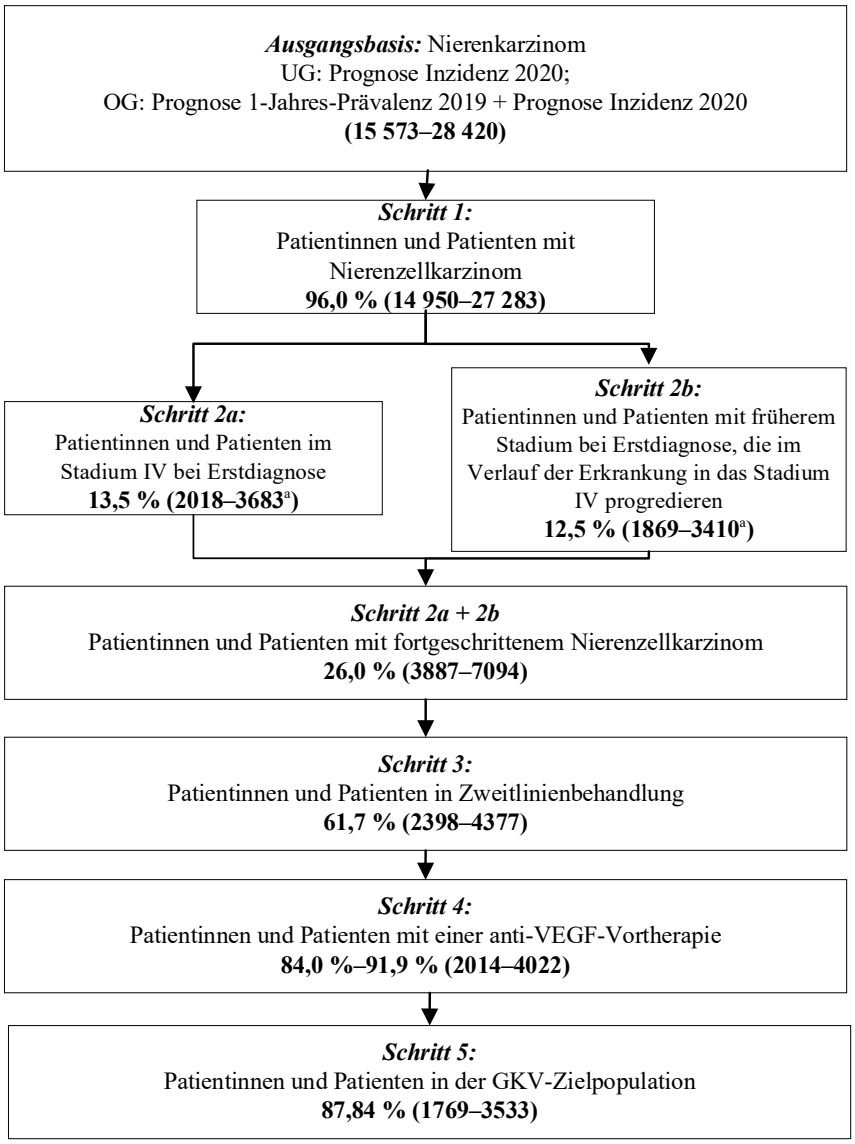
Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Operation und / oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) infrage kommt und die Behandlung palliativ erfolgt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

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

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in mehreren Schritten, die im Folgenden beschrieben werden und in Abbildung 2 zusammenfassend dargestellt sind.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern.
a: eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU

Abbildung 2: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Der pU geht davon aus, dass ein fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom Patientinnen und Patienten umfasst, deren Erkrankung als primär inoperables, fortgeschrittenes oder metastasiertes Nierenzellkarzinom einzuordnen ist. Somit können laut pU als Näherung Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom dem Stadium IV nach Union Internationale Contre le Cancer zugeordnet werden [40,41].

Ausgangsbasis

Die Zielpopulation wird ausgehend von der Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit einem Nierenkarzinom mit ICD-10-Code (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision) 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 Bevölkerungsvorausberechnungen des Statistischen Bundesamtes [42-45]. Der pU erläutert, dass die Angaben auch Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren enthalten, der Anteil der 0- bis 14-Jährigen an allen Patientinnen und Patienten jedoch lediglich bei 0,66 % liegt. Daher vernachlässigt er diesen bei den Berechnungen und schließt alle Altersgruppen ein.

Als Untergrenze nimmt der pU die für das Jahr 2020 prognostizierte Inzidenz und als Obergrenze die Summe aus der für das Jahr 2019 prognostizierten 1-Jahres-Prävalenz und der für das Jahr 2020 prognostizierten Inzidenz.

Auf Basis der Prognosen für das Jahr 2020 des RKI zur rohen Erkrankungsrate und der Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Bevölkerungszahl verwendet der pU eine prognostizierte Inzidenz des Nierenkarzinoms von 15 573 Personen [42,45]. Die 1-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2019 (12 847 Personen) schätzt der pU auf Basis des Anteils der 1-Jahres-Prävalenz im Jahr 2016 an der Bevölkerung in Deutschland anhand der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes mit Stand 31.12.2016 [43].

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem Nierenkarzinom im Jahr 2020 liegt demnach zwischen 15 573 und 28 420 Personen.

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Nierenzellkarzinom an allen Patientinnen und Patienten mit einem Nierenkarzinom (Ausgangsbasis) wird vom pU mit 96,0 % gemäß des Berichts Krebs in Deutschland für 2015/2016 des RKI angenommen [42]. Dies entspricht 14 950 bis 27 283 Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom.

Schritt 2a: Patientinnen und Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose

Der pU berücksichtigt zum einen Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose dem Stadium IV zugeordnet werden. Auf Basis einer deutschlandweiten Auswertung der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. und des Kooperationsverbundes Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister ermittelt der pU hierfür einen Anteil von 13,5 % basierend auf Daten aus dem Jahr 2011 [46]. Auf Basis der Angaben des pU ergeben sich 2018 bis 3683 Patientinnen und Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose.

Schritt 2b: Patientinnen und Patienten mit früherem Stadium bei Erstdiagnose, die im Verlauf der Erkrankung in das Stadium IV progredieren

Zum anderen werden aus einer Publikation von Wolff et al. aus dem Jahr 2016 [47] ausgehend von 82,5 % der Patientinnen und Patienten in den Stadien I bis III bei Diagnose diejenigen berücksichtigt, die im Krankheitsverlauf in Stadium IV progredieren. Die Grundlage dafür ist das Ergebnis einer Auswertung einer internationalen Datenbank. Über einen Zeitraum der Nachbeobachtung im Median von 53 Monaten traten bei 15,2 % von insgesamt 8873 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit nicht metastasiertem Nierenzellkarzinom

nach Operation ein Rezidiv auf [47]. 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) [47]. Der pU berechnet schließlich einen Anteil derjenigen, die aus Stadium I bis III in Stadium IV progredieren von 12,5 % (82,5 %*15,2 %). Auf Basis seiner Angaben ergeben sich 1869 bis 3410 Patientinnen und Patienten mit früherem Stadium bei Erstdiagnose, die im Verlauf der Erkrankung in das Stadium IV progredieren.

Schritt 2a + 2b: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Für die Abschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom addiert der pU schließlich den Anteil derjenigen mit Erstdiagnose im Stadium IV (13,5 %; Schritt 2a) und den Anteil derjenigen, die aus Stadium I bis III in Stadium IV progredieren (12,5 %; Schritt 2b). Er wendet den so berechneten Anteil von 26,0 % der Patientinnen und Patienten im Stadium IV auf die Untergrenze (Inzidenz) und auf die Obergrenze (Summe aus Prävalenz und Inzidenz) an und berechnet eine Spanne von 3887 bis 7094 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten in Zweitlinienbehandlung

Der pU zieht einen Anteil von 61,7 % aus eine Beobachtungsstudie von Levy et al. aus dem Jahr 2013 [48] heran. In der Studie wurden in einem spezialisierten Krankenhaus in Frankreich erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom für ca. 20,2 Monate im Median nachbeobachtet, die vorab zwischen Januar 2005 und Dezember 2009 mit einer Erstlinie mit den VEGF-Inhibitoren Bevacizumab, Sorafenib und Sunitinib behandelt wurden. Es wurden anschließend diejenigen Patientinnen und Patienten in der Studie betrachtet, die die 3 genannten Wirkstoffe ebenfalls als Zweitlinienbehandlung erhalten haben. Demnach befinden sich laut pU 2398 bis 4377 Patientinnen und Patienten im Jahr 2020 in Zweitlinienbehandlung.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit einer anti-VEGF-Vortherapie

Der pU bestimmt den Anteil der Patientinnen und Patienten in einer Erstlinientherapie, die mit einem gegen VEGF gerichteten Wirkstoff behandelt werden, auf Basis einer Auswertung der Verordnungsdaten niedergelassener Ärzte in Bayern durch die Kassenärztliche Vereinigung Bayerns [49]. Grundlage dieser Analyse bildeten Patientinnen und Patienten, die im 4. Quartal 2013 mit dem ICD-10-Code C64 codiert wurden. Es wurden zunächst die Patientinnen und Patienten mit einer Arzneimitteltherapie und im weiteren die Therapielinie sowie das eingesetzte Arzneimittel bestimmt. Hierzu wurde von den Patientinnen und Patienten die Therapie für die vorausgegangenen 6 Quartale ermittelt. Anhand der Anzahl der Medikationsumstellungen wurde die Therapielinie der Patientinnen und Patienten bestimmt [49].

Aus dieser Analyse ermittelt der pU alle Patientinnen und Patienten, die im 4. Quartal 2013 in einer Erstlinie mit den gegen VEGF gerichteten Arzneimitteln Sunitinib, Pazopanib, Bevacizumab, Axitinib und Sorafenib therapiert wurden (273 von 325 Patientinnen und

Patienten = 84,0 %) [49]. Im Weiteren betrachtet er davon nur diejenigen, die mit den genannten Arzneimitteln im 4. Quartal 2013 mit der Erstlinienbehandlung begonnen haben (68 von 74 Patientinnen und Patienten = 91,9 %) [49]. Aus beiden Anteilswerten bildet der pU eine Spanne und schätzt so 2014 bis 4022 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die mit einer gegen VEGF gerichteten Vortherapie in der Erstlinie behandelt wurden.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Zugrundelegung eines GKV-Anteils von 87,84 % [50,51] ermittelt der pU eine Anzahl von 1769 bis 3533 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU hat sich bei der Herleitung der Patientenzahlen größtenteils auf die Herleitung aus dem vorangegangenen Verfahren von Lenvatinib im selben Anwendungsgebiet [15] aus dem Jahr 2016 (Erstbewertung) bezogen. Somit gelten die in der entsprechenden Dossierbewertung [15] dargestellten Kritikpunkte weiterhin. Einige der dort adressierten Unsicherheiten werden vom pU im Dossier diskutiert.

Im Folgenden werden das methodische Vorgehen sowie die abweichenden Anteile eingeordnet.

Zur Ausgangsbasis und Schritt 2

Auf die Obergrenze der Ausgangsbasis (1-Jahres-Prävalenz 2019 plus Inzidenz 2020) wendet der pU neben einem Anteil für das Stadium IV bei Erstdiagnose auch einen Anteil für diejenigen mit früherem Stadium bei Erstdiagnose und Progression in das Stadium IV im Verlauf der Erkrankung an.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung [33]. Demnach lässt sich die zu betrachtende Patientenpopulation, für die eine Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Everolimus infrage kommt, in 3 Patientengruppen unterteilen:

- im Betrachtungsjahr neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium mit einer anti-VEGF Vortherapie (Patientengruppe 1),
- Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein fortgeschrittenes Stadium progredieren mit einer anti-VEGF Vortherapie (Patientengruppe 2) und
- Patientinnen und Patienten, die bereits im Vorjahr ein fortgeschrittenes Stadium aufweisen, aber erst im Betrachtungsjahr mit einer anti-VEGF Vortherapie behandelt werden (Patientengruppe 3).

Für die Untergrenze sind unter der Annahme einer konstanten Inzidenz durch die Übertragung der Rechenschritte 2a und 2b auf die Ausgangsbasis die Patientengruppen 1 und 2 berücksichtigt.

Für die Obergrenze werden durch die Übertragung der Rechenschritte 2a und 2b auf die Inzidenz 2020 somit ebenfalls die Patientengruppen 1 und 2 berücksichtigt. Bei Anwendung der Anteilswerte auf die 1-Jahres-Prävalenz 2019 findet jedoch neben einer Annäherung an die Abbildung der Patientengruppe 3 zusätzlich auch eine Doppelzählung der Patientinnen und Patienten mit einer Progression im Verlauf der Erkrankung statt. Dies führt zu einer Überschätzung.

Zu Schritt 3: Anteil in Zweitlinienbehandlung

In Schritt 3 verwendet der pU einen Anteil von 61,7 %, der aus 1 spezialisierten Krankenhaus in Frankreich [48] erhoben wurde. Darin werden ausschließlich Therapien mit Bevacizumab, Sorafenib und Sunitinib betrachtet. Es sind laut der aktuellen S3-Leitlinie aus dem Jahr 2020 [52] je nach Risikoprofil weitere als die in der Studie von Levy et al. aus dem Jahr 2013 [48] betrachteten VEGF-Inhibitoren für eine Erstlinientherapie zugelassen und empfohlen, wie z. B. Pazopanib und Tivozanib. Zudem werden Patientinnen und Patienten, die z. B. in der Zweitlinie erstmalig eine gegen VEGF gerichtete Behandlung erhalten und anschließend Lenvatinib in Kombination mit Everolimus erhalten könnten, bei den Berechnungen des pU nicht berücksichtigt. Der berechnete Anteil ist außerdem unsicher, da die Daten in der Studie von Levy et al. aus den Jahren 2005 bis 2009 mit einem ca. 20-monatigen Nachbeobachtungszeitraum veraltet sind.

Zudem ist anzumerken, dass als Obergrenze grundsätzlich alle erwachsenen Patientinnen und Patienten, die eine anti-VEGF-Vortherapie in der Erstlinie erhalten haben, infrage kommen.

Einordnung in vergangene Verfahren

Im Vergleich zur Erstbewertung von Lenvatinib aus dem Jahr 2016 [15] und Nivolumab aus dem Jahr 2016 [53] im ähnlichen, weitestgehend vergleichbaren Anwendungsgebiet (insbesondere die Patientengruppe mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer Vortherapie (außer mit Temsirolimus) liegt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im aktuellen Verfahren insgesamt höher (1769 bis 3533, vorher 1475 bis 2916 [15] bzw. 1204 bis 3330 [53]). Die abweichenden Patientenzahlen im Vergleich zur Erstbewertung von Lenvatinib [15] sind insbesondere zurückzuführen auf die aktualisierte Ausgangsbasis (aktuellere rohe Erkrankungsraten des Berichts „Krebs in Deutschland“ des RKI, Fallzahlen des ZfKD sowie Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamts) sowie den ebenfalls aktuelleren Anteilen für das Nierenzellkarzinom (96,0 %, vorher 90,0 % [53]) und die Zweitlinientherapie (61,7 %, vorher 52,0 % [15]).

Gesamtbewertung

Die Herleitung im aktuellen Verfahren stellt aufgrund der Verwendung aktuellerer Anteilswerte insgesamt eine bessere Abschätzung dar, als die in den vergangenen Verfahren aus dem Jahr

2016 [15,53] im Anwendungsgebiet bislang zugrunde gelegten Patientenzahlen. Methodisch betrachtet ist jedoch die Anwendung einer Progressionsrate auf die Obergrenze (Summe aus Inzidenz plus Prävalenz) weiterhin nicht nachvollziehbar und führt zu einer Doppelzählung. Somit liegt eine Überschätzung der Obergrenze vor.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und 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 sowie einer konstanten Inzidenz aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 18 in Verbindung mit Tabelle 19.

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

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

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Nivolumab oder
- Cabozantinib.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [33,34,54]. Da in den Fachinformationen [33,34,54] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Nivolumab wird gemäß Fachinformation [54] alle 2 bis 4 Wochen gegeben. Der pU legt entsprechend 13 bzw. 26 Behandlungen pro Jahr zugrunde. Der pU rundet die Anzahl der Zyklen pro Jahr auf volle Zyklen ab. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine geringfügig abweichende Anzahl für die Obergrenze von 26,1 Behandlungen pro Jahr.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [33,34,54].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2020 wieder. Der pU rechnet für die Arzneimittelkosten mit einem Mehrwertsteuersatz von 19 % [55].

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich aus den Fachinformationen ergeben, sind weitestgehend nachvollziehbar [32-34,54]. Der pU setzt für Lenvatinib Kosten für die Überwachung der Schilddrüse vor Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung an. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie beispielsweise die monatliche Kontrolle des Kalziumspiegels im Blut für Lenvatinib [33].

Für Nivolumab setzt der pU Kosten für eine Infusionstherapie für 1 Gabe alle 2 bzw. 4 Wochen an. Es fallen zusätzlich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht berücksichtigt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 84 944,78 €. Die Jahrestherapiekosten bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.

Für Cabozantinib sind die Jahrestherapiekosten ebenfalls plausibel.

Für Nivolumab sind die Arzneimittelkosten für die Gabe alle 4 Wochen (13 Behandlungstage) plausibel. Unter Berücksichtigung der Gabe alle 2 Wochen (26,1 Behandlungen anstelle von 26 Behandlungen pro Jahr) sind die Arzneimittelkosten unterschätzt. Die Arzneimittelkosten und die Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen weichen bei einer Gabe alle 2 Wochen unter Berücksichtigung von 26,1 Behandlungen pro Jahr geringfügig ab. Es entstehen zusätzlich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe, die der pU nicht berücksichtigt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Laut pU lassen sich die zu erwartenden Marktanteile von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus nicht zuverlässig abschätzen. Er begründet dies unter anderem durch mittlerweile neu zugelassene Therapien, die Einfluss auf die Empfehlungen der Zweitlinientherapie im Anwendungsgebiet haben.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Lenvatinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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 18 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 18: Lenvatinib + Everolimus – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
erwachsene Patientinnen und Patienten[b] mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	**Cabozantinib** oder Nivolumab	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b. In die Studien 205 und METEOR wurden (bis auf 1 Patientin oder Patient in der Studie 205) nur Patientinnen und Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 oder nicht klarzelligem Nierenzellkarzinomübertragen werden können

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; 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 Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Anzahl der Patientinnen und Patienten[a]**	**Kommentar**
Lenvatinib in Kombination mit Everolimus	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	1769–3533	Die Herleitung im aktuellen Verfahren stellt aufgrund der Verwendung aktuellerer Anteilswerte insgesamt eine bessere Abschätzung dar, als die in den vergangenen Verfahren aus dem Jahr 2016 [15,53] im Anwendungsgebiet bislang zugrunde gelegten Patientenzahlen. Methodisch betrachtet ist jedoch die Anwendung einer Progressionsrate auf die Obergrenze (Summe aus Inzidenz plus Prävalenz) weiterhin nicht nachvollziehbar und führt zu einer Doppelzählung. Somit liegt eine Überschätzung der Obergrenze vor.

a. Angabe des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 20: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Arzneimittel-kosten in €[a, b]**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €[a]**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €[a]**	**Jahres-therapie-kosten in €[a]**	**Kommentar**
Lenvatinib in Kombination mit Everolimus	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	84 929,78	15,00	keine Angabe	84 944,78	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Cabozantinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	65 515,31	0	keine Angabe	65 515,31	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Nivolumab		79 308,84	191,36–235,69	keine Angabe	79 500,20–79 544,53	Die Arzneimittelkosten sind unter Berücksichtigung von 13 Behandlungen plausibel. Für 26,1 Behandlungen pro Jahr sind sie unterschätzt. Die Arzneimittelkosten und die Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen weichen dementsprechend pro Jahr geringfügig ab. Es entstehen zusätzlich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe, die der pU nicht berücksichtigt.

a. Angaben des pU
b. Die Angabe beruht auf einem Mehrwertsteuersatz von 19 %.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

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 Anpassung dargestellt.

„Die folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Lenvatinib wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation von Kisplyx® (Lenvatinib) mit Stand November 2020 übernommen.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Die Behandlung mit Kisplyx® 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.

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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). 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 – 1 oder bis zur Rückkehr zum Ausgangszustand.

Bei Toxizitäten, bei denen man davon ausgeht, dass sie in Zusammenhang mit Lenvatinib stehen, 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 der Fachinformation 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, 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.

Die Schweregrade basieren auf den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI).

Weitere ausführliche Informationen sind bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Lenvatinib unbedingt zu beachten. Die für den Stand dieses Nutzendossiers relevante Fachinformation (Stand: November 2020) ist Modul 5 beigefügt. Für die in der Fachinformation zu Kisplyx® in den Abschnitten 4.2 und 4.8 vorgenommenen Verweise ist

bitte die vollständige, aktuelle und verbindliche Fachinformation zu Lenvima® (Lenvatinib in der Therapie des radiojod-refraktären, differenzierten Schilddrüsenkarzinoms bzw. des hepatozellulären Karzinoms) unbedingt entsprechend zu beachten. Die für den Stand dieses Nutzendossiers relevante Fachinformation von Lenvima® (Stand: November 2020) ist ebenfalls Modul 5 beigefügt.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom) [online]. 2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2878/2017-03-16_AM-RL-XII_Lenvatinib_D-257_BAnz.pdf.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lenvatinib [online]. 2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4251/2017-03-16_AM-RL-XII_Lenvatinib_D-257_TrG.pdf.

3. 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]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: https://www.g-ba.de/richtlinien/42/.

5. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691. https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00049-8.

6. 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 [online]. 2019 [Zugriff: 22.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01136733.

7. 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]. 2019 [Zugriff: 22.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019484-10.

8. Glen H, Puente J, Heng DYC et al. A phase 2 trial of lenvatinib 18 mg versus 14 mg once daily (QD) in combination with everolimus (5 mg QD) in renal cell carcinoma (RCC) after 1 prior VEGF-targeted treatment. J Clin Oncol 2018; 36(6_suppl): TPS707-TPS707. https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.TPS707.

9. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H 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. https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00290-9.

10. Motzer RJ. Lenvatinib/everolimus improves survival better than everolimus alone in metastatic renal cell cancer. Clin Adv Hematol Oncol 2015; 13(8): 512-513.

11. Motzer RJ, Hutson TE, Ren M et al. Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. Lancet Oncol 2016; 17(1): e4-5. https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00543-4.

12. Correction to Lancet Oncol 2015; 16: 1479. Lancet Oncol 2016; 17(7): e270. https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30233-9.

13. Correction to Lancet Oncol 2015; 16: 1473–82. Lancet Oncol 2018; 19(10): e509. https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30672-7.

14. Eisai. Lenvatinib (Kisplyx); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1681/2016-09-29_Modul4A_Lenvatinib.pdf.

15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lenvatinib (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 12.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a16-63_lenvatinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf.

16. Exelixis. A Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma [online]. 2018 [Zugriff: 22.01.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865747.

17. Exelixis. A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy [online]. [Zugriff: 22.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001010-14.

18. Cella D, Escudier B, Tannir NM et al. Quality of Life Outcomes for Cabozantinib Versus Everolimus in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: METEOR Phase III Randomized Trial. J Clin Oncol 2018; 36(8): 757-764. https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2017.75.2170.

19. Choueiri TK, Escudier BJ, Powles T et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2015; 373(19): 1814-1823. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1510016.

20. Choueiri TK, Escudier B, Powles T et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016; 17(7): 917-927. https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30107-3.

21. Donskov F, Motzer RJ, Voog E et al. Outcomes based on age in the phase III METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. Eur J Cancer 2020; 126: 1-10. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2019.10.032.

22. Escudier B, Powles T, Motzer RJ et al. Cabozantinib, a New Standard of Care for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma and Bone Metastases? Subgroup Analysis of the METEOR Trial. J Clin Oncol 2018; 36(8): 765-772. https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2017.74.7352.

23. Powles T, Motzer RJ, Escudier B et al. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer 2018; 119(6): 663-669. https://dx.doi.org/10.1038/s41416-018-0164-0.

24. Tannir NM, Powles T, Escudier B et al. Clinical Outcomes by Nephrectomy Status In METEOR, A Randomized Phase 3 Trial of Cabozantinib Versus Everolimus in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. Kidney Cancer 2020; 4(1): 29-39. https://dx.doi.org/10.3233/KCA-190080.

25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2017 [Zugriff: 12.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a16-69_cabozantinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf.

26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cabozantinib (Nierenzellkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A17-56 [online]. 2018 [Zugriff: 12.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a17-56_cabozantinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cabozantinib (Nierenzellkarzinom): Addendum zum Auftrag A17-56; Auftrag A18-13 [online]. 2018 [Zugriff: 12.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-13_cabozantinib_addendum-zum-auftrag-a17-56_v1-0.pdf.

28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cabozantinib (Nierenzellkarzinom): Addendum 2 zum Auftrag A17-56; Auftrag A18-18 [online]. 2018 [Zugriff: 12.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-18_cabozantinib_addendum-2-zum-auftrag-a17-56_v1-0.pdf.

29. Ipsen Pharma. Cabozantinib-L-malat (CABOMETYX); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2016 [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/267/#dossier.

30. Ipsen Pharma. Cabozantinib-L-malat (CABOMETYX); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2017 [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/323/#dossier.

31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) – Addendum zum Auftrag A16-69 [online]. 2017 [Zugriff: 12.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a17-10_cabozantinib_addendum-zum-auftrag-a16-69_v1-0.pdf.

32. Novartis Pharma. Afinitor [online]. 2020 [Zugriff: 12.02.2021]. URL: https://www.fachinfo.de/.

33. Eisai. Kisplyx 4 mg/10 mg Hartkapseln [online]. 2020 [Zugriff: 12.02.2021]. URL: https://www.fachinfo.de/.

34. Ipsen Pharma. CABOMETYX 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 12.02.2021]. URL: https://www.fachinfo.de.

35. European Medicines Agency. Assessment report: Kisplyx [online]. 2016. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kisplyx-epar-public-assessment-report_en.pdf.

36. Heng DYC, Xie W, Regan MM 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. https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4809.

37. Heng DY, Xie W, Regan MM et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol 2013; 14(2): 141-148. https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70559-4.

38. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) [online]. 2016 [Zugriff: 12.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4021/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_Nierenzellkarzinom_D-230_TrG.pdf.

39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 25.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.

40. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. UICC TNM classification of Malignant Tumors. Oxford: Wiley Blackwell; 2017.

41. Escudier B, Porta C, Schmidinger M et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019; 30(5): 706-720. https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz056.

42. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile.

43. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage - Prävalenzen (1- und 5-Jahres-Prävalenzen), Fallzahlen [online]. 2020. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.htm.

44. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre [online]. 2020. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=0&step=0&titel=Tabellenaufbau&levelid=1586528572391&acceptscookies=false.

45. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Geschlecht [online]. 2018. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0003&levelindex=0&levelid=1586529053948.

46. Günther B, Wegener G. Versorgungsdaten im Bereich Nierenkarzinom; 5. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz [online]. 2014. URL: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/DKK2014_Versorgundsdaten_04.03.2014_Geaendert_Karte_MM.pdf.

47. Wolff I, May M, Hoschke B 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. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.01.009.

48. Levy A, Menard J, Albiges L et al. Second line treatment of metastatic renal cell carcinoma: The Institut Gustave Roussy experience with targeted therapies in 251 consecutive patients. Eur J Cancer 2013; 49(8): 1898-1904. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.02.003.

49. Kassenärztliche Vereinigung Bayerns. Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms in Bayern: Welche Substanz? Welche Sequenz? [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.

50. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2020. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf.

51. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand; Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit [online]. 2020. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2019.html?view=main[Print].

52. Leitlinienprogramm Onkologie der Amwf, Dkg Dkh. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms [online]. 2020. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_2/LL_Nierenzellkarzinom_Langversion_2.0.pdf.

53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1445/2016-05-01_D-230_Nivolumab_nAWG-Niere_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf.

54. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020. URL: https://www.fachinfo.de/.

55. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil I 2020; (31): 1512-1516.

Anhang A Kaplan-Meier-Kurven

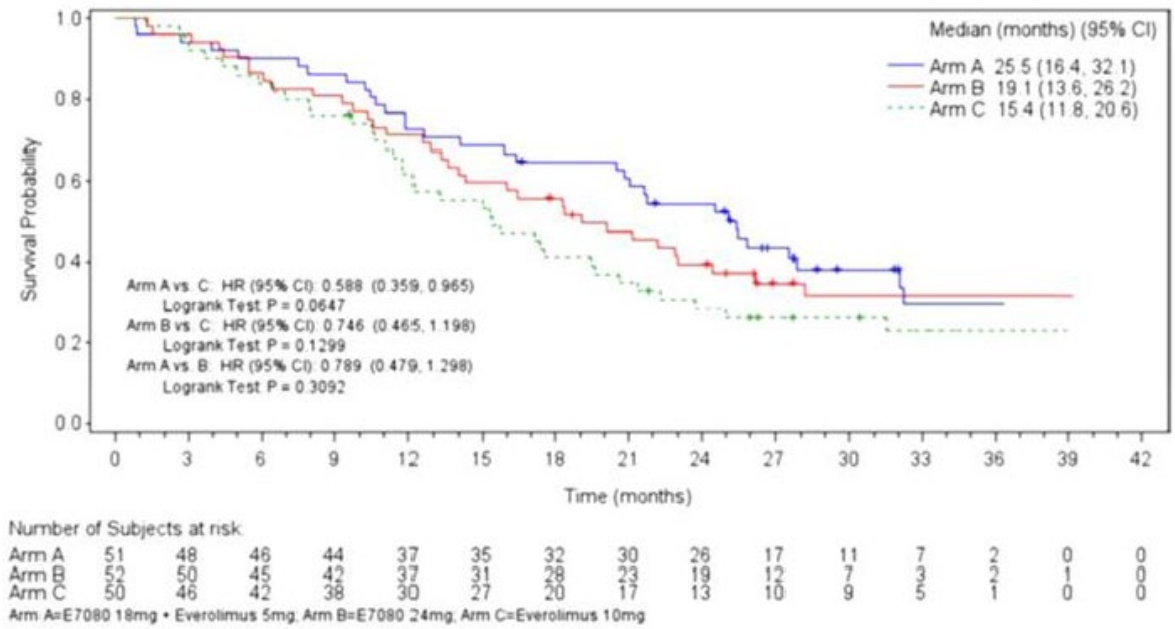
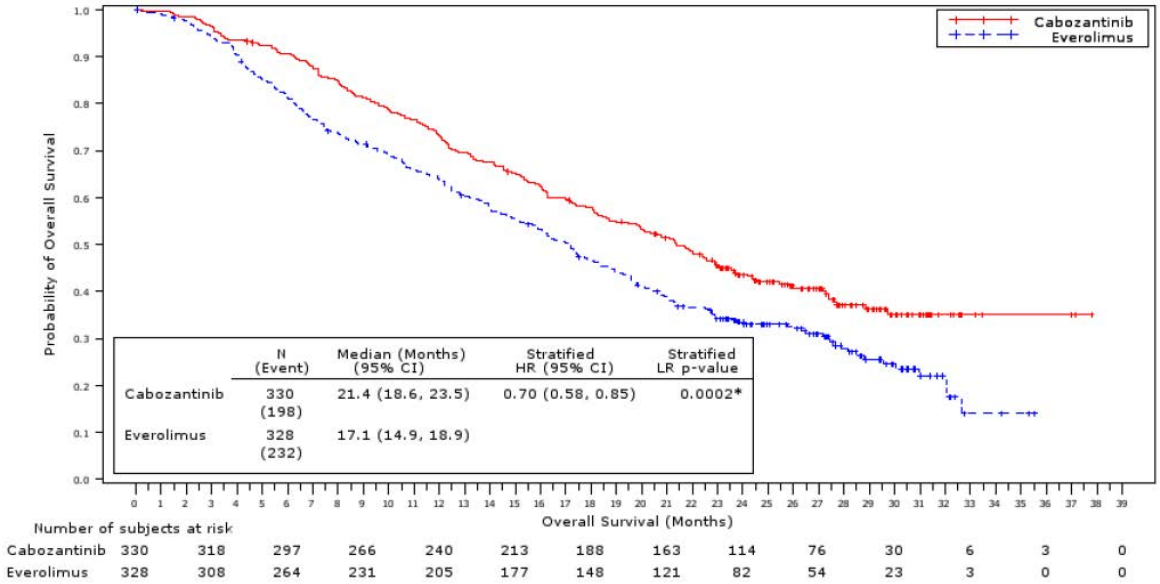


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie 205 (Datenschnitt vom 31.07.2015); Arm A = Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C = Everolimus 10 mg



*p-Wert ≤0,05

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie METEOR (Datenschnitt vom 02.10.2016)

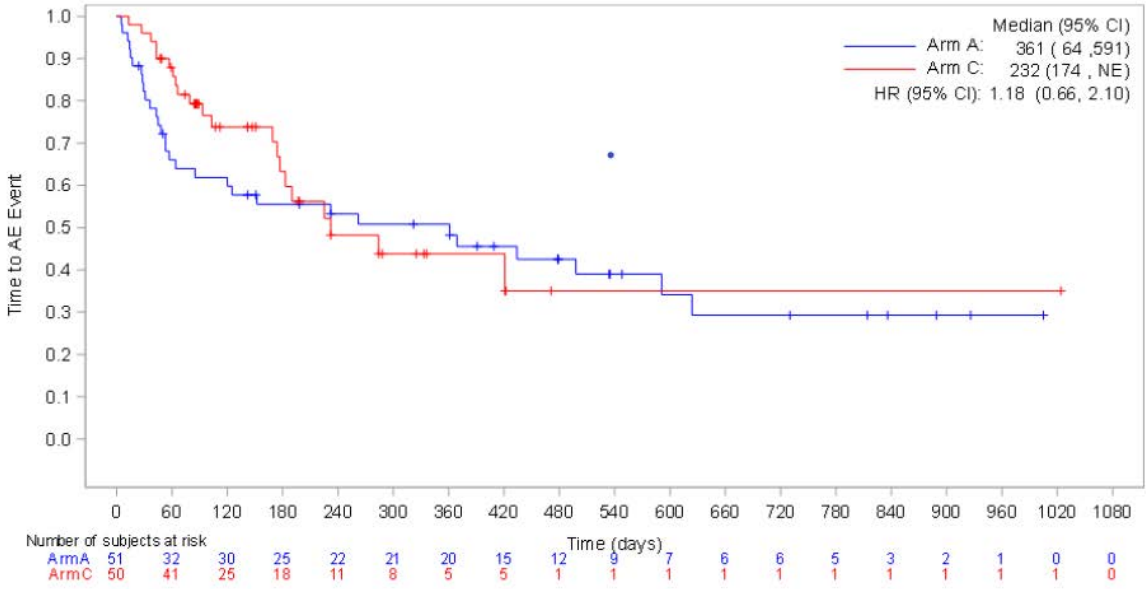


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum 1. SUE aus der Studie 205 (Datenschnitt vom 31.07.2015); Arm A = Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C = Everolimus 10 mg

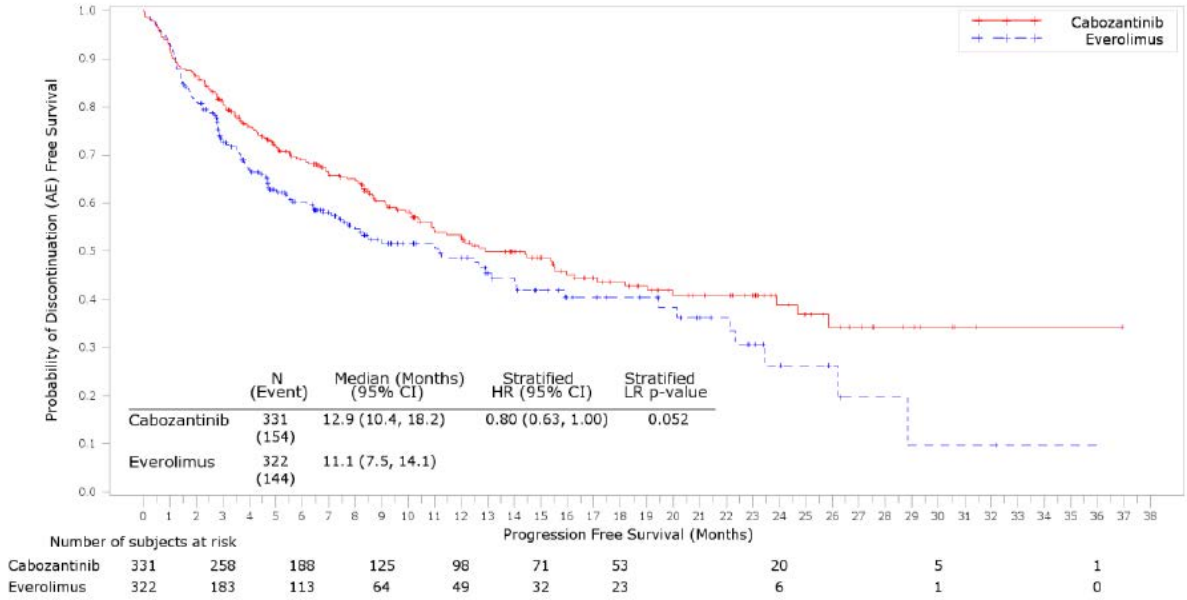


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum 1. SUE (ohne Ereignisse, welche als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden) aus der Studie METEOR (Datenschnitt vom 02.10.2016)

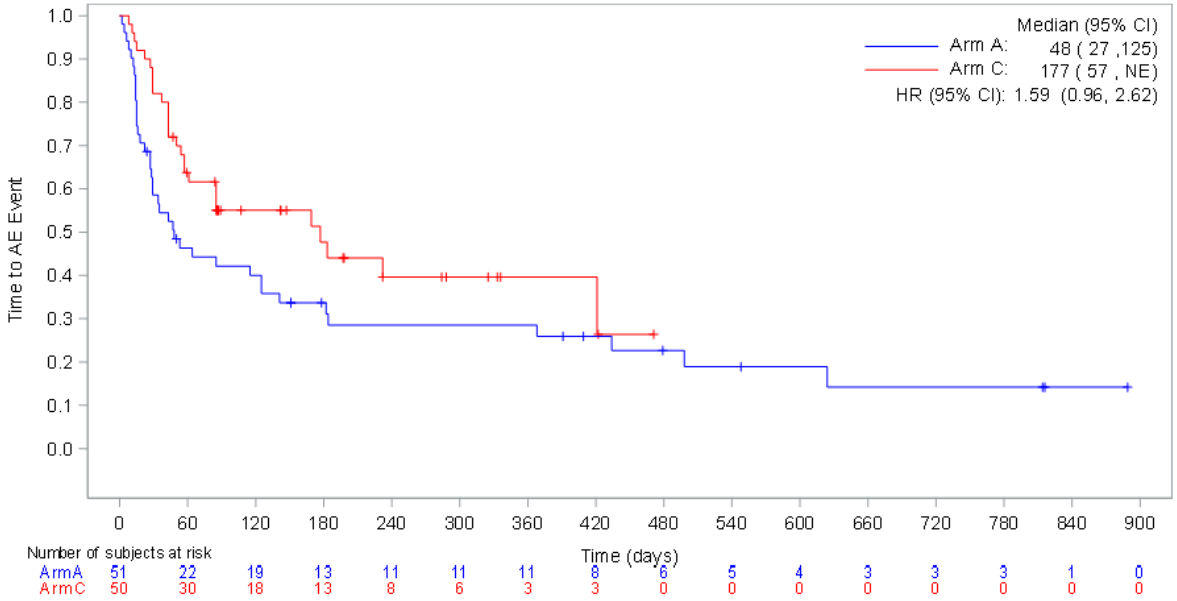


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum 1. schweren UE aus der Studie 205 (Datenschnitt vom 31.07.2015); Arm A = Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C = Everolimus 10 mg

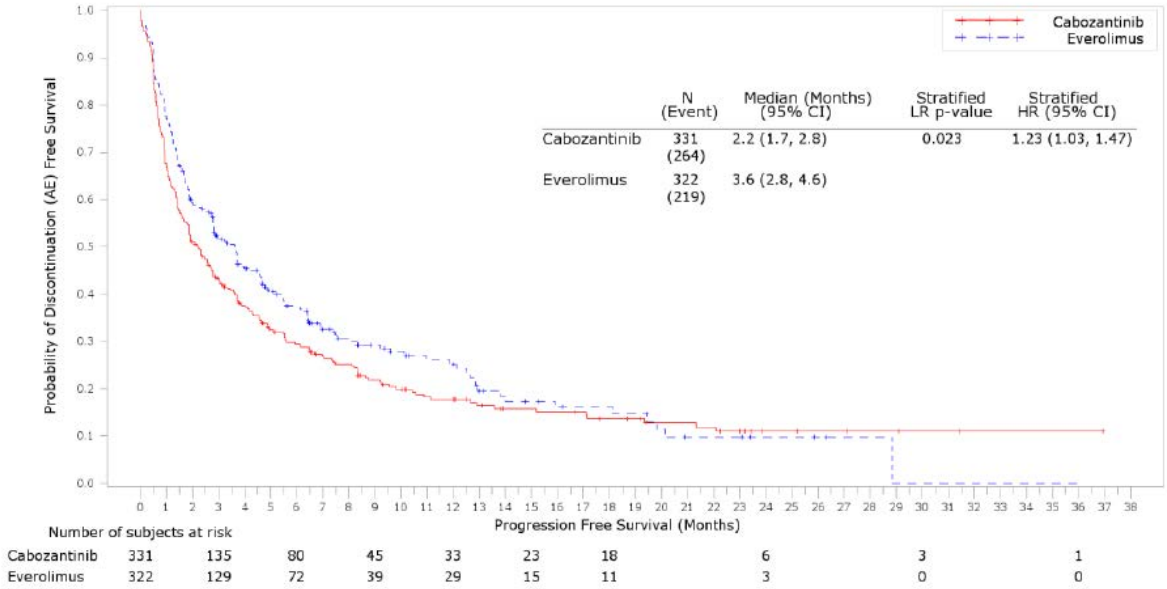


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum 1. schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne Ereignisse, welche als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden) aus der Studie METEOR (Datenschnitt vom 02.10.2016)

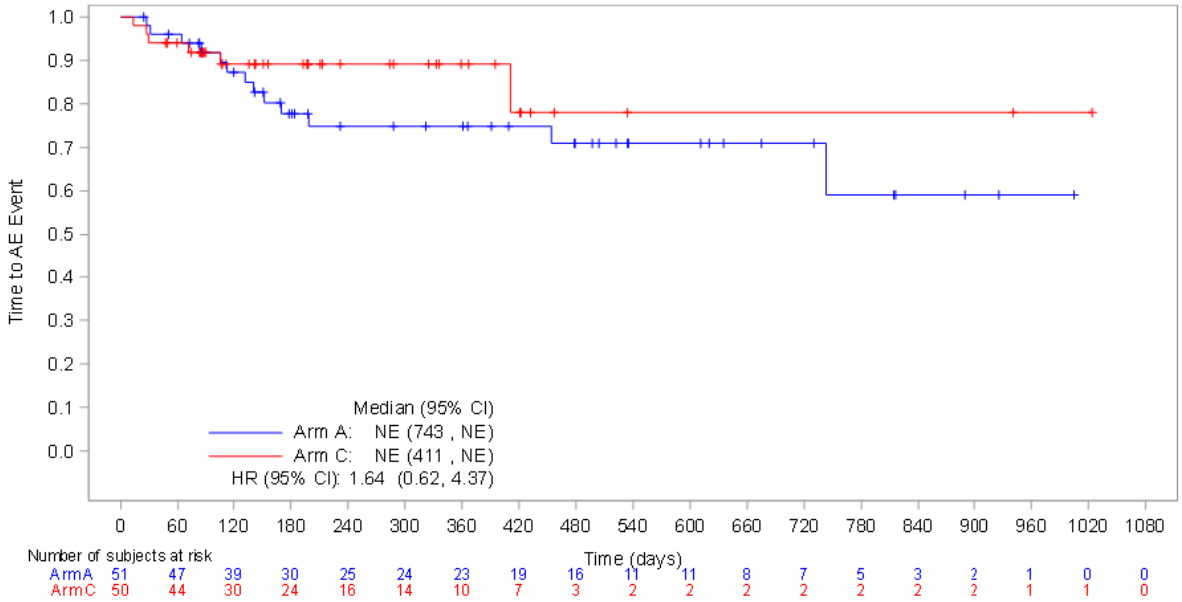


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Abbruch wegen UE aus der Studie 205 (Datenschnitt vom 31.07.2015); Arm A = Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg; Arm C = Everolimus 10 mg

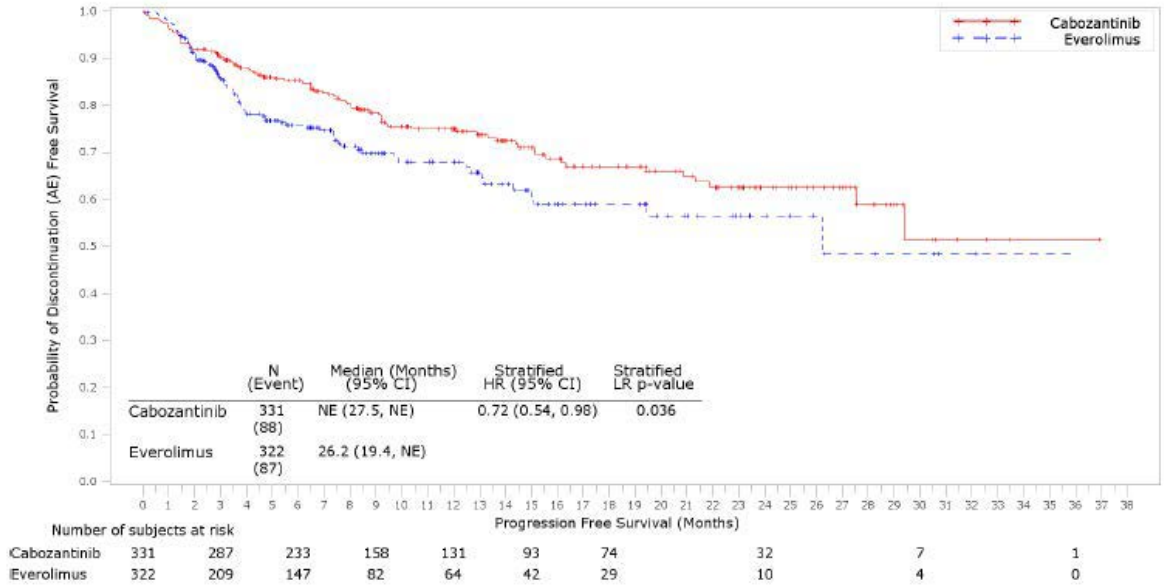


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Abbruch wegen UE (ohne Ereignisse, welche als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden) aus der Studie METEOR (Datenschnitt vom 02.10.2016)

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.

Studie 205

Tabelle 21: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Lenvatinib + Everolimus** **N = 51**	**Everolimus** **N = 50**
Studie 205		
Gesamtrate UEs[c]	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)

Tabelle 21: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Lenvatinib + Everolimus** **N = 51**	**Everolimus** **N = 50**
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	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)
Sklelettmuskulatur-, 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. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 16.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
c. Datenschnitt vom 13.06.2014 zum Zeitpunkt der primären Analyse; Ereignisse ohne Progression der Grunderkrankung

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 22: Häufige SUEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Lenvatinib + Everolimus** **N = 51**	**Everolimus** **N = 50**
Studie 205		
Gesamtrate SUEs[c]	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 Ernaehrungsstoerungen	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. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 16.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
c. Datenschnitt vom 13.06.2014 zum Zeitpunkt der primären Analyse

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 23: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)[a] – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Lenvatinib + Everolimus** **N = 51**	**Everolimus** **N = 50**
Studie 205		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)[c]	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. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 16.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
c. 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 Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
PT[b]	**Lenvatinib + Everolimus N = 51**	**Everolimus N = 50**
Studie 205		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs[c]	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. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 16.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
c. Datenschnitt vom 13.06.2014 zum Zeitpunkt der primären Analyse

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

METEOR

Tabelle 25: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Cabozantinib** **N = 331[c]**	**Everolimus** **N = 322[c]**
METEOR		
Gesamtrate UEs[d]	331 (100)	321 (100)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	90 (27)	142 (44)
Anaemie	67 (20)	130 (40)
Herzerkrankungen	35 (11)	29 (9,0)
Endokrine Erkrankungen	84 (25)	4 (1,2)
Hypothyreose	76 (23)	3 (0,9)
Augenerkrankungen	40 (12)	33 (10)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	313 (95)	250 (78)
Abdominalschmerz	64 (19)	36 (11)
Obstipation	96 (29)	66 (20)
Diarrhoe	249 (75)	95 (30)
Dyspepsie	44 (13)	17 (5,3)
Flatulenz	34 (10)	7 (2,2)
Uebelkeit	175 (53)	94 (29)
Stomatitis	73 (22)	80 (25)
Erbrechen	116 (35)	50 (16)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	289 (87)	268 (83)
Asthenie	64 (19)	54 (17)
Ermuedung	198 (60)	155 (48)
Schleimhautentzuendung	66 (20)	74 (23)
Oedem peripher	43 (13)	76 (24)
Fieber	38 (11)	59 (18)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	161 (49)	157 (49)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	71 (21)	40 (12)
Untersuchungen	211 (64)	150 (47)
Alaninaminotransferase erhoeht	56 (17)	22 (6.8)
Aspartataminotransferase erhoeht	61 (18)	22 (6,8)
Kreatinin im Blut erhoeht	21 (6,3)	43 (13)
Gewicht erniedrigt	115 (35)	43 (13)

Tabelle 25: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Cabozantinib** **N = 331[c]**	**Everolimus** **N = 322[c]**
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	231 (70)	213 (66)
Appetit vermindert	161 (49)	116 (36)
Hyperglykaemie	19 (5,7)	62 (19)
Hypertriglyzeridaemie	21 (6,3)	42 (13)
Hypokaliaemie	39 (12)	22 (6,8)
Hypomagnesiaemie	56 (17)	5 (1,6)
Hypophosphataemie	36 (11)	19 (5,9)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	203 (61)	174 (54)
Arthralgie	47 (14)	51 (16)
Rueckenschmerzen	70 (21)	49 (15)
Muskelspasmen	47 (14)	17 (5,3)
Schmerz in einer Extremitaet	54 (16)	33 (10)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	44 (13)	37 (11)
Erkrankungen des Nervensystems	187 (56)	122 (38)
Schwindelgefuehl	45 (14)	21 (6,5)
Geschmacksstoerung	81 (24)	29 (9,0)
Kopfschmerz	45 (14)	43 (13)
Psychiatrische Erkrankungen	86 (26)	80 (25)
Schlaflosigkeit	33 (10)	34 (11)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	84 (25)	88 (27)
Proteinurie	51 (15)	32 (9,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	204 (62)	223 (69)
Husten	74 (22)	112 (35)
Dysphonie	72 (22)	17 (5,3)
Dyspnoe	70 (21)	96 (30)
Epistaxis	15 (4,5)	46 (14)
Pneumonitis	0 (0)	34 (11)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	247 (75)	208 (65)
trockene Haut	37 (11)	35 (11)
palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom	145 (44)	19 (5,9)
Pruritus	28 (8,5)	49 (15)
Ausschlag	57 (17)	94 (29)
Gefaesserkrankungen	157 (47)	53 (16)
Hypertonie	123 (37)	26 (8,1)

Tabelle 25: Häufige UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Cabozantinib** **N = 331[c]**	**Everolimus** **N = 322[c]**

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
c. 1 Patient, der zur Behandlung von Everolimus randomisiert wurde, erhielt die Behandlung Cabozantinib.
d. Datenschnitt vom 02.10.2016 zum Zeitpunkt der finalen Analyse

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 26: Häufige SUEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Cabozantinib** **N = 331[c]**	**Everolimus** **N = 322[c]**
METEOR		
Gesamtrate SUEs[d, e]	162 (49)	154 (48)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (3,0)	13 (4,0)
Anaemie	8 (2,4)	13 (4,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	43 (13)	19 (5,9)
Abdominalschmerz	12 (3,6)	3 (0,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	32 (9,7)	28 (8,7)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	33 (10)	38 (12)
Pneumonie	9 (2,7)	13 (4,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	17 (5,1)	8 (2,5)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	23 (6,9)	20 (6,2)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	19 (5,7)	15 (4,7)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	32 (9,7)	31 (9,6)
Nierenzellkarzinom	13 (3,9)	11 (3,4)
Erkrankungen des Nervensystems	18 (5,4)	9 (2,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 (2,1)	10 (3,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	33 (10)	36 (11)
Dyspnoe	9 (2,7)	13 (4,0)
Pleuraerguss	13 (3,9)	7 (2,2)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
c. 1 Patient, der zur Behandlung von Everolimus randomisiert wurde, erhielt die Behandlung Cabozantinib.
d. Datenschnitt vom 02.10.2016 zum Zeitpunkt der finalen Analyse
e. einschließlich Progression der Grunderkrankung

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 27: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4)[a] – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Cabozantinib** **N = 331[c]**	**Everolimus** **N = 322[c]**
METEOR		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4)[d, e]	236 (71)	196 (61)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	29 (8,8)	60 (19)
Anaemie	22 (6,6)	55 (17)
Herzerkrankungen	5 (1,5)	10 (3,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	82 (25)	36 (11)
Abdominalschmerz	13 (3,9)	5 (1,6)
Diarrhoe	44 (13)	8 (2,5)
Uebelkeit	16 (4,8)	1 (0,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	71 (21)	61 (19)
Asthenie	15 (4,5)	8 (2,5)
Ermuedung	36 (11)	24 (7,5)
Schleimhautentzuendung	5 (1,5)	11 (3,4)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	32 (9,7)	36 (11)
Pneumonie	6 (1,8)	12 (3,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (3,3)	7 (2,2)
Untersuchungen	58 (18)	40 (12)
Gamma-Glutamyltransferase erhoeht	5 (1,5)	12 (3,7)
Gewicht erniedrigt	10 (3,0)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	76 (23)	62 (19)
Appetit vermindert	10 (3,0)	3 (0,9)
Hyperglykaemie	3 (0,9)	16 (5,0)
Hypertriglyzeridaemie	4 (1,2)	10 (3,1)
Hypokaliaemie	16 (4,8)	6 (1,9)
Hypomagnesiaemie	16 (4,8)	0 (0)
Hyponatriaemie	16 (4,8)	8 (2,5)
Hypophosphataemie	12 (3,6)	8 (2,5)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	29 (8,8)	22 (6,8)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	12 (3,6)	15 (4,7)
Erkrankungen des Nervensystems	23 (6,9)	14 (4,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	20 (6,0)	10 (3,1)
Proteinurie	10 (3,0)	3 (0,9)

Tabelle 27: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4)[a] – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[b] **PT[b]**	**Cabozantinib** **N = 331[c]**	**Everolimus** **N = 322[c]**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	34 (10)	35 (11)
Dyspnoe	11 (3,3)	14 (4,3)
Pleuraerguss	10 (3,0)	7 (2,2)
Lungenembolie	10 (3,0)	1 (0,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	31 (9,4)	8 (2,5)
palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom	28 (8,5)	3 (0,9)
Gefaesserkrankungen	56 (17)	14 (4,3)
Hypertonie	51 (15)	12 (3,7)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
c. 1 Patient, der zur Behandlung von Everolimus randomisiert wurde, erhielt die Behandlung Cabozantinib.
d. Datenschnitt vom 02.10.2016 zum Zeitpunkt der finalen Analyse
e. einschließlich Progression der Grunderkrankung

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs[a] – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
PT[b]	**Cabozantinib N = 331[c]**	**Everolimus N = 322[c]**
METEOR		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs[d, e]	91 (27,5)	95 (29,5)
Ermuedung	10 (3,0)	7 (2,2)
Diarrhoe	8 (2,4)	3 (0,9)
Appetit vermindert	7 (2,1)	5 (1,6)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	7 (2,1)	8 (2,5)
Asthenie	6 (1,8)	2 (0,6)
Dyspnoe	4 (1,2)	6 (1,9)
Proteinurie	4 (1,2)	0 (0)
Pneumonie	1 (0,3)	5 (1,6)
Anaemie	0 (0)	6 (1,9)
interstitielle Lungenerkrankung	0 (0)	4 (1,2)
Pneumonitis	0 (0)	7 (2,2)
Nierenversagen akut	0 (0)	4 (1,2)

a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 17.0; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
c. 1 Patient, der zur Behandlung von Everolimus randomisiert wurde, erhielt die Behandlung Cabozantinib.
d. Datenschnitt vom 02.10.2016 zum Zeitpunkt der finalen Analyse
e. einschließlich Progression der Grunderkrankung

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

Anhang C Folgetherapien

Tabelle 29: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib (mehrseitige Tabelle)

Studie **Wirkstoffklasse** **Wirkstoff**	**Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)**	
Studie 205 (Datenschnitt 31.07.2015)	**Lenvatinib + Everolimus** **N = 51**	**Everolimus** **N = 50**
Gesamt[a]	18 (35)	18 (36)
VEGF Inhibitor	9 (18)	13 (26)
Axitinib	6 (12)	12 (24)
Pazopanib	1 (2,0)	1 (2,0)
Sorafenib	1 (2,0)	0 (0)
Sunitinib	1 (2,0)	2 (4,0)
Bevacizumab	0 (0)	1 (2,0)
mTOR Inhibitor	5 (9,8)	2 (4,0)
Everolimus	5 (9,8)	2 (4,0)
andere Antikrebstherapie	2 (3,9)	0 (0)
verschiedene therapeutische Strahlen	1 (2,0)	0 (0)
Zoledronsäure	1 (2,0)	0 (0)
monoklonale Antikörper	1 (2,0)	0 (0)
Cytokine	0 (0)	2 (4,0)
Interferon	0 (0)	2 (4,0)
TKI	0 (0)	2 (4,0)
Studie METEOR (Datenschnitt 02.10.2016)	**Cabozantinib** **N = 330**	**Everolimus** **N = 328**
Gesamt[a, b]	187 (57)	205 (63)
VEGF-TKI Therapien	90 (27)	165 (50)
Axitinib	67 (20)	97 (30)
Sunitinib	18 (5,5)	36 (11)
Sorafenib	13 (3,9)	33 (10)
Pazopanib	5 (1,5)	23 (7)
Cabozantinib	2 (0,6)	14 (4,3)
Lenvatinib	1 (0,3)	0 (0)
andere systemische Tumortherapien		
Everolimus	109 (33)	16 (4,9)
Bevacizumab	9 (2,7)	11 (3,4)
Interferon-α/Peginterferon	7 (2,1)	8 (2,4)
Temsirolimus	5 (1,5)	4 (1,2)
Interleukin (Interleukin 2)	0 (0)	4 (1,2)

Tabelle 29: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib (mehrseitige Tabelle)

Studie **Wirkstoffklasse** **Wirkstoff**	**Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)**	
Studie METEOR (Datenschnitt 02.10.2016) (Fortsetzung)	**Cabozantinib** **N = 330**	**Everolimus** **N = 328**
PD-1/PD-L1 zielgerichtete Therapien	45 (14)	51 (16)
Nivolumab	43 (13)	48 (15)
Atezolizumab	2 (0,6)	1 (0,3)
AMP-514	0 (0)	2 (0,6)
MK-3475/Pembrolizumab	1 (0,3)	0 (0)
Chemotherapie	11 (3,3)	14 (4,3)

a. nach Abschluss der Behandlung mit der Studienmedikation
b. die Patientinnen und Patienten konnten > 1 systemische Tumortherapie erhalten haben.

mTOR: Mammalian Target of Rapamycin; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-1: Programmed Cell Death-Protein 1; PD-L: Programmed Death Ligand; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Anhang D Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, 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 dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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 Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. 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	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen 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 Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich 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 für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinproduktehersteller oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?