



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Lenvatinib

Vom 15. August 2019

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss.....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	11
4. Verfahrensablauf .....	11
5. Beschluss .....	13
6. Anhang.....	16
6.1 Veröffentlichung im Bundesausschuss .....	16
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>19</b>
1. Bewertungsgrundlagen.....	19
2. Bewertungsentscheidung .....	19
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	19
2.2 Nutzenbewertung .....	19
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	19
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	19
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	19
2.2.4 Therapiekosten.....	19
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ....</b>	<b>20</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	21
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	25
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	26
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	26
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	27
5.1 Stellungnahme der Eisai GmbH .....	27
5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. ....	55

5.3	Stellungnahme der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) .....	63
5.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE).....	69
5.5	Stellungnahme des Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	74
5.6	Stellungnahme der DGHO.....	80
5.7	Stellungnahme der Bayer Vital GmbH .....	95
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>99</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	99
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	112

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Das Arzneimittel Lenvima® mit dem Wirkstoff Lenvatinib wurde erstmalig als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen. Diese Zulassung als Orphan Drug erfolgte für das Anwendungsgebiet:

„Lenvatinib (Lenvima®) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.“

Für dieses Anwendungsgebiet hat der G-BA am 17. Dezember 2015 über die Nutzenbewertung von Lenvatinib auf Basis der gesetzlichen Regelungen zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens (§ 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V) beschlossen.

Am 1. August 2018 wurde die Orphan Designation von Lenvima® aus dem Gemeinschaftsregister für Arzneimittel für seltene Leiden zurückgenommen. Damit erlosch der Status als Orphan-Drug. Infolge dessen wurde der pharmazeutische Unternehmer vom G-BA mit Schreiben vom 8. November 2018 aufgefordert, Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 6

VerfO zu übermitteln und den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 14. Februar 2019, d.h. innerhalb von drei Monaten nach Erhalt der Aufforderung des G-BA, ein Dossier in entsprechender Anwendung der § 35a Abs.1 Satz 11 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nr. 6 und § 12 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Lenvatinib eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2019 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Lenvatinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1. Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lenvatinib (Lenvima®) gemäß Fachinformation**

LENVIMA ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat:

- Sorafenib

#### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Lenvatinib die Wirkstoffe Sorafenib und Doxorubicin zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegt ein Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Lenvatinib vor (Beschluss vom 17. Dezember 2015).
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Demnach ist der Evidenzkörper im vorliegenden Anwendungsgebiet sehr limitiert. Relevante Cochrane und weitere systematische Reviews konnten nicht identifiziert werden. In internationalen Leitlinien wird bei Vorliegen eines progressiven, radiojodrefraktären, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten DTC einhellig eine Behandlung der Patienten mit Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) empfohlen. In diesem Zusammenhang werden übereinstimmend die beiden, im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe Lenvatinib und Sorafenib benannt. Andere in den Leitlinien empfohlene TKI sind dem gegenüber im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Eine Chemotherapie mit Doxorubicin zeigt bei fehlender Radiojodspeicherung gemäß den betrachteten Leitlinien niedrige Ansprechraten und wird nicht als gleichwertige Behandlungsoption betrachtet.

In der Gesamtschau wird daher Sorafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung von Lenvatinib im gegenständlichen Anwendungsgebiet bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

#### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lenvatinib wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat, ist ein Zusatznutzen von Lenvatinib als Monotherapie gegenüber Sorafenib nicht belegt.

Begründung:

In Ermangelung einer direkt vergleichenden Studie von Lenvatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib legt der pharmazeutische Unternehmer zum Nachweis eines Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich nach dem Verfahren von Bucher et al. vor. Für diesen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie SELECT mit Lenvatinib (vs. Placebo) und die Studie DECISION mit Sorafenib (vs. Placebo) ein.

Bei beiden Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studien.

### SELECT

In die Studie wurden 392 erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch gesicherter Diagnose eines DTC (papillär, follikulär oder Hürthle-Zell) eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Lenvatinib oder einem entsprechenden Placebo zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geografischer Region (Europa/Nordamerika/andere), vorangegangener, gegen vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren (VEGF) zielgerichteter Therapie (0/1) und Alter ( $\leq 65$ / $> 65$ ). Die Patienten sollten eine radiografisch messbare Erkrankung und eine Progression innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss aufweisen und mussten 131Jod-refraktär oder -resistent sein.

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten inakzeptabler Toxizität oder der Rücknahme der Einverständniserklärung. Einschränkungen hinsichtlich Folgetherapien gab es nicht. Beim Auftreten einer Krankheitsprogression konnten die Patienten entblindet werden und zu einer Behandlung mit Lenvatinib wechseln, sofern sie dem Placeboarm angehörten. Zum Zeitpunkt der primären Analyse, bei der bereits 83 % der Patienten aus dem Placeboarm zu einer Behandlung mit Lenvatinib gewechselt hatten, wurden alle Patienten entblindet und für die verbliebenen Patienten des Placeboarms ein Behandlungswechsel zu Lenvatinib erlaubt.

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS), weitere Endpunkte waren Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse.

### DECISION

In die Studie wurden 417 erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch gesicherter Diagnose eines DTC (papillär, follikulär, Hürthle-Zell oder gering differenziert) eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Sorafenib oder einem entsprechenden Placebo zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geografischer Region (Europa/Nordamerika/Asien) und Alter ( $\leq 60$ / $> 60$ ). Die Patienten sollten eine radiografisch messbare Erkrankung und eine Progression innerhalb von 14 Monaten vor Studieneinschluss aufweisen und mussten 131Jod-refraktär sein.

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten inakzeptabler Toxizität oder der Rücknahme der Einverständniserklärung. Einschränkungen hinsichtlich Folgetherapien gab es nicht. Beim Auftreten einer Krankheitsprogression konnten die Patienten entblindet werden und im Ermessen des Arztes, solange ein klinischer Nutzen zu beobachten war, die Behandlung mit Sorafenib fortsetzen oder aus dem Placeboarm zu einer Behandlung mit Sorafenib wechseln.

Nach der primären Analyse, zu der bereits 71 % der Patienten aus dem Placeboarm zu einer Behandlung mit Sorafenib gewechselt hatten, wurde für die verbliebenen Patienten des Placeboarms auch vor einer Krankheitsprogression die Behandlung mit Sorafenib ermöglicht.

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS), weitere Endpunkte waren Gesamtüberleben sowie Endpunkte zu Gesundheitszustand, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen.

### *Zur Ähnlichkeit der Studien und zur relevanten Teilpopulation für den indirekten Vergleich*

Die Studien SELECT und DECISION sind insbesondere hinsichtlich ihres Designs und der demografischen sowie klinischen Charakteristika der Patienten hinreichend vergleichbar.

Der Anteil an Patienten mit Folgetherapie weicht jedoch zwischen den beiden Studien ab. So wurden in der Studie DECISION zum primären Datenschnitt 27 % und zum finalen Datenschnitt 42 % der Patienten des Interventionsarms auch nach Krankheitsprogression weiterhin mit Sorafenib behandelt. In der Studie SELECT war eine Weiterbehandlung mit Lenvatinib im Interventionsarm nach Progression zwar nicht vorgesehen, andererseits waren die Folgetherapien nicht eingeschränkt. Nach Ende der Studienmedikation erhielten nur wenige Patienten eine Folgetherapie (zum primären Datenschnitt im Lenvatinib-Arm 16 % und im Placebo-Arm 12 % (ohne Lenvatinib)). Jedoch wird die Ähnlichkeit der Studien aufgrund dieses unterschiedlichen Anteils nicht grundsätzlich infrage gestellt.

Im Unterschied zur Studie DECISION konnten in die Studie SELECT auch Patienten eingeschlossen werden, die bereits eine gegen VEGF/VEGFR-zielgerichtete Therapie erhalten hatten. Dies war für 25,3 % der Patienten im Lenvatinib-Arm und 20,6 % der Patienten im Placeboarm der Fall. Um die Ähnlichkeit der Studienpopulation zu verbessern, wurden diese Patienten vom pharmazeutischen Unternehmer nicht für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

### *Zu den Ergebnissen des vorgelegten indirekten Vergleichs*

Für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Lenvatinib und Sorafenib liegen keine geeigneten Daten aus den Studien DECISION und SELECT vor. Der indirekte Vergleich kann daher nicht für zur Ableitung eines Zusatznutzens im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen werden.

In der Kategorie Mortalität weisen die vorliegenden Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben eine so große Unsicherheit auf, dass keine validen Aussagen zum Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib abgeleitet werden können. Da in beiden Studien ein hoher Anteil von Patienten aus dem Placeboarm nach einer Krankheitsprogression in den Interventionsarm wechselte (SELECT: 88 % zum herangezogenen Datenschnitt vom 15.06.2014; DECISION: 77 % zum herangezogenen, finalen Datenschnitt vom 30.08.2017), wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für beide Studien als hoch bewertet.

Um diese Verzerrung aufgrund der hohen Anteile von Patienten mit Behandlungswechsel zu umgehen, wurden die Ergebnisse vom pharmazeutischen Unternehmer mittels Rank Preserving Structural Failure Time Modellen (RPSFTM) adjustiert. Dabei ist nur für die Studie SELECT bekannt, dass eine solche Adjustierung vorab im Studienprotokoll geplant war. Da das RPSFTM auf restriktiven Modellannahmen beruht, ist für die resultierenden Ergebnisse nur von einer geringen Ergebnissicherheit auszugehen. Hinsichtlich einer Adjustierungsmethode für ein Crossover bleibt festzustellen, dass derzeit keine statistische Methodik mit ausreichender Ergebnissicherheit existiert. Somit sind auch die adjustierten Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund der inhärenten starken Unsicherheiten bei Vorliegen von Behandlungswechsel als potenziell hoch verzerrt anzusehen.

In den Kategorien Morbidität sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen nur für die Studie DECISION Daten vor. Somit sind in diesen Kategorien keine Daten für einen indirekten Vergleich verfügbar.

Für die Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich keine zeitadjustierten Analysen vorgelegt, sondern Auswertungen, die auf dem Anteil von Patienten mit Ereignis basieren. Da in beiden Studien ein deutlicher Unterschied in der medianen Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen

vorlag (SELECT: 13,8 vs. 3,9 Monate; DECISION: 10,6 vs. 6,5 Monate), können diese Auswertungen aufgrund der nicht ausreichenden Ergebnissicherheit nicht für die Ableitung valider Aussagen zum Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib herangezogen werden.

### Fazit

Es liegen keine geeigneten Daten für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Lenvatinib und Sorafenib aus den Studien DECISION und SELECT vor, womit der indirekte Vergleich für die vorliegende Bewertung nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden kann.

In der Kategorie Mortalität weisen die Daten für den indirekten Vergleich zum Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund des hohen Anteils an Patienten, die vom Kontrollarm in den Interventionsarm wechselten, eine so große Unsicherheit auf, dass keine validen Aussagen zum Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib abgeleitet werden können. In den Kategorien Morbidität sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen nur auf einer Seite des indirekten Vergleichs (Studie DECISION) Daten für einen indirekten Vergleich vor. In der Kategorie Nebenwirkungen können die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen aufgrund der nicht ausreichenden Ergebnissicherheit nicht herangezogen werden.

Ein Zusatznutzen von Lenvatinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat, ist gegenüber Sorafenib somit nicht belegt.

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

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Lenvatinib aufgrund der Aufhebung des Orphan-Drug-Status in folgendem Anwendungsgebiet:

„LENVIMA ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Sorafenib vom G-BA bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt zum Nachweis eines Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich der randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studien SELECT (Lenvatinib vs. Placebo) und DECISION (Sorafenib vs. Placebo) über den Brückenkomparator Placebo vor. In die Studie SELECT wurden erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch gesicherter Diagnose eines DTC (papillär, follikulär oder Hürthle-Zell) und in die Studie DECISION erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch gesicherter Diagnose eines DTC (papillär, follikulär, Hürthle-Zell oder gering differenziert) eingeschlossen.

In der Kategorie Mortalität weisen die vorliegenden Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund des hohen Anteils an Patienten, die vom Kontrollarm in den Interventionsarm wechselten, eine so große Unsicherheit auf, dass keine validen Aussagen zum Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib abgeleitet werden können.

In den Kategorien Morbidität sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

In der Kategorie Nebenwirkungen können die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen aufgrund der nicht ausreichenden Ergebnissicherheit nicht herangezogen werden.



In der Gesamtschau liegen somit für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Lenvatinib und Sorafenib keine geeigneten Daten aus den Studien DECISION und SELECT vor, sodass dieser indirekte Vergleich nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden kann. Ein Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib ist nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Die Herleitung der Patientenzahlen ist grundsätzlich nachvollziehbar, jedoch auch mit Unsicherheiten behaftet.

Insbesondere für den Anteil an Patienten mit progressivem Schilddrüsenkarzinom ergibt sich eine leichte Unterschätzung, da Patienten, bei denen die Progression erst mit der Todesbescheinigung bekannt wurde, unberücksichtigt blieben. Des Weiteren ist die im Dossier angesetzte Sterberate für Patienten mit Schilddrüsenkarzinom und Progressionsereignis, aufgrund der Annahme eines medianen Überlebens von rund vier Jahren, recht niedrig angesetzt, sodass von einer Unterschätzung auszugehen ist. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass für die Patienten in der vorliegenden Indikation aufgrund des fehlenden Ansprechens auf eine RAI von einem geringeren Überleben auszugehen ist.

Die genannten Spannen berücksichtigen Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheiten in der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe der Zielpopulation nicht möglich.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lenvima® (Wirkstoff: Lenvatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Mai 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lenvatinib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Schilddrüsenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen nach Abstimmung mit einem Facharzt für Nuklearmedizin erfolgen.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2019).

### Behandlungsdauer:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder

Komorbidityen, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lenvatinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Sorafenib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lenvatinib	24 mg	24 mg	2 x 10 mg +	365	730 x 10 mg +
			1 x 4 mg		365 x 4 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Sorafenib	400 mg	800 mg	4 x 200 mg	365	1460 x 200 mg

Kosten:

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

## Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lenvatinib 10 mg	30 HKP	2.214,55 €	1,77 €	123,20 €	2.089,58 €
Lenvatinib 4 mg	30 HKP	2.214,55 €	1,77 €	123,20 €	2.089,58 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Sorafenib	112 FTA	4.874,32 €	1,77 €	275,10 €	4.597,45 €
Abkürzungen: FTA = Filmtablette, HKP = Hartkapsel					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2019

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 20. September 2018, eingegangen am 20. September 2018, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. November 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 6. Dezember 2018 statt.

Am 14. Februar 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer fristgerecht, d.h. innerhalb von drei Monaten nach Erhalt der Aufforderung des G-BA, in entsprechender Anwendung der §

35a Abs. 1 Satz 11 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 6 und § 12 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA ein Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Februar 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Lenvatinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Mai 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Mai 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Juni 2019 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. Juli 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. August 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	27. November 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. Juni 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juni 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. Juli 2019 17. Juli 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juli 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. August 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. August 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der  
Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a  
SGB V  
Lenvatinib (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status)**

Vom 15. August 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. August 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Juni 2019 (BAnz AT 03.09.2019 B1), wie folgt zu ändern:

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

1. Die Angaben zu Lenvatinib gemäß Beschluss vom 17. Dezember 2015 (BAnz AT 20.01.2016 B2) werden aufgehoben.
2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Lenvatinib gemäß dem Beschluss vom 22. März 2019 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

## Lenvatinib

Beschluss vom: 15. August 2019  
In Kraft getreten am: 15. August 2019  
BANz AT 16.09.2019 B3

### Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. August 2018):

LENVIMA ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/ follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.

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

Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/ follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sorafenib

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lenvatinib gegenüber Sorafenib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/ follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

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

Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/ follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat

ca. 740 – 770 Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lenvima® (Wirkstoff: Lenvatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Mai 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lenvatinib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Schilddrüsenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen nach Abstimmung mit einem Facharzt für Nuklearmedizin erfolgen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/ follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lenvatinib	76.269,67 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Sorafenib	59.931,04 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Juli 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

## II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. August 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. August 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesausschuss**





## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Lenvatinib  
(Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status)**

Vom 15. August 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. August 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Juni 2019 (BAnz AT 03.09.2019 B1), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Lenvatinib gemäß Beschluss vom 17. Dezember 2015 (BAnz AT 20.01.2016 B2) werden aufgehoben.
2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Lenvatinib gemäß dem Beschluss vom 22. März 2019 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

**Lenvatinib**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. August 2018):

LENVIMA ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat  
Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sorafenib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lenvatinib gegenüber Sorafenib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat  
Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

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

Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat  
ca. 740 bis 770 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lenvima® (Wirkstoff: Lenvatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Mai 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lenvatinib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Schilddrüsenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen nach Abstimmung mit einem Facharzt für Nuklearmedizin erfolgen.



#### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lenvatinib	76 269,67 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Sorafeninb	59 931,04 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. August 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. August 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Februar 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Lenvatinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Mai 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lenvatinib (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status) - Gemeinsamer



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lenvatinib (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Lenvatinib
- **Handelsname:** Lenvima®
- **Therapeutisches Gebiet:** Schilddrüsenkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Eisai GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.02.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.05.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.06.2019
- **Beschlussfassung:** Mitte August 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-428)

#### Modul 1

(PDF 319,2 kB)

#### Modul 2

(PDF 417,4 kB)

#### Modul 3

(PDF 677,4 kB)

#### Modul 4

(PDF 3,2 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,5 MB)

### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Lenvatinib (Lenvima®)

LENVIMA ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lenvatinib (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status) - Gemeinsame Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Lenvatinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat, ist:

- Sorafenib

Stand der Information: November 2018

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

### Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.05.2019 veröffentlicht:

#### **Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 781,8 kB)

### Stellungnahmeverfahren

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.06.2019
  - Mündliche Anhörung: 24.06.2019
- Bitte melden Sie sich bis zum 17.06.2019 **per E-Mail** an.

#### Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

(Word 155,5 kB)

#### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.06.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Lenvatinib - 2019-02-15-D-428*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 24.06.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 17.06.2019 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte August 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

#### Beschlüsse

##### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

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

[Verfahren vom 01.10.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)





## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24.06.2019 um 13:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Eisai GmbH	05.06.2019
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)	04.06.2019
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)	04.06.2019
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Sektion Schilddrüse	04.06.2019
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.06.2019
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	05.06.2019
Bayer Vital GmbH	05.06.2019

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Eisai GmbH						
Schwenke, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Hüber, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Mehlig, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Steinert, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)						
Luster, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)						
Lorenz, Fr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### **5.1 Stellungnahme der Eisai GmbH**

Datum	05. Juni 2019
Stellungnahme zu	Lenvatinib / Lenvima®
Stellungnahme von	Eisai GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eisai nimmt nachfolgend in den Teilen 1 und 2 Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren zu Lenvima<sup>®</sup> (Lenvatinib) im Anwendungsgebiet (AWG):</p> <p>„Lenvima<sup>®</sup> ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat“ (Eisai 2019).</p> <p><b>Teil 1</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>I) Das Wichtigste in Kürze</li><li>II) Einleitung zur Stellungnahme</li><li>III) Der Zusatznutzen für Lenvatinib ist belegt<ul style="list-style-type: none"><li>a. Lenvatinib hat einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</li><li>b. Der adjustierte indirekte Vergleich (ITC) ist geeignet zur Ableitung des Zusatznutzens</li><li>c. Es liegt eine beeindruckende Datenlage in einer seltenen Erkrankung (orphan disease) vor, die eine Beurteilung des Zusatznutzens anhand eines adjustierten ITC mit jeweils einer hochwertigen Studie pro Seite erlaubt</li><li>d. Lenvatinib zeigt signifikante und patientenrelevante Vorteile für den in der Indikation Radiojod-refraktäres differenziertes Schilddrüsenkarzinom (RR-DTC) sehr</li></ul></li></ul>	

<p>wichtigen Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>e. Der positive Trend im Gesamtüberleben (OS) stützt die beeindruckenden Ergebnisse zum PFS</li> <li>f. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Lenvatinib vs. Sorafenib ist trotz Verzerrung bewertbar, da die Verzerrungen sämtlich zuungunsten von Lenvatinib gelegen sind</li> </ul> <p>IV) Fazit</p> <p><b>Teil 2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</li> </ul>	
<p><b>Teil 1</b></p> <p><b>I) Das Wichtigste in Kürze</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Schilddrüsenkarzinom ist eine seltene Erkrankung mit der häufigsten Ausprägung als DTC.</li> <li>• Bis heute sind nur Lenvatinib und die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) Sorafenib als nachgewiesene effektive Therapieoptionen für die systemische Behandlung des RR-DTC zugelassen, wobei Lenvatinib aufgrund der deutlich höheren Wirksamkeit die von Experten bevorzugte Therapieoption ist.</li> <li>• Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde ein adjustierter ITC nach Bucher et al. zwischen Lenvatinib und Sorafenib durchgeführt, über den hinsichtlich der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte OS und PFS die Ableitung eines Zusatznutzens mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit möglich ist.</li> </ul>	

- Die Homogenität der demografischen und klinischen Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen der für den adjustierten ITC verwendeten pivotalen, randomisiert-kontrollierten Studien für Lenvatinib (SELECT) und Sorafenib (DECISION) ist gegeben. Durch die hohe Ähnlichkeit beider Studien bzgl. methodischer und medizinischer Aspekte wird eine kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedlichen Behandlungen sichergestellt.
- Im vorliegenden Fall ist ein auf jeweils einer Studie pro Seite basierender adjustierter ITC adäquat zur Ableitung des Zusatznutzens.
- Es wurden signifikante und patientenrelevante Vorteile für Lenvatinib beim Endpunkt PFS gezeigt, die bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden sollten.
- In der SELECT Studie wurde im Lenvatinib-Arm ein PFS von 18,7 Monaten erreicht (3,6 Monate im Placebo-Arm; Hazard Ratio (HR): 0,20 (95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) [0,14; 0,27])), also für diesen Endpunkt ein Wert mehr als die Hälfte der vor der Zulassung von Lenvatinib und Sorafenib üblicherweise vorliegenden Gesamtüberlebenszeit von ca. drei Jahren.
- Im adjustierten ITC ergab sich für Lenvatinib eine signifikante und klinisch relevante 66 %-ige Risikoreduktion für einen Progress gegenüber Sorafenib (HR: 0,34 (95 %-KI [0,22; 0,52])).
- Zu der Zeit der Durchführung der SELECT und der DECISION Studien war es zwingend notwendig, e
- in ethisch erforderliches Cross-over der Patienten aus dem jeweiligen Placebo-Arm in den Verum-Arm zu erlauben, was eine Verzerrung des OS zuungunsten der aktiven Substanz nach sich zog. In beiden Studien wurde einheitlich die gängige Methode des Rank-Preserving Structural Failure Time (RPSFT)-Modell verwendet, um für diese Verzerrung zu korrigieren.

- Es zeigte sich ein numerischer Vorteil beim OS für Lenvatinib gegenüber Sorafenib beim adjustierten ITC, der konsistent über alle Analysen hinweg beobachtet wurde und einen positiven Trend zugunsten von Lenvatinib aufwies, je reifer die Daten für die Vergleichsintervention wurden.
- Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Lenvatinib gegenüber Sorafenib lässt sich trotz vorliegender Verzerrung zuungunsten von Lenvatinib grundsätzlich bewerten; es zeigen sich keine relevanten Unterschiede.
- Damit stehen den ausführlich beschriebenen positiven Effekten im Bereich der Wirksamkeit keine negativen Ergebnisse zu Verträglichkeitsendpunkten gegenüber.
- In der Gesamtschau ergibt sich gegenüber der ZVT Sorafenib ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Lenvatinib im AWG.

## II) Einleitung zur Stellungnahme

### In Kürze:

- Das Schilddrüsenkarzinom ist eine seltene Erkrankung, deren häufigste Form das DTC ist.
- Bis heute sind nur Lenvatinib und die ZVT Sorafenib als nachgewiesene effektive Therapieoptionen für die systemische Behandlung des RR-DTC zugelassen.
- Lenvatinib ist die von Experten gegenüber der ZVT aufgrund der deutlich höheren Wirksamkeit bevorzugte Therapieoption.

Im von Eisai vorgelegten Dossier zur Nutzenbewertung erfolgte die

Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Ergebnisse eines adjustierten ITC (Bucher 1997) von Lenvatinib mit der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten ZVT Sorafenib. Für den adjustierten ITC wurden die Ergebnisse der randomisiert-kontrollierten, zulassungsrelevanten Phase-III-Studien SELECT (Lenvatinib versus Placebo) und DECISION (Sorafenib versus Placebo) herangezogen.

Das Schilddrüsenkarzinom ist eine seltene Erkrankung (orphan disease), an der rund 6.000 Menschen jährlich in Deutschland erkranken (siehe Modul 3 Lenvatinib im AWG DTC) und die einen Anteil von weniger als 2 % an allen Tumorerkrankungen in Deutschland hat (Orphanet 2018). Das DTC stellt die häufigste Form aller Schilddrüsenkarzinome dar (BremerKrebsregister 2014; HMSI 2014; Pritzkeleit 2017; TRM 2018; ZfKD 2017). Das dem AWG von Lenvatinib entsprechende RR-DTC betrifft in Deutschland insgesamt in etwa 850 bis 870 Patienten.

Der erste Therapieschritt bei der Behandlung eines resezierbaren DTC ist die operative Entfernung des betroffenen Schilddrüsengewebes mit anschließender Radiojodtherapie (radioactive iodine therapy, RAI) (Mitchell 2016). Das Ansprechen auf die RAI stellt den wichtigsten prädiktiven Faktor für die Überlebenswahrscheinlichkeit dar. Die verbleibende Lebenszeit für Patienten mit progressivem RR-DTC beträgt ca. drei Jahre (Pfister 2008). Bis zur Zulassung von Lenvatinib (28. Mai 2015) und Sorafenib (23. Mai 2014) durch die Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA) gab es für diese Erkrankung keine effektive systemische Therapie (Cobin 2001; DGAV 2012; Dietlein 2015; Mitchell 2016; Pacini 2012; Perros 2014). Bis heute sind keine weiteren zugelassenen Therapieoptionen hinzugekommen.

Seit der Zulassung ist Lenvatinib unverzichtbar in der Behandlung des RR-DTC. Aktuelle internationale und nationale Veröffentlichungen und Leitlinien geben eine klare Empfehlung für Lenvatinib als Erstlinientherapie bei der Behandlung von Patienten im AWG (Haugen 2016; Kreissl 2018; NCCN 2018; Siano 2017). Das National



Comprehensive Cancer Network (NCCN) präferiert in seinen Leitlinien Lenvatinib gegenüber Sorafenib und begründet dies mit einer Responderrate von 65 % bei Lenvatinib im Vergleich zu 12 % bei Sorafenib in den jeweils Placebo-kontrollierten Studien (NCCN 2018). Auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) schätzt Lenvatinib als deutlich wirksamer als Sorafenib ein (DGHO 2015). Zudem hat das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) der EMA im Rahmen der Zulassung die Orphan Drug Designations für Lenvima im DTC und damit den signifikanten Nutzen für Patienten bestätigt. Dies erfolgte trotz der Tatsache, dass Sorafenib zu diesem Zeitpunkt bereits zugelassen war und den Patienten eine wirksame Therapie zur Verfügung stand. Konkret schreibt das COMP: „Therefore, although other methods for the treatment of this condition have been authorised in the EU, the COMP concluded that Lenvima is of significant benefit to patients affected by follicular and papillary thyroid cancer.“ (EMA 2015).

Lenvatinib ist somit ohne Frage eine etablierte, anerkannte und gegenüber der ZVT Sorafenib von Experten bevorzugte Therapieoption in der seltenen und schwerwiegenden Erkrankung des RR-DTC, für das mit Ausnahme von Lenvatinib und Sorafenib keine zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen.

### **III) Der Zusatznutzen für Lenvatinib ist belegt**

#### **a. Lenvatinib hat einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten von Lenvatinib gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT Sorafenib ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

### In Kürze:

- Im Rahmen eines adjustierten ITC nach Bucher et al. ist hinsichtlich der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte OS und PFS die Ableitung des Zusatznutzens mit hoher Ergebnissicherheit möglich.
- Für den Endpunkt PFS, über dessen Patientenrelevanz unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA bestehen, zeigt sich im adjustierten ITC ein deutlicher, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Lenvatinib gegenüber Sorafenib mit einer HR von 0,34 (95 %-KI [0,22; 0,52]).
- Die Vorteile im Aufhalten der Progression spiegeln sich dabei klar in den numerischen Vorteilen für Lenvatinib im Gesamtüberleben wider; Ergebnisse zur Verträglichkeit ergaben keine Unterschiede zwischen Lenvatinib und Sorafenib.

Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf der Betrachtung des Zusatznutzens von Lenvatinib gegenüber Sorafenib im Rahmen eines adjustierten ITC nach Bucher et al. hinsichtlich der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte OS und PFS sowie hinsichtlich der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit. Dabei beruht die Ableitung des Zusatznutzens mit hoher Ergebnissicherheit im Wesentlichen auf den Ergebnissen zu Mortalität und Morbidität. Eine vergleichende Bewertung der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit ist ebenfalls möglich. Im adjustierten ITC ergaben die nicht-zeitadjustierten Ergebnisse der Kategorien Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE), Unerwünschte Ereignisse (UE), die zum Therapieabbruch führten, und UE nach den Allgemeinen Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) Grad  $\geq 3$  zumindest keinen Unterschied zuungunsten von Lenvatinib, wobei eine Überlegenheit von Lenvatinib bei Vorliegen zeitadjustierter Analysen

Für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Lenvatinib und Sorafenib liegen keine geeigneten Daten aus den Studien DECISION und SELECT vor. Der indirekte Vergleich kann daher nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen werden.

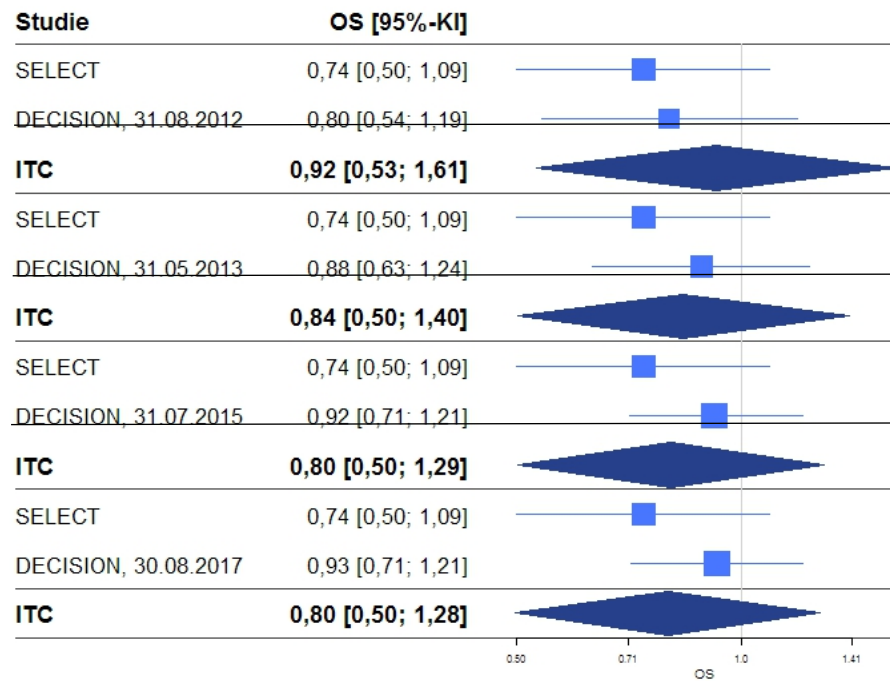
In der Kategorie Mortalität weisen die vorliegenden Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben eine so große Unsicherheit auf, dass keine validen Aussagen zum Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib abgeleitet werden können. Da in beiden Studien ein hoher Anteil von Patienten aus dem Placeboarm nach einer Krankheitsprogression in den Interventionsarm wechselte (SELECT: 88 % zum herangezogenen Datenschnitt vom 15.06.2014; DECISION: 77 % zum herangezogenen, finalen Datenschnitt vom 30.08.2017), wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für beide Studien als hoch bewertet.

Um diese Verzerrung aufgrund der hohen Anteile von Patienten mit Behandlungswechsel zu umgehen, wurden die Ergebnisse vom pharmazeutischen Unternehmer mittels Rank Preserving Structural Failure Time Modellen (RPSFTM) adjustiert. Dabei ist nur für die Studie SELECT bekannt, dass eine solche Adjustierung vorab im Studienprotokoll geplant war. Da das RPSFTM auf restriktiven Modellannahmen beruht, ist für die resultierenden Ergebnisse nur von einer geringen Ergebnissicherheit auszugehen. Hinsichtlich einer Adjustierungsmethode für ein Crossover bleibt festzustellen, dass derzeit keine statistische Methodik mit ausreichender Ergebnissicherheit existiert. Somit sind auch die adjustierten Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund der inhärenten starken Unsicherheiten bei Vorliegen von Behandlungswechsel als potenziell hoch verzerrt anzusehen.

In den Kategorien Morbidität sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen nur für die Studie DECISION Daten vor. Somit sind in diesen Kategorien keine Daten für einen indirekten Vergleich

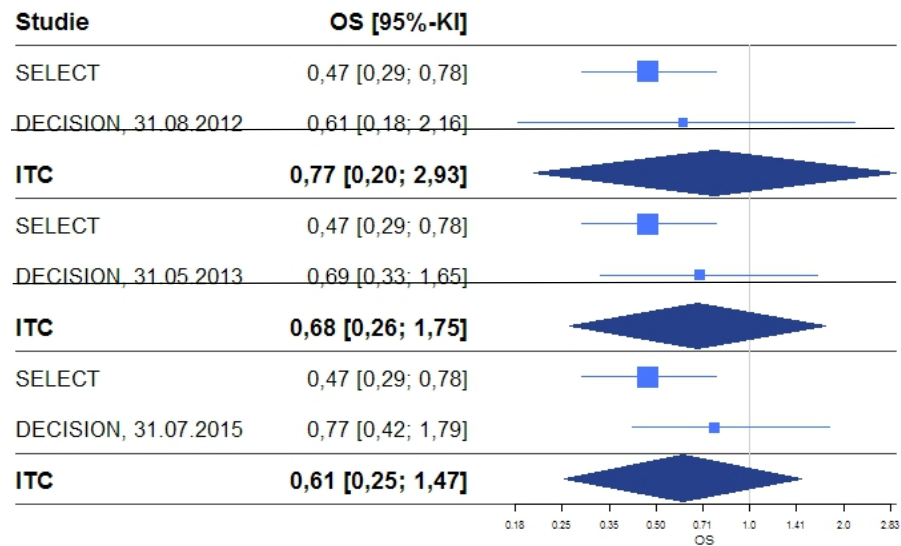
<p>möglich wäre.</p> <p>Insgesamt ergibt sich im Themenkomplex Mortalität / Morbidität mit den Endpunkten OS und PFS ein teils numerischer, teils signifikanter Vorteil für Lenvatinib gegenüber Sorafenib. Die sehr deutlichen Vorteile im Aufhalten der Progression spiegeln sich dabei klar in den numerischen Vorteilen im OS wider, wobei hier wegen der erhöhten Unsicherheit und Variabilität der Analysen durch das Cross-over nicht die Signifikanz erreicht wird, aber mit HR von 0,77 bis 0,61 vom frühen zum späten Datenschnitt der DECISION Studie eine klare Tendenz für eine Überlegenheit aufgezeigt wird (siehe Abbildungen 1 und 2). Für den patientenrelevanten Endpunkt PFS zeigt sich im adjustierten ITC ein deutlicher, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Lenvatinib gegenüber Sorafenib mit einer HR von 0,34 (95 %-KI [0,22; 0,52], siehe Abbildung 3). Da hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunkts PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA bestehen, ergibt sich unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse somit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für den Endpunktkomplex Mortalität / Morbidität. In den Analysen der Verträglichkeitsendpunkte zeigten sich keine relevanten Unterschiede im Vergleich von Lenvatinib mit Sorafenib.</p>	<p>verfügbar.</p> <p>Für die Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich keine zeitadjustierten Analysen vorgelegt, sondern Auswertungen, die auf dem Anteil von Patienten mit Ereignis basieren. Da in beiden Studien ein deutlicher Unterschied in der medianen Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen vorlag (SELECT: 13,8 vs. 3,9 Monate; DECISION: 10,6 vs. 6,5 Monate), können diese Auswertungen aufgrund der nicht ausreichenden Ergebnissicherheit nicht für die Ableitung valider Aussagen zum Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib herangezogen werden.</p>
---	--

**Gesamtüberleben, nicht-adjustiert für Cross-over**



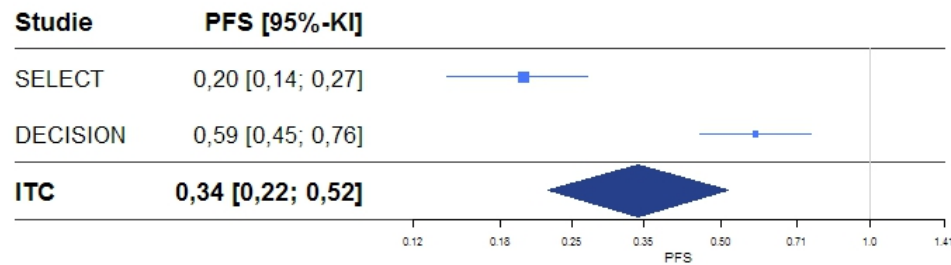
**Abbildung 1:** Forest Plot der Ergebnisse des adjustierten ITC zum Endpunkt OS – Analysen ohne Adjustierung für das Cross-over

### Gesamtüberleben, adjustiert für Cross-over



**Abbildung 2:** Forest Plot der Ergebnisse des adjustierten ITC zum Endpunkt OS – Analysen mit Adjustierung für das Cross-over

### Progressionsfreies Überleben



**Abbildung 3:** Forest Plot der Ergebnisse des adjustierten ITC zum Endpunkt PFS

#### b. Der adjustierte ITC ist geeignet zur Ableitung des Zusatznutzens

##### In Kürze:

- Die Homogenität der demografischen und klinischen Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen der für den adjustierten ITC nach Bucher et al. verwendeten pivotalen, randomisiert-kontrollierten Studien für Lenvatinib (SELECT) und Sorafenib (DECISION) ist gegeben.
- Die Ähnlichkeit beider Studien bzgl. methodischer und medizinischer Aspekte ist hoch.
- Damit wird eine kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedlichen Behandlungen sichergestellt.

Die Studien SELECT und DECISION sind insbesondere hinsichtlich ihres Designs und der demografischen sowie klinischen Charakteristika der Patienten hinreichend vergleichbar.

Der Anteil an Patienten mit Folgetherapie weicht jedoch zwischen den beiden Studien ab. So wurden in der Studie DECISION zum primären Datenschnitt 27 % und zum finalen Datenschnitt 42 % der Patienten des Interventionsarms auch nach Krankheitsprogression weiterhin mit Sorafenib behandelt. In der Studie SELECT war eine Weiterbehandlung mit Lenvatinib im Interventionsarm nach Progression zwar nicht vorgesehen, andererseits waren die Folgetherapien nicht eingeschränkt. Nach Ende der Studienmedikation erhielten nur wenige Patienten eine Folgetherapie (zum primären Datenschnitt im Lenvatinib-

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Lenvatinib wurde ein adjustierter ITC der SELECT Studie und der DECISION Studie nach dem Verfahren von Bucher et al. durchgeführt (Bucher 1997). Dabei erfüllen die Studien SELECT und DECISION die für das Verfahren von Bucher beschriebenen Voraussetzungen für einen adjustierten ITC:

- Ähnlichkeit der Studien zu Lenvatinib und der ZVT bezüglich methodischer Aspekte.
- Ähnlichkeit der Studien zu Lenvatinib und der ZVT bezüglich medizinischer Aspekte.

Als Brückenkomparator wurde Placebo gewählt, da sowohl die SELECT Studie als auch die DECISION Studie Placebo-kontrolliert sind. Beide Studien entsprechen nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib.

Sowohl SELECT als auch DECISION sind randomisiert-kontrolliert und doppelblind, mit parallelen Behandlungsarmen. Um die Vergleichbarkeit der beiden Studien zu gewährleisten, wurden beim adjustierten ITC nur die Patienten der SELECT Studie betrachtet, die zuvor noch keine VEGF / VEGFR-zielgerichtete Therapie erhalten hatten. Diese Teilpopulation der SELECT Studie und die Population der DECISION Studie sind hinsichtlich demografischer und klinischer Charakteristika ausreichend ähnlich. Beide Studien wurden in vergleichbaren Regionen und zur gleichen Zeit durchgeführt, sodass auch bzgl. der Basistherapie und der verfügbaren Therapieoptionen eine ausreichende Ähnlichkeit vorliegt. Ein wichtiger Punkt für die Bewertbarkeit des Endpunkts OS ist die in beiden Studien gegebene Option, dass Patienten des Placebo-Arms nach einem Krankheitsprogress zu einer Behandlung mit Lenvatinib bzw. Sorafenib wechseln konnten. Auch der Anteil der Patienten, die gewechselt sind, ist in den Studien mit 115 von 131 (88 %, finaler Datenschnitt) in der Gesamtpopulation und 84 von 104 Patienten (81 %, finaler Datenschnitt) in der für den adjustierten ITC relevanten Teilpopulation in der SELECT bzw. 77 % in der DECISION

Arm 16 % und im Placebo-Arm 12 % (ohne Lenvatinib)). Jedoch wird die Ähnlichkeit der Studien aufgrund dieses unterschiedlichen Anteils nicht grundsätzlich infrage gestellt.

Im Unterschied zur Studie DECISION konnten in die Studie SELECT auch Patienten eingeschlossen werden, die bereits eine gegen VEGF/VEGFR-zielgerichtete Therapie erhalten hatten. Dies war für 25,3 % der Patienten im Lenvatinib-Arm und 20,6 % der Patienten im Placeboarm der Fall. Um die Ähnlichkeit der Studienpopulation zu verbessern, wurden diese Patienten vom pharmazeutischen Unternehmer nicht für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

<p>vergleichbar.</p> <p>Bedingt durch die sehr homogene Verteilung der demografischen und klinischen Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen der beiden für den adjustierten ITC herangezogenen Studien wird eine kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedlichen Behandlungen sichergestellt. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) teilt in seinem Bericht die grundsätzliche Position, dass die Studien hinreichend ähnlich waren, um einen validen adjustierten ITC durchführen zu können.</p> <p><b>c. Es liegt eine beeindruckende Datenlage in einer seltenen Erkrankung (orphan disease) vor, die eine Beurteilung des Zusatznutzens anhand eines adjustierten ITC mit jeweils einer hochwertigen Studie pro Seite erlaubt</b></p> <p><u>In Kürze:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Im vorliegenden Fall ist ein auf jeweils einer Studie pro Seite basierender adjustierter ITC adäquat zur Ableitung des Zusatznutzens.</li><li>• Der als „Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“ abgeleitete Zusatznutzen berücksichtigt zum einen die generelle Unsicherheit in der Bewertung, die dem adjustierten ITC zu eigen ist, und zum anderen die hohe Ergebnissicherheit in den beiden relevanten Endpunkten – OS und PFS – die für den adjustierten ITC zur Verfügung stehen.</li></ul> <p>Durch die SELECT und die DECISION Studien liegen zwei hochwertige randomisiert-kontrollierte Studien im AWG vor, in die insgesamt über 800 Patienten aufgenommen und ausgewertet wurden.</p>	
---	--



Ein adjustierter ITC auf Basis von je einer Studie pro Seite ist bei der vorliegenden hohen qualitativen Ergebnissicherheit adäquat und ausreichend, um eine Bewertung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vorzunehmen. Dies geht nach Ansicht von Eisai aus der Darstellung der Anforderungen an einen adjustierten ITC aus der Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel, § 5 (5)) und der Formatvorlage des G-BA sowie aus dem Methodenpapier 5 des IQWiG hervor. In den genannten Dokumenten wird dabei insbesondere darauf verwiesen, dass es erforderlich sein kann, indirekte Vergleiche einzubeziehen und daraus Aussagen für die Nutzenbewertung unter Berücksichtigung einer geringeren Ergebnissicherheit abzuleiten (G-BA 2013, 2018; IQWiG 2017). Dies ist im vorliegenden Dossier auch entsprechend umgesetzt worden, indem der abgeleitete Zusatznutzen als Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen betrachtet wurde. Diese Einschätzung berücksichtigt zum einen die generelle Unsicherheit in der Bewertung, die dem adjustierten ITC zu eigen ist, zum anderen aber auch die hohe qualitative Ergebnissicherheit in den beiden relevanten Endpunkten OS und PFS, die neben den Sicherheitsendpunkten für den adjustierten ITC zur Verfügung stehen.

Das PFS ist dabei ein unverzerrter Endpunkt, der einen objektiven Vergleich der beiden Therapieoptionen gewährleistet. Außerdem ist das PFS als primärer Endpunkt beider Studien ausreichend gepowert, um einen entsprechenden Vergleich auf wissenschaftlich hochwertiger Basis zuzulassen und sollte daher auch beim Vergleich von Lenvatinib und Sorafenib entsprechend berücksichtigt werden. Der Endpunkt OS ist durch das Cross-over der Placebo-Patienten, das in beiden Studien zu ähnlichen Zeitpunkten und in einem vergleichbaren Ausmaß stattgefunden hat, grundsätzlich verzerrt. Es ist dabei jedoch zu berücksichtigen, dass die Richtung der Verzerrung – die unstrittig in beiden Studien zuungunsten der jeweiligen aktiven Substanz gelegen ist – bekannt ist und somit in die Bewertung einfließen kann. Eine Beurteilung der vergleichenden Evidenz ist somit zweifellos möglich.

Daher ist die Einschätzung des IQWiG, dass ein auf jeweils einer Studie

basierender adjustierter ITC für die Endpunkte OS und PFS nicht ausreichend zur Ableitung des Zusatznutzens ist, nicht zutreffend. Die Ergebnissicherheit der Endpunkte OS und PFS ist hoch, sodass valide Aussagen zum Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber der ZVT abgeleitet werden können.

**d. Lenvatinib zeigt signifikante und patientenrelevante Vorteile für den in der Indikation RR-DTC sehr wichtigen Endpunkt PFS**

In Kürze:

- In der vor der Zulassung von Lenvatinib (2015) und Sorafenib (2014) publizierten Literatur wurde die verbleibende Lebenszeit für Patienten mit progressivem RR-DTC mit ca. drei Jahren angegeben (Pfister 2008).
- In der SELECT Studie wurde im Lenvatinib-Arm ein PFS von 18,7 Monaten erreicht (3,6 Monate im Placebo-Arm; HR: 0,20 (95 %-KI [0,14; 0,27])), also ein PFS von mehr als der Hälfte der vormals vorliegenden Gesamtüberlebenszeit – **es ist schwer vorstellbar, dass dies nicht patientenrelevant sein soll.**
- Im ITC ergab sich ein signifikanter und patientenrelevanter Vorteil von Lenvatinib im PFS, belegt durch eine 66 %-ige Risikoreduktion für einen Progress gegenüber Sorafenib (HR: 0,34 (95 %-KI [0,22; 0,52])), der bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden sollte.

Das PFS ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Diese Einschätzung wird von Vertretern des G-BA geteilt. So bestehen unterschiedliche Auffassungen hinsichtlich der Patientenrelevanz des PFS innerhalb des G-BA (G-BA 2019). Wie bereits einleitend erwähnt, beträgt die Gesamtlebenserwartung bei Patienten mit einem fortgeschrittenen RR-DTC in etwa drei Jahre (Pfister 2008). In der SELECT Studie wurde im

Lenvatinib-Arm ein PFS von 18,7 Monaten erreicht (3,6 Monate im Placebo-Arm; HR: 0,20 (95 %-KI [0,14; 0,27])) und somit der Progress gegenüber Placebo um 15,1 Monate verzögert. Ein solcher Vorteil im PFS mit einer solch geringen HR wird nach Einschätzung der DGHO in nur sehr wenigen onkologischen Studien erreicht (DGHO 2015; G-BA 2015).

Es ist schwer vorstellbar, dass ein PFS von mehr als der Hälfte der vormals vorliegenden Gesamtüberlebenszeit nicht patientenrelevant sein soll. Dabei ist insbesondere zu berücksichtigen, dass ein Progress für den Patienten nicht nur unmittelbar mit einer Verschlechterung der Tumor-assoziierten Symptomatik seiner Erkrankung bzw. dem Auftreten neuer Symptome einhergeht, sondern es auch zu einer starken psychischen Belastung kommt, wie z. B. der sog. Progredienzangst (Berg 2011; Herschbach 2014; Hesse 2016). Auch im adjustierten ITC von Lenvatinib und Sorafenib ergab sich ein deutlicher, signifikanter und patientenrelevanter Vorteil von Lenvatinib, belegt durch eine 66 %-ige Risikoreduktion für einen Progress gegenüber Sorafenib (HR: 0,34 (95 %-KI [0,22; 0,52])).

Die Patientenrelevanz des PFS wird im vorliegenden AWG durch die aggressive Tumorbilogie des RR-DTC und die hohe Tumorlast der betroffenen Patienten besonders deutlich. So lagen in der SELECT Studie zu Beginn der Studie bei 99 % der Patienten Metastasen vor. In der DECISION Studie wiesen ebenfalls fast alle Patienten Metastasen auf (Brose 2014). Die aggressive Tumorbilogie von Patienten, die unter einem progredienten metastasierten RR-DTC leiden, zeigt sich nachhaltig im medianen PFS von 3,6 Monaten in der Placebo-Gruppe der SELECT Studie.

Wie bereits in der Einleitung zu dieser Stellungnahme ausgeführt, gab es bis zur Zulassung von Lenvatinib und Sorafenib keine effektiven systemischen Therapieoptionen in der Indikation RR-DTC. Somit konnten für beide Wirkstoffe keine aktiv-kontrollierten Studien durchgeführt werden, womit ein Vergleich gegen Placebo die einzige Option darstellte. Damit wurde einerseits der mögliche Wechsel der Placebo-Patienten in den Verum-Arm ethisch notwendig und

andererseits konsequenterweise PFS als primärer Endpunkt definiert, da bei einem solchen Cross-over Design das OS zuungunsten des aktiven Behandlungsarms verzerrt ist. Für den Endpunkt PFS ist hingegen der mögliche Wechsel der Patienten der Placebo-Gruppe zum Verum irrelevant, da der Wechsel erst nach einem Progress erlaubt war. Damit sind beide Komponenten des PFS, der Progress und der Tod, unverzerrt schätzbar. Somit kommt dem PFS in einem solchen Studiendesign eine besondere Bedeutung zu. Auch die EMA hat bei den Zulassungen für Lenvatinib und Sorafenib den Endpunkt PFS als zulassungsrelevant und maßgeblich eingeschätzt und die Zulassungen auf Basis der PFS-Ergebnisse erteilt.

Unter Berücksichtigung der besonderen Bedeutung des PFS in der Indikation RR-DTC, der Herausforderungen für das Studiendesign und der gezeigten deutlichen, signifikanten und klinisch relevanten Vorteile von Lenvatinib gegenüber Sorafenib sollte das PFS bei der Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

**e. Der positive Trend im OS stützt die beeindruckenden Ergebnisse zum PFS**

In Kürze:

- Zu der Zeit der Durchführung der SELECT und der DECISION Studien war es ethisch zwingend notwendig, ein ethisch erforderliches Cross-over der Patienten aus dem jeweiligen Placebo-Arm in den Verum-Arm zu erlauben, was eine Verzerrung des OS zuungunsten der aktiven Substanz nach sich zog.
- In der Analyse des OS wurde in beiden Studien einheitlich die gängige Methode des RPSFT-Modell verwendet, um für den Wechsel zwischen den Behandlungsarmen zu korrigieren.
- Es zeigte sich ein numerischer Vorteil für Lenvatinib gegenüber

Sorafenib beim adjustierten ITC, der konsistent über alle Analysen hinweg beobachtet wurde und einen Trend zugunsten reiferer Daten aufwies.

Die Verlängerung des OS und des PFS als Gesamtkomplex stellt in der Indikation RR-DTC ein herausragendes Therapieziel dar. Beim adjustierten ITC zeigte sich ein numerischer Vorteil für Lenvatinib beim OS gegenüber Sorafenib, der konsistent über alle Analysen hinweg beobachtet wurde und einen positiven Trend zugunsten von Lenvatinib aufwies, je reifer die Daten der Vergleichsintervention wurden.

Wie bereits unter d. ausgeführt, lagen keine wirksamen Substanzen vor, gegen die die Verum-Arme verglichen werden konnten, als die Studien SELECT und DECISION durchgeführt wurden. Daher wurde in beiden Studien Placebo als Kontrollbehandlung verwendet. In dieser Situation war es ethisch zwingend erforderlich, in Abwesenheit von nachgewiesenen wirksamen Therapiealternativen, einen Wechsel der Patienten in den Verum-Arm zu erlauben. Dies zieht eine Verzerrung des OS zuungunsten der aktiven Substanz nach sich. So wechselten in der SELECT Studie 115 von 131 Patienten (88 %, finaler Datenschnitt) in der Gesamtpopulation und 84 von 104 Patienten (81 %, finaler Datenschnitt) in der für den adjustierten ITC relevanten Teilpopulation. Das ist mit dem Anteil der Patienten, die in der DECISION Studie wechselten (77 %), vergleichbar.

Die hier vorliegende Notwendigkeit eines Cross-overs findet sich auch in der Position der DGHO wieder: „[...] So können Studiendesigns, die in der palliativen Situation ein patientenfreundliches Cross-over oder auch sequenzielle Nachtherapien erlauben, den tatsächlich bestehenden Nutzen einer Behandlung statistisch verwischen und damit die Nutzenbewertung erschweren. „Es besteht die Gefahr, dass die Hersteller von Arzneimitteln solche Studiendesigns seltener einsetzen, was nicht im Interesse unserer Patienten sein kann“ so Gerhard Ehninger.“ (DGHO 2012).

Eine übliche und statistisch adäquate Möglichkeit dieser Unsicherheit

zu begegnen, ist eine Adjustierung für das Cross-over bei der Auswertung der Daten. Dies wurde in beiden Studien a priori vorgesehen und umgesetzt. In beiden Studien wurde einheitlich die gängige Methode des RPSFT-Modell verwendet, um für den Wechsel zwischen den Behandlungsarmen zu korrigieren. Da der Wechsel der Placebo-Patienten in beiden Studien zu einem ähnlichen Zeitpunkt, nämlich nach Progression erfolgte, der Anteil der Placebo-Patienten vergleichbar war und auch die Korrekturmethode mittels RPSFT-Modell gleich ist, sind die OS-Ergebnisse dieser für den Wechsel adjustierten Analysen im ITC verwendbar. Die Unsicherheit verursachenden Aspekte sind in beiden Studien hinreichend ähnlich und heben sich auf, sodass Eisai davon ausgeht, dass der relative Behandlungseffekt von Lenvatinib gegenüber Sorafenib interpretierbar ist. Hierbei können die relativen Effekte als Abschätzung des Behandlungseffekts herangezogen werden, im Fall des OS die HR. Dieses birgt zwar in beiden Studien wegen der Adjustierung eine Unsicherheit, welche allerdings durch die Betrachtung des relativen Effekts aufgehoben wird und somit eine Abschätzung des Behandlungseffekts von Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib erlaubt.

In dem Vergleich der für das Cross-over adjustierten OS-Daten zeigt sich für die HR ein Trend zugunsten von Lenvatinib gegenüber Sorafenib. Dabei weist der adjustierte ITC gegenüber dem ersten DECISION Datenschnitt vom 31. August 2012 eine HR von 0,77 (95 %-KI [0,20; 2,93]) auf, der adjustierte ITC gegenüber dem dritten DECISION Datenschnitt vom 31. Juli 2015 eine HR von 0,61 (95 %-KI [0,25; 1,47]).

In Bezug auf die nicht für das Cross-over adjustierte Analyse zeigt sich ebenfalls im adjustierten ITC ein numerischer und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Lenvatinib. Für die HR ergibt sich ein Wert zwischen 0,92 (95 %-KI [0,53; 1,61]) für den Vergleich mit dem DECISION Datenschnitt vom 31. August 2012 und 0,80 (95 %-KI [0,50; 1,28]) für DECISION Datenschnitt vom 30. August 2017. Damit ergibt sich beim OS ein numerischer Vorteil für Lenvatinib gegenüber Sorafenib, der konsistent über alle Analysen hinweg beobachtet wurde

und einen positiven Trend zugunsten von Lenvatinib aufwies, je reifer die Daten für Sorafenib wurden.

**f. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Lenvatinib vs. Sorafenib ist trotz Verzerrung bewertbar, da die Verzerrungen sämtlich zuungunsten von Lenvatinib gelegen sind**

In Kürze:

- Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Lenvatinib gegenüber Sorafenib lässt sich trotz vorliegender Verzerrung zuungunsten von Lenvatinib grundsätzlich bewerten; es zeigen sich keine relevanten Unterschiede.
- Damit stehen den ausführlich beschriebenen positiven Effekten im Bereich der Wirksamkeit keine negativen Ergebnisse zu Verträglichkeitsendpunkten gegenüber.

Das sich aus den im Dossier dargestellten vergleichenden Analysen ergebende Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Lenvatinib gegenüber Sorafenib ist trotz der Unsicherheiten, die sich aus dem Fehlen zeitadjustierter Analysen ergeben, grundsätzlich bewertbar und sollte daher bei der Bestimmung des Zusatznutzens von Lenvatinib gegenüber Sorafenib entsprechend berücksichtigt werden. Hinsichtlich der Verträglichkeit lässt sich kein signifikanter und bewertungsrelevanter Unterschied zwischen Lenvatinib und Sorafenib nachweisen. Damit stehen den positiven Effekten in Bereich der Wirksamkeit keine negativen Ergebnisse aus dem Bereich Verträglichkeit gegenüber. Die grundsätzliche Bewertbarkeit des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils basiert dabei auf dem Umstand, dass die Verzerrung, die durch die unterschiedlichen

Beobachtungszeiten auftritt, eine eindeutige Ausrichtung hat.

Für den Vergleich mit Sorafenib stehen keine zeitadjustierten Daten zur Verfügung. In Zulassungsstudien erfolgt die Erfassung und Darstellung der Verträglichkeitsendpunkte deskriptiv, da diese üblicherweise weder das primäre Untersuchungsziel der Studie sind, noch die Studie für eine erschöpfende Analyse der einzelnen UE Kategorien gepowert ist. Da unter Sorafenib ein medianes PFS von 10,6 Monaten beobachtet wurde, während bei Lenvatinib das mediane PFS 18,7 Monate betrug, ist hier von einer erheblich längeren Beobachtungszeit unter Lenvatinib auszugehen. Die unterschiedlichen Gesamtbeobachtungszeiten zwischen Sorafenib in der DECISION Studie und Lenvatinib in der SELECT Studie stellen eine Limitation bei der Interpretation der Verträglichkeitsendpunkte dar. Durch die unterschiedlichen Gesamtbeobachtungszeiten in den beiden Behandlungsgruppen sind die Inzidenzraten und damit das auf diesen Raten basierende Effektmaß RR verzerrt.

Die Verzerrung liegt hierbei zuungunsten von Lenvatinib und somit ist eindeutig eine Aussage zum relativen Effekt auf Basis des verzerrten inzidenzbasierten Schätzer RR als untere Abschätzung möglich.

Basierend auf diesen Analysen zu den vergleichend bewertbaren Endpunkten SUE, UE mit CTCAE Grad  $\geq 3$  und Studienabbruch kann zumindest kein Unterschied zuungunsten von Lenvatinib festgestellt werden. Auf Grund der Ausrichtung der Verzerrung wäre eine Überlegenheit von Lenvatinib grundsätzlich möglich, kann aber auf Basis der vorliegenden Daten nicht final abgeklärt werden. Für die Ableitung des Zusatznutzens bleibt daher festzustellen, dass hinsichtlich der Verträglichkeitsendpunkte keine Unterschiede im Vergleich von Lenvatinib mit Sorafenib bestehen.

#### **IV) Fazit**



Für Lenvatinib gegenüber der ZVT Sorafenib ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Lenvatinib und Sorafenib ist insgesamt vergleichbar, vorhersehbar und beherrschbar. Es wurden signifikante Vorteile von Lenvatinib beim PFS im Zusammenhang mit dem konsistenten positiven Trend zur Verlängerung des OS für diese unmittelbar patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte aufgezeigt. Lenvatinib führt gegenüber der ZVT Sorafenib zu bedeutsamen Verbesserungen des therapielevanten Nutzens für diese seltene, sehr schwere Tumorerkrankung, für die ein dringender Therapiebedarf bei gleichzeitig sehr stark beschränkter Anzahl an Therapieoptionen besteht.

**In der Gesamtschau ergibt sich gegenüber der ZVT Sorafenib somit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Lenvatinib als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.**

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 48 - 52	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Im Kapitel 3 des IQWiG Berichtes Nr. 769 „Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie“ werden die Angaben von Eisai zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation als in der Größenordnung plausibel, allerdings mit Unsicherheit behaftet beschrieben. Darüber hinaus wird vom IQWiG festgestellt, dass die von Eisai angegebenen Jahrestherapiekosten für Lenvatinib in der Größenordnung plausibel sind, ebenso seien die Jahrestherapiekosten der ZVT Sorafenib plausibel.</p> <p><b>Stellungnahme:</b></p> <p>Das IQWiG bewertet die von Eisai vorgenommene Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation als nachvollziehbar und in der Größenordnung plausibel, „allerdings mit Unsicherheit behaftet“, was danach zwar erläutert, jedoch nicht konkretisiert wird.</p> <p>Die Angaben von Eisai in Modul 3 A, Abschnitt 3.3 zu den Kosten der Therapie für die GKV werden sämtlich als nachvollziehbar und plausibel bzw. korrekt entsprechend dem angegebenen Stand der Lauer-Taxe bewertet.</p> <p>Die Angaben von Eisai zu der Anzahl der Patientinnen und</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten in der GKV Zielpopulation werden vom IQWiG unter 4.3, Tabelle 17 übernommen, ebenso wie unter 4.4, Tabelle 18 die Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Euro für Lenvatinib und Sorafenib.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Keine.</p> <p>Eisai bittet den G-BA, die von Eisai ermittelten und vom IQWiG als nachvollziehbar und plausibel bestätigten Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sowie zu den Jahrestherapiekosten in Euro für Lenvatinib und Sorafenib in seiner Beschlussfassung zu übernehmen.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Berg P., Book K., Dinkel A. et al. 2011. *Progredienzangst bei chronischen Erkrankungen*. Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie 61 (1), S. 32–37.
2. Brose M. S., Nutting C. M., Jarzab B. et al. 2014. *Sorafenib in locally advanced or metastatic, radioactive iodine-refractory, differentiated thyroid cancer: a randomized, double-blind, phase 3 trial*. The Lancet 384 (9940), S. 319–328.
3. Bucher H. C., Guyatt G. H., Griffith L. E. et al. 1997. *The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials*. Journal of Clinical Epidemiology 50 (6), S. 683–691.
4. Cobin R. H., Gharib H., Bergman D. A. et al. 2001. *AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma*. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. Endocrine Practice 7 (3), S. 202–220.
5. Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) 2012. *Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen: Version vom 09. November 2012*. AWMF-Register Nr. 088/002. Verfügbar unter: [https://www.dgav.de/fileadmin/media/texte\\_pdf/caek/Leitlinie\\_Maligne\\_Schilddruesenerkrankungen\\_Operative\\_Therapie\\_2012-11.pdf](https://www.dgav.de/fileadmin/media/texte_pdf/caek/Leitlinie_Maligne_Schilddruesenerkrankungen_Operative_Therapie_2012-11.pdf), abgerufen am: 04.06.2019.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) 2012. *Hämatologie und Onkologie: Mitglieder-Rundschreiben der DGHO. 2/2012*. Verfügbar unter: [https://www.dgho.de/publikationen/rundschreiben/oeffentliche-kurzfassung/rundschreiben-aus-2012/Rs%202-2012\\_black.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/rundschreiben/oeffentliche-kurzfassung/rundschreiben-aus-2012/Rs%202-2012_black.pdf), abgerufen am: 29.05.2019.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) 2015. *Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V Lenvatinib: Vorgangsnummer 2015-07-01-D-164*. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/lenvatinib/lenvatinib-dgho-stellungnahme-20151022.pdf>, abgerufen am: 04.06.2019.
8. Dietlein M., Eschner W., Grünwald F. et al. 2015. *Radioiodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 4): DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie)*. Stand: 10/2015 – AWMF-Registernummer: 031-002. Verfügbar unter: [https://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/docs/031-002I\\_S1\\_Radioiodtherapie\\_differenziertes\\_Schilddruesenkarziom\\_2015-10.pdf](https://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/docs/031-002I_S1_Radioiodtherapie_differenziertes_Schilddruesenkarziom_2015-10.pdf), abgerufen am: 04.06.2019.
9. Eisai Europe Ltd (Eisai) 2019. *Fachinformation Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln; Wirkstoff: Lenvatinib: Stand Februar 2019*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022191>, abgerufen am: 29.05.2019.
10. European Medicines Agency (EMA) 2015. *Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation: Lenvima (lenvatinib) for the treatment of follicular and papillary thyroid cancers*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-lenvima-lenvatinib\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-lenvima-lenvatinib_en.pdf), abgerufen am: 01.06.2019.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013. *Formulare und Vorgaben zum Download – Anlagen zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung: Anlage II.6: Modul 4 – Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung->

35a/informationen-fuer-unternehmen/formulare-und-vorgaben/, abgerufen am: 29.05.2019.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Lenvatinib: Stenografisches Wortprotokoll*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-177/2015-11-10\\_Wortprotokoll\\_end\\_Lenvatinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-177/2015-11-10_Wortprotokoll_end_Lenvatinib.pdf), abgerufen am: 31.05.2019.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008 und zuletzt geändert am 16. August 2018, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.12.2018 B5, in Kraft getreten am 8. Dezember 2018*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1708/VerfO\\_2018-08-16\\_iK-2018-12-08.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1708/VerfO_2018-08-16_iK-2018-12-08.pdf), abgerufen am: 04.06.2019.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. *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 (neues Anwendungsgebiet: Hepatozelluläres Karzinom)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5644/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Lenvatinib-nAWG\\_D-379\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5644/2019-03-22_AM-RL-XII_Lenvatinib-nAWG_D-379_TrG.pdf), abgerufen am: 31.05.2019.
15. Haugen B. R., Alexander E. K., Bible K. C. et al. 2016. *2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer*. *Thyroid* 26 (1), S. 1–133.
16. Herschbach P. und Dinkel A. 2014. *Fear of progression*. Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer 197 (1), S. 11–29.
17. Hesse M., Heydweiller K., Mücke M. et al. 2016. *Angst bei fortschreitenden Erkrankungen*. *Dtsch med Wochenschr* 17 (141), S. 1229–1234.
18. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration (HMSI) 2014. *Krebs in Hessen: Inzidenz und Mortalität 2010*. Verfügbar unter: [https://www.laekh.de/images/Die\\_Kammer/Hessisches\\_Krebsregister/Krebsbericht\\_2010.pdf](https://www.laekh.de/images/Die_Kammer/Hessisches_Krebsregister/Krebsbericht_2010.pdf), abgerufen am: 04.06.2019.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. *Allgemeine Methoden: Version 5.0 vom 10.07.2017*. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>, abgerufen am: 04.06.2019.
20. Kreissl M., Janssen M. und Nagarajah J. 2018. *Current treatment strategies in metastasized differentiated thyroid cancer*. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 59 (10), S. 1–34.
21. Mitchell A. L., Gandhi A., Scott-Coombes D. et al. 2016. *Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines*. *The Journal of Laryngology and Otology* 130 (Suppl. S2), S. S150–S160.
22. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma. Version 2.2018*. Verfügbar unter: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx), abgerufen am: 29.05.2019.
23. Orphanet 2018. *Schilddrüsenkarzinom, differenziertes: Orphanet Nr. ORPHA: 146*. Verfügbar unter: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?Ing=DE&data\\_id=905&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=Schilddrusenkarzinom&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Krankheite\(n\)/Kr](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=DE&data_id=905&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Schilddrusenkarzinom&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite(n)/Kr)

ankheitsgruppe=Schilddrüsenkarzinom--differenziertes&title=Schilddrüsenkarzinom--differenziertes&search=Disease\_Search\_Simple, abgerufen am: 04.06.2019.

24. Pacini F., Castagna M. G., Brilli L. et al. 2012. *Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncology* 23 (Suppl 7), S. vii110-9.
25. Perros P., Colley S., Boelaert K. et al. 2014. *Guidelines for the management of thyroid cancer. British Thyroid Association Guidelines for the Management of Thyroid Cancer*. *Clinical endocrinology* 81 (Supplement 1), S. 1–122.
26. Pfister D. G. und Fagin J. A. 2008. *Refractory thyroid cancer: a paradigm shift in treatment is not far off*. *Journal of Clinical Oncology* 26 (29), S. 4701–4704.
27. Pritzkeleit R., Holzmann M., Eisemann N. et al. 2017. *Krebs in Schleswig-Holstein: Band 11 Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2012 bis 2014*. Verfügbar unter: <http://www.krebsregister-sh.de/berichte/kish2017.pdf>, abgerufen am: 04.06.2019.
28. Registerstelle des Bremer Krebsregisters (BremerKrebsregister) 2014. *Krebserkrankungen im Land Bremen 2009 - 2011: 10. Jahresbericht des Bremer Krebs Registers*. Verfügbar unter: <http://www.krebsregister.bremen.de/fileadmin/bkr/downloads/berichte/Jahresberichte/jahresberichtbkr2014.pdf>, abgerufen am: 04.06.2019.
29. Siano M. 2017. *Das Schilddrüsenkarzinom: Molekulare Grundlagen und systemische Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren*. *Schweizer Zeitschrift für Onkologie* 2017 (1), S. 6–10.
30. Tumorregister München (TRM) 2018. *Tumorregister München: ICD-10 C73: Schilddrüsenkarzinom Survival*. Verfügbar unter: [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv\\_C73\\_\\_G.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C73__G.pdf), abgerufen am: 04.06.2019.
31. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2017. *Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland*. Verfügbar unter: <http://www.krebsdaten.de>, abgerufen am: 04.06.2019.

## 5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.

Datum	4. Juni 2019
Stellungnahme zu	Lenvatinib / Lenvima®
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das radioiodrefraktäre differenzierte Schilddrüsenkarzinom (RAI-refraktäres SD-Ca) ist eine seltene Erkrankung, sogenannte Orphan Disease, mit einer ungünstigen Prognose aber sehr heterogenen Krankheitsverläufen. Die größte Herausforderung besteht derzeit darin, für die Patienten mit RAI-refraktären SD-Ca den optimalen Zeitpunkt für den Beginn einer systemischen Therapie mittels Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) zu definieren, um günstige Effekte der Therapie (Stabilisierung oder sogar Regredienz des Tumolvolumens) gegenüber unerwünschten Nebenwirkungen abzuwägen.</p> <p>Vor Zulassung der beiden TKI, Sorafenib und Lenvatinib, stand beim metastasierten RAI-refraktären SD-Ca lediglich das Chemotherapeutikum Doxorubicin als (zugelassene) Therapie zur Verfügung. Die Ansprechrate von Doxorubicin ist allerdings sehr gering (&lt; 20%), so dass eine konventionelle Chemotherapie von den Fachgesellschaften (u.a. American Thyroid Association) nicht mehr empfohlen wurde und damit diesen Patienten keine systemische Therapieoption mehr verblieb.</p> <p>Demzufolge wurden die beiden Studien, welche zur Zulassung von Sorafenib (DECISION; Brose et al. Lancet 2014) und Lenvatinib (SELECT; Schlumberger et al. New Engl J Med 2015) führten, auch plazebokontrolliert durchgeführt. Aufgrund der Seltenheit der Krebserkrankung und dadurch stark limitierter Anzahl an Patienten diente das PFS (progression free survival) bei beiden Studien als primäre Zielgröße. Zudem war in beiden</p>	



Stellungnehmer: DGN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zulassungsstudien ein Wechsel auf Open-Label-Medikation nach Progress erlaubt, zum einen aus ethischen Gründen und zum anderen da PFS und nicht OS (overall survival) die Hauptzielgröße war.</p>	
<p>Vom IQWiG werden nun das Fehlen von Überlebensdaten und die Open-Label-Gabe der Studienmedikation als Grund genannt, einen Zusatznutzen von Lenvatinib nicht anzuerkennen.</p> <p>Diese Argumentation mag für häufige Krebserkrankungen, für die mittlerweile viele Therapien verfügbar sind und die ohne Therapie einen sehr aggressiven Verlauf mit kurzen Überlebenszeiten haben, nachvollziehbar erscheinen. Bei seltenen Tumorerkrankungen wie dem RAI-refraktären SD-Ca, das sich zudem durch eine ausgeprägte interindividuelle Varianz klinischer Verläufe auszeichnet, ist eine solche Sichtweise allerdings fatal und verhindert, dass medizinische Fortschritte den betroffenen Patienten erreichen.</p>	
<p>Eine weitere Frage ist, ob Lenvatinib einen Zusatznutzen im Vergleich zur Behandlung des RAI-refraktären SD-Ca mit Sorafenib aufweist. Das Design der Zulassungsstudien für Sorafenib und Lenvatinib war vergleichbar. Ein Unterschied bestand darin, dass bei SELECT auch eine Vortherapie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor erlaubt war, bei DECISION hingegen nicht. Dies wurde im Dossier zu Lenvatinib berücksichtigt, indem für den indirekten Vergleich zwischen Sorafenib und Lenvatinib nur die Teilpopulation der nicht VEGF-vorbehandelten Patienten der SELECT-Studie herangezogen wurde.</p>	<p>In Ermangelung einer direkt vergleichenden Studie von Lenvatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib legt der pharmazeutische Unternehmer zum Nachweis eines Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich nach dem Verfahren von Bucher et al. vor. Für diesen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie SELECT mit Lenvatinib (vs. Placebo) und die Studie DECISION mit Sorafenib (vs. Placebo) ein.</p>

Stellungnehmer: DGN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Interessanterweise war das PFS im Placeboarm der SELECT-Studie kürzer, als das in der DECISION-Studie (ca. 3,6 Monate vs. 5.8 Monate). Dies spricht dafür, dass in SELECT im Vergleich zu DECISION, Patienten mit aggressiveren Tumoren eingeschlossen wurden. Trotzdem fand sich bei SELECT ein deutlich längeres PFS (18 Monate) als bei DECISION (11 Monate). Ebenso zeigten sich drastische Unterschiede in den Ansprechraten nach RECIST: Während sich für Lenvatinib eine objektive Ansprechrate (ORR) von beachtlichen 64,8% zeigte, die auch vier Komplettremissionen einschloss, sowie eine Tumorstabilisierung bei zusätzlichen 23%, wurde unter Sorafenib nur bei 12% eine partielle Remission beobachtet und eine Stabilisierung des Tumorwachstums bei 42%. Komplettremissionen wurden mit Sorafenib nicht erreicht. Mit anderen Worten, während unter Sorafenib bei DECISION lediglich ein weiteres Tumorwachstum verhindert wurde, trat unter Lenvatinib in 65% eine Abnahme des Tumolvolumens ein. Darüber hinaus ist Lenvatinib der bisher einzige TKI, mit dem beim radioiodrefraktären Schilddrüsenkarzinom Komplettremissionen berichtet wurden. Auch wenn für die Gesamt-Studienpopulation keine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt werden konnte, was wie in DECISION Studie dem cross-over Design geschuldet ist, konnte eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens jedoch für die Subgruppe der älteren Patienten (&gt; 65 J.) auch ohne Korrektur für die open-label-Gabe nachgewiesen werden. Der Unterschied der therapeutischen Effektivität zwischen den beiden Substanzen ist</p>	<p>Für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Lenvatinib und Sorafenib liegen keine geeigneten Daten aus den Studien DECISION und SELECT vor. Der indirekte Vergleich kann daher nicht für zur Ableitung eines Zusatznutzens im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>In der Kategorie Mortalität weisen die vorliegenden Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben eine so große Unsicherheit auf, dass keine validen Aussagen zum Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib abgeleitet werden können. Da in beiden Studien ein hoher Anteil von Patienten aus dem Placeboarm nach einer Krankheitsprogression in den Interventionsarm wechselte (SELECT: 88 % zum herangezogenen Datenschnitt vom 15.06.2014; DECISION: 77 % zum herangezogenen, finalen Datenschnitt vom 30.08.2017), wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für beide Studien als hoch bewertet.</p> <p>Um diese Verzerrung aufgrund der hohen Anteile von Patienten mit Behandlungswechsel zu umgehen, wurden die Ergebnisse vom pharmazeutischen Unternehmer mittels Rank Preserving Structural Failure Time Modellen (RPSFTM) adjustiert. Dabei ist nur für die Studie SELECT bekannt, dass eine solche Adjustierung vorab im Studienprotokoll geplant war. Da das RPFSTM auf restriktiven Modellannahmen beruht, ist für die resultierenden Ergebnisse nur von einer geringen Ergebnissicherheit auszugehen. Hinsichtlich einer Adjustierungsmethode für ein Crossover bleibt festzustellen, dass</p>

Stellungnehmer: DGN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>daher eindrücklich und eindeutig zugunsten von Lenvatinib. Dies deckt sich auch mit den Erfahrungen, die wir nunmehr fast 5 Jahren mit den beiden TKI Sorafenib und Lenvatinib im klinischen Alltag haben vorliegen.</p>	<p>derzeit keine statistische Methodik mit ausreichender Ergebnissicherheit existiert. Somit sind auch die adjustierten Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund der inhärenten starken Unsicherheiten bei Vorliegen von Behandlungswechsel als potenziell hoch verzerrt anzusehen.</p> <p>In den Kategorien Morbidität sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen nur für die Studie DECISION Daten vor. Somit sind in diesen Kategorien keine Daten für einen indirekten Vergleich verfügbar.</p> <p>Für die Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich keine zeitadjustierten Analysen vorgelegt, sondern Auswertungen, die auf dem Anteil von Patienten mit Ereignis basieren. Da in beiden Studien ein deutlicher Unterschied in der medianen Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen vorlag (SELECT: 13,8 vs. 3,9 Monate; DECISION: 10,6 vs. 6,5 Monate), können diese Auswertungen aufgrund der nicht ausreichenden Ergebnissicherheit nicht für die Ableitung valider Aussagen zum Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib herangezogen werden.</p>
<p>Im Hinblick auf die Toxizität ergibt sich formal kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Substanzen. In der klinischen Praxis ist die Behandlung mit Lenvatinib scheinbar für die Patienten besser verträglich, da das unter Sorafenib häufige und für die Patienten sehr belastende Hand-Fuß-Syndrom unter Lenvatinib seltener zu beobachten ist. Unter Lenvatinib kommt es</p>	

Stellungnehmer: DGN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dagegen häufiger zum Auftreten einer arteriellen Hypertonie, die einer intensivierten medikamentösen Therapie bedarf. Das IQWiG führt aus, dass das Verzerrungspotential für unerwünschte Ereignisse hoch sei, weil die Beobachtungszeiten zwischen den beiden Studien nicht vergleichbar seien (SELECT: 13,8 vs. 3,9 Monate [Anteil Placeboarm 28%], DECISION: 10,6 vs. 6,5 Monate [Anteil Placeboarm 61%]). Diese Argumentation ist für uns nicht nachvollziehbar, da bei vergleichbaren Einschlusskriterien für beide Studien bei deutlich längerem PFS unter Lenvatinib im Verumarm eine längere Therapiedauer zu erwarten ist. Bei einer längeren Therapiedauer in der SELECT Studie wären die Daten zuungunsten von Lenvatinib verzerrt. Die Durchführung von zeitadjustierten Auswertungen hätte diese Verzerrung ausgeglichen. Da jedoch zeitadjustierte Daten für DECISION nicht verfügbar sind, konnte die Auswertung nicht erfolgen stattdessen wurden Inzidenzen herangezogen. Trotz einer anzunehmenden Verzerrung zuungunsten von Lenvatinib bei der Inzidenzauswertung, ergab sich aber kein signifikanter Unterschied.</p>	
<p>Die Analyse der Überlebensdaten mittels RPSFTM (Rank Preserving Structural Failure Time Model), welche für den Effekt des open-label-Armes korrigiert, zeigt ein signifikant längeres Überleben unter Lenvatinib im Vergleich zu Placebo. Vergleichbares konnte für Sorafenib nicht gezeigt werden, dies wurde vom IQWiG nicht berücksichtigt, da in der Studie diese Analyse nicht initial geplant war. Dementsprechend wurde die RPSFTM-Analyse durch das IQWiG nicht anerkannt. Dies deckt</p>	

Stellungnehmer: DGN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sich nicht mit der Herangehensweise in anderen Ländern. Insbesondere unter Berücksichtigung des Orphan Disease-Status halten wir die Forderung des IQWiG nach einer Vergleichsstudie mit Gesamtüberleben als Zielgröße für ethisch hochproblematisch und rückschrittlich.</p>	
<p>Wir empfehlen dringend für Lenvatinib einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Diagnose RAI-refraktäres SD-Ca anzuerkennen. Das Medikament leistet seit seiner Zulassung einen extrem unverzichtbarem Beitrag in der Versorgung der Patienten mit dieser seltenen SD-Krebsform weltweit. Lenvatinib zeichnet sich gegenüber Sorafenib durch eine deutlich höhere Ansprechrate sowie ein stärkeres Hinauszögern des Fortschreitens der Erkrankung aus und ist aus der modernen und verantwortungsvollen Medizin derzeit nicht wegzudenken.</p> <p>Die klinische diagnostische und therapeutische Versorgung von Patienten mit RAI-refraktärem SD-Ca erfolgt maßgeblich und überwiegend interdisziplinär. Die Anerkennung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens für Lenvatinib wird demzufolge von mehreren Fachgesellschaften nachdrücklich unterstützt.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

### 5.3 **Stellungnahme der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)**

Datum	04.06.2019
Stellungnahme zu	Stellungnahme - Lenvatinib - Dosierbewertung A19-19
Stellungnahme von	Lenvima/Eisai

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: CAEK, Vorstand: Prof. Dr. Kerstin Lorenz, Prof. Dr. Cornelia Dotzenrath, prof. Dr. Philipp Riss, Dr. Christian Vorländer, Prof. Dr. Theresia Weber

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
s. Begründung	Siehe Ausführungen zur Stellungnahme der DGN.



## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnahme - Lenvatinib - Dossierbewertung A19-19

### **Nutzenbewertung von Lenvatinib beim Schilddrüsenkarzinom**

#### **Stellungnahme der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK) der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)**

**Vorstand:** Prof. Dr. Kerstin Lorenz, Prof. Dr. Cornelia Dotzenrath, prof. Dr. Philipp Riss, Dr. Christian Vorländer, Prof. Dr. Theresia Weber

Das radioiodrefraktäre differenzierte Schilddrüsenkarzinom (RAI-refraktäres SD-Ca) ist eine seltene Erkrankung, sogenannte „Orphan Disease“, mit einer ungünstigen Prognose aber sehr heterogenen Krankheitsverläufen. Die größte Herausforderung besteht derzeit darin, für Patienten mit RAI-refraktärem SD-Ca den optimalen Zeitpunkt für den Beginn einer systemischen Therapie mittels Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) zu definieren, um individuell günstige Effekte der Therapie (Stabilisierung oder sogar Regredienz des Tumolvolumens) gegenüber unerwünschten Nebenwirkungen abzuwägen.

Vor Zulassung der beiden TKI, Sorafenib und Lenvatinib, stand beim metastasierten RAI-refraktären SD-Ca lediglich das Chemotherapeutikum Doxorubicin als (zugelassene) Therapie zur Verfügung. Die Ansprechrate von Doxorubicin ist hierbei allerdings sehr gering (<20%), so dass eine konventionelle Chemotherapie von den Fachgesellschaften (u.a. American Thyroid Association) nicht mehr empfohlen wurde und damit diesen Patienten keine systemische Therapieoption mehr verblieb.

Demzufolge wurden die beiden Studien, die zur Zulassung von Sorafenib (DECISION; Brose et al. Lancet 2014) und Lenvatinib (SELECT; Schlumberger et al. New Engl J Med 2015) führten auch plazebokontrolliert durchgeführt. Aufgrund der Seltenheit der Krebserkrankung und dadurch stark limitierter Anzahl an Patienten diente das PFS (progression free survival) bei beiden Studien als primäre Zielgröße. Zudem war in beiden Zulassungsstudien ein Wechsel auf Open-Label-Medikation nach Progress erlaubt, zum einen aus ethischen Gründen und zum anderen da PFS und nicht OS (overall survival) die Hauptzielgröße war.

Vom IQWiG werden nun das Fehlen von Überlebensdaten und die Open-Label-Gabe der Studienmedikation als Grund genannt, einen Zusatznutzen von Lenvatinib nicht anzuerkennen.

Diese Argumentation mag für häufige Krebserkrankungen, für die mittlerweile viele Therapien verfügbar sind und die ohne Therapie einen sehr aggressiven Verlauf mit kurzen Überlebenszeiten haben, nachvollziehbar erscheinen. Bei seltenen Tumorerkrankungen wie dem RAI-refraktären SD-Ca, das sich zudem durch eine ausgeprägte interindividuelle Varianz klinischer Verläufe auszeichnet, ist eine solche Sichtweise allerdings fatal und verhindert, dass medizinische Fortschritte den betroffenen Patienten erreichen.

Eine weitere Frage ist, ob Lenvatinib einen Zusatznutzen im Vergleich zur Behandlung des RAI-refraktären SD-Ca mit Sorafenib aufweist. Das Design der Zulassungsstudien für Sorafenib und Lenvatinib war vergleichbar. Ein Unterschied bestand darin, dass bei SELECT auch eine Vortherapie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor erlaubt war, bei DECISION hingegen nicht. Dies wurde im Dossier zu Lenvatinib berücksichtigt,

indem für den indirekten Vergleich zwischen Sorafenib und Lenvatinib nur die Teilpopulation der nicht VEGF-vorbehandelten Patienten der SELECT-Studie herangezogen wurde.

Interessanterweise war das PFS im Placeboarm der SELECT-Studie kürzer als das in der DECISION-Studie (ca. 3,6 Monate vs. 5,8 Monate). Dies spricht dafür, dass in SELECT im Vergleich zu DECISION, Patienten mit aggressiveren Tumoren eingeschlossen wurden. Trotzdem fand sich bei SELECT ein deutlich längeres PFS (18 Monate) als bei DECISION (11 Monate). Ebenso zeigten sich drastische Unterschiede in den Ansprechraten nach RECIST: Während sich für Lenvatinib eine objektive Ansprechrate (ORR) von beachtlichen 64,8% zeigte, die auch vier Komplettremissionen einschloss sowie eine Tumorstabilisierung bei zusätzlichen 23%, wurde unter Sorafenib nur bei 12% eine partielle Remission beobachtet und eine Stabilisierung des Tumorwachstums bei 42%. Komplettremissionen wurden mit Sorafenib nicht erreicht. Mit anderen Worten, während unter Sorafenib bei DECISION lediglich ein weiteres Tumorwachstum verhindert wurde, trat unter Lenvatinib in 65% eine Abnahme des Tumolvolumens ein. Darüber hinaus ist Lenvatinib der bisher einzige TKI, mit dem beim radioiodrefraktären Schilddrüsenkarzinom Komplettremissionen berichtet wurden. Auch wenn für die Gesamt-Studienpopulation keine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt werden konnte, was wie in DECISION Studie dem cross-over Design geschuldet ist, konnte eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens jedoch für die Subgruppe der älteren Patienten (> 65 J.) auch ohne Korrektur für die open-label-Gabe nachgewiesen werden. Der Unterschied der therapeutischen Effektivität zwischen den beiden Substanzen ist daher eindrücklich und eindeutig zugunsten von Lenvatinib gegeben. Dies deckt sich auch mit den Erfahrungen, die seit nunmehr fast 5 Jahren mit den beiden TKI Sorafenib und Lenvatinib im klinischen Alltag vorliegen.

Im Hinblick auf die Toxizität ergibt sich formal kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Substanzen. In der klinischen Praxis ist die Behandlung mit Lenvatinib scheinbar für die Patienten besser verträglich, da das unter Sorafenib häufige und für die Patienten sehr belastende Hand-Fuß-Syndrom unter Lenvatinib seltener zu beobachten ist. Unter Lenvatinib kommt es dagegen häufiger zum Auftreten einer arteriellen Hypertonie, die einer intensivierten medikamentösen Therapie bedarf. Das IQWiG führt aus, dass das Verzerrungspotential für unerwünschte Ereignisse hoch sei, weil die Beobachtungszeiten zwischen den beiden Studien nicht vergleichbar seien (SELECT: 13,8 vs. 3,9 Monate [Anteil Placeboarm 28%], DECISION: 10,6 vs. 6,5 Monate [Anteil Placeboarm 61%]). Diese Argumentation ist nicht nachvollziehbar, da bei vergleichbaren Einschlusskriterien für beide Studien bei deutlich längerem PFS unter Lenvatinib im Verumarm eine längere Therapiedauer zu erwarten ist. Bei einer längeren Therapiedauer in der SELECT Studie wären die Daten zuungunsten von Lenvatinib verzerrt. Die Durchführung von zeitadjustierten Auswertungen hätte diese Verzerrung ausgeglichen. Da jedoch zeitadjustierte Daten für DECISION nicht verfügbar sind, konnte die Auswertung nicht erfolgen und stattdessen wurden Inzidenzen herangezogen. Trotz einer anzunehmenden Verzerrung zuungunsten von Lenvatinib bei der Inzidenzauswertung, ergab sich aber kein signifikanter Unterschied.

Die Analyse der Überlebensdaten mittels RPSFTM (Rank Preserving Structural Failure Time Model), die für den Effekt des open-label-Armes korrigiert, zeigt ein signifikant längeres Überleben unter Lenvatinib im Vergleich zu Placebo. Vergleichbares konnte für Sorafenib nicht gezeigt werden, dies wurde vom IQWiG nicht berücksichtigt, da in der Studie diese Analyse nicht initial geplant war. Dementsprechend wurde die RPSFTM-Analyse durch das IQWiG nicht anerkannt. Dies deckt sich nicht mit der Herangehensweise in anderen Ländern. Insbesondere unter Berücksichtigung des Orphan Disease-Status halten wir die Forderung des IQWiG nach einer Vergleichsstudie mit Gesamtüberleben als Zielgröße für ethisch hochproblematisch und rückschrittlich.

Wir empfehlen dringend, für Lenvatinib einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Diagnose RAI-refraktäres SD-Ca anzuerkennen. Das Medikament leistet seit seiner Zulassung einen absolut unverzichtbaren Beitrag in der Versorgung der Patienten mit dieser seltenen SD-Krebsform weltweit. Lenvatinib zeichnet sich gegenüber Sorafenib durch eine deutlich höhere Ansprechrate sowie ein deutlicheres Verzögern des Fortschreitens der Erkrankung aus und ist aus der modernen und verantwortungsvollen Medizin derzeit nicht wegzudenken.

Die klinische diagnostische und therapeutische Versorgung von Patienten mit RAI-refraktärem SD-Ca erfolgt maßgeblich und überwiegend interdisziplinär. Die Anerkennung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens für Lenvatinib wird demzufolge von mehreren Fachgesellschaften nachdrücklich unterstützt. Aus diesem Grunde werden ähnliche bzw. gleiche Stellungnahmen von mehreren Fachgesellschaften in Fürsprache für diese orphan-disease Patienten eingereicht.

**Literaturverzeichnis:**

Brose et al. Lancet 2014

Schlumberger et al. New Engl J Med 2015

#### 5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Datum	04. Juni 2019
Stellungnahme zu	Lenvatinib/Lenvima
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Sektion Schilddrüse

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

### **Nutzenbewertung von Lenvatinib beim Schilddrüsenkarzinom**

#### **Stellungnahme der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)**

**Beirat:** Prof. Dr. Dr. Dagmar Führer (Sprecherin), Prof. Dr. Heike Biebermann, Prof. Dr. Jörg Bojunga, PD Dr. Stefan Karger, Prof. Dr. Michael Kreißl, Prof. Dr. Thomas Musholt, Prof. Dr. Christine Spitzweg

Das radioiodrefraktäre differenzierte Schilddrüsenkarzinom (RAI-refraktäres SD-Ca) ist eine seltene Erkrankung, sogenannte Orphan Disease, mit einer ungünstigen Prognose aber sehr heterogenen Krankheitsverläufen. Die größte Herausforderung besteht derzeit darin, für die Patienten mit RAI-refraktärem SD-Ca den optimalen Zeitpunkt für den Beginn einer systemischen Therapie mittels Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) zu definieren, um günstige Effekte der Therapie (Stabilisierung oder sogar Regredienz des Tumolvolumens) gegenüber unerwünschten Nebenwirkungen abzuwägen.

Vor Zulassung der beiden TKI Sorafenib und Lenvatinib, stand beim metastasierten RAI-refraktären SD-Ca lediglich das Chemotherapeutikum Doxorubicin als (zugelassene) Therapie zur Verfügung. Die Ansprechrate von Doxorubicin ist allerdings sehr gering (< 20%), so dass eine konventionelle Chemotherapie von den Fachgesellschaften (u.a. American Thyroid Association) nicht mehr empfohlen wurde und damit diesen Patienten keine systemische Therapieoption mehr verblieb.

Demzufolge wurden die beiden Studien, welche zur Zulassung von Sorafenib (DECISION; Brose et al. Lancet 2014) und Lenvatinib (SELECT; Schlumberger et al. New Engl J Med 2015) führten auch placebokontrolliert durchgeführt. Aufgrund der Seltenheit der Krebserkrankung und dadurch stark limitierter Anzahl an Patienten diente das PFS (progression free survival) bei beiden Studien als primäre Zielgröße. Zudem war in beiden Studien ein Wechsel auf open-label-Medikation nach Progress erlaubt. Zum einen aus ethischen Gründen und zum anderen, da PFS und nicht OS (overall survival) die Hauptzielgröße war.

Vom IQWiG werden nun das Fehlen von Überlebensdaten und die open-label-Gabe der Studienmedikation als Grund genannt, einen Zusatznutzen von Lenvatinib nicht anzuerkennen.

Diese Argumentation mag für häufige Krebserkrankungen, für die mittlerweile viele Therapien verfügbar sind und die ohne Therapie einen sehr aggressiven Verlauf mit kurzen Überlebenszeiten haben, nachvollziehbar erscheinen. Bei seltenen Tumorerkrankungen, wie dem RAI-refraktären SD-Ca, das sich zudem durch eine ausgeprägte interindividuelle Varianz klinischer Verläufe auszeichnet, ist eine solche Sichtweise allerdings fatal und verhindert, dass medizinische Fortschritte die betroffenen Patienten erreichen.

Eine weitere Frage ist, ob Lenvatinib einen Zusatznutzen im Vergleich zur Behandlung mit Sorafenib aufweist. Das Design der Zulassungsstudien für Sorafenib und Lenvatinib war vergleichbar. Ein Unterschied bestand darin, dass bei SELECT auch eine Vortherapie mit einem TKI erlaubt war, bei DECISION hingegen nicht. Dies wurde im Dossier zu Lenvatinib berücksichtigt. So wurde für den indirekten Vergleich zwischen Sorafenib und Lenvatinib nur die Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patienten aus SELECT herangezogen.

Interessanterweise war das PFS im Placeboarm von SELECT kürzer als bei DECISION (ca. 3,6 Monate vs. 5,8 Monate). Dies spricht dafür, dass in SELECT im Vergleich zu DECISION, Patienten mit aggressiveren Tumoren eingeschlossen wurden. Trotzdem fand sich bei SELECT ein deutlich längeres PFS (18 Monate) als bei DECISION (11 Monate). Ebenso zeigten sich drastische Unterschiede in den Ansprechraten nach RECIST: Während sich für Lenvatinib eine objektive Ansprechrate (ORR) von beachtlichen 64,8% zeigte, die auch vier Komplettremissionen einschloss, sowie eine Tumorstabilisierung bei zusätzlichen 23%, wurde unter Sorafenib nur bei 12% eine partielle Remission beobachtet und eine Stabilisierung des Tumorwachstums bei 42%. Komplettremissionen wurden mit Sorafenib nicht erreicht. Mit anderen Worten, während unter Sorafenib bei DECISION lediglich ein weiteres Tumorwachstum verhindert wurde, trat unter Lenvatinib in rund 65% der Fälle eine Abnahme des Tumolvolumens ein. Darüber hinaus ist Lenvatinib der bisher einzige TKI, mit dem beim radioiodrefraktären Schilddrüsenkarzinom Komplettremissionen berichtet wurden. Auch wenn für die Gesamt-Studienpopulation keine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt werden konnte, was wie in DECISION dem cross-over Design geschuldet ist, konnte eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens jedoch für die Subgruppe der älteren Patienten (> 65 J.) auch ohne Korrektur für die open-label-Gabe nachgewiesen werden. Der Unterschied der therapeutischen Effektivität zwischen den beiden Substanzen ist daher eindrücklich und eindeutig zugunsten von Lenvatinib. Dies deckt sich auch mit den Erfahrungen, die mit den beiden TKI seit mehr als 4 Jahren im klinischen Alltag vorliegen.

Im Hinblick auf die Toxizität ergibt sich formal kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Substanzen. In der klinischen Praxis ist die Behandlung mit Lenvatinib nur scheinbar für die Patienten besser verträglich, da das unter Sorafenib häufige und für die Patienten sehr

belastende Hand-Fuß-Syndrom unter Lenvatinib seltener zu beobachten ist. Unter Lenvatinib kommt es dagegen häufiger zum Auftreten einer arteriellen Hypertonie, die einer intensivierten medikamentösen Therapie bedarf. Das IQWiG führt aus, dass das Verzerrungspotential für unerwünschte Ereignisse hoch sei, weil die Beobachtungszeiten zwischen den beiden Studien nicht vergleichbar seien (SELECT: 13,8 vs. 3,9 Monate [Anteil Placeboarm 28%], DECISION: 10,6 vs. 6,5 Monate [Anteil Placeboarm 61%]). Diese Argumentation ist für uns nicht nachvollziehbar, da bei vergleichbaren Einschlusskriterien für beide Studien bei deutlich längerem PFS unter Lenvatinib im Verumarm eine längere Therapiedauer zu erwarten ist. Bei einer längeren Therapiedauer in SELECT wären die Daten zuungunsten von Lenvatinib verzerrt. Die Durchführung von zeitadjustierten Auswertungen hätte diese Verzerrung ausgeglichen. Da jedoch zeitadjustierte Daten für DECISION nicht verfügbar sind, konnte die Auswertung nicht erfolgen. Stattdessen wurden Inzidenzen herangezogen. Trotz einer anzunehmenden Verzerrung zuungunsten von Lenvatinib bei der Inzidenzauswertung, ergab sich aber kein signifikanter Unterschied zwischen beiden TKI.

Die Analyse der Überlebensdaten mittels RPSFTM (Rank Preserving Structural Failure Time Model), welche für den Effekt des open-label-Armes korrigiert, zeigt ein signifikant längeres Überleben unter Lenvatinib im Vergleich zu Placebo. Vergleichbares konnte für Sorafenib nicht gezeigt werden. Dies wurde vom IQWiG nicht berücksichtigt, da in der Studie diese Analyse nicht initial geplant war. Dementsprechend wurde die RPSFTM-Analyse durch das IQWiG nicht anerkannt. Diese Vorgehensweise deckt sich nicht mit der Verfahrensweise in anderen Ländern. Insbesondere unter Berücksichtigung des Orphan Disease-Status halten wir die Forderung des IQWiG nach einer Vergleichsstudie mit Gesamtüberleben als Zielgröße für ethisch hochproblematisch und rückschrittlich.

Aus Sicht der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie empfehlen wir dringend für Lenvatinib einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Diagnose RAI-refraktäres SD-Ca anzuerkennen. Das Medikament leistet seit seiner Zulassung einen unverzichtbaren Beitrag in der Versorgung der Patienten mit dieser seltenen SD-Krebsform weltweit. Lenvatinib zeichnet sich gegenüber Sorafenib durch eine deutlich höhere Ansprechrate sowie ein stärkeres Hinauszögern des Fortschreitens der Erkrankung aus und ist aus der modernen und verantwortungsvollen Medizin derzeit nicht wegzudenken.

Die Versorgung von Patienten mit RAI-refraktärem SD-Ca erfolgt interdisziplinär. Die Anerkennung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens für Lenvatinib wird demzufolge neben der DGE auch von mehreren weiteren Fachgesellschaften nachdrücklich unterstützt.



Stellungnehmer: Sektion Schilddrüse der DGE, vertreten durch den Beirat

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Siehe Ausführungen zur Stellungnahme der DGN.

## 5.5 Stellungnahme des Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.06.2019
Stellungnahme zu	Lenvatinib (Lenvima®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15.05.2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Lenvatinib (Lenvima®) von Eisai GmbH veröffentlicht.</p> <p>Die Nutzenbewertung zu Lenvatinib bezieht sich auf das erste, zuvor als Orphan Drug zugelassene, Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom, das nicht auf eine Radiojodtherapie angesprochen hat. Im zurückliegenden Beschluss hat der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt. Im aktuellen Verfahren hat der G-BA Sorafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.</p> <p>Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an. Begründet wurde dies mit den nach Aussagen des IQWiG nicht verwertbaren Daten eines indirekten Vergleiches. Der Hersteller hatte einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen Lenvatinib und Sorafenib über den Brückenkomparator Placebo vorgelegt. Die vorgelegten Studien wurden zwar als hinreichend ähnlich bewertet, jedoch wurden die Endpunktergebnisse schlussendlich als nicht verwertbar eingestuft. Begründet wurde dies z. B. mit aus Sicht des IQWiG zu großen Unsicherheiten beim Endpunkt Gesamtüberleben bzw. fehlenden zeitadjustierten Daten zu Nebenwirkungen.</p>	
<b>Vorteile beim Progressionsfreien Überleben im indirekten Vergleich sind zu berücksichtigen</b>	Für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Lenvatinib und Sorafenib liegen keine geeigneten Daten aus den Studien DECISION

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für das progressionsfreie Überleben (PFS) zeigt sich im indirekten Vergleich nach Angaben des Herstellers im Dossier ein sehr deutlicher statistisch signifikanter Vorteil. Das IQWiG berücksichtigt in seiner Bewertung des indirekten Vergleichs den Endpunkt PFS nicht, weil dieser im institutseigenen Verständnis nicht patientenrelevant sei. Begründet wird dies damit, dass die Beurteilung der Progression auf Basis bildgebender Verfahren und nicht über eine von den Patienten wahrgenommenen Symptomatik geschehe. Mit der gleichen Begründung wird der Endpunkt PFS bislang auch vom G-BA in seiner bisherigen Bewertungspraxis nicht akzeptiert. Es zeigte sich zugleich auch, dass hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen im G-BA bestehen. Eine einseitige und abschließende Festlegung der angeblich fehlenden Patientenrelevanz des Endpunktes PFS widerspricht somit den unterschiedlichen Auffassungen im G-BA.</p> <p>Die Aberkennung der Patientenrelevanz des Endpunktes steht jedoch im Widerspruch im Vergleich zu anderen Organisationen, in den der Endpunkt mit Augenmaß akzeptiert wird. Dazu gehören die Zulassungsbehörden (FDA, EMA) und HTA-Organisationen (z.B. EUnetHTA, NICE, HAS, CADTH), die medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland und weltweit (DGHO, ESMO, ASCO) sowie andere, nach Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin arbeitende Organisationen (z.B. Cochrane Collaboration). Die ablehnende Haltung im Umgang mit der Evidenz zu PFS-Ergebnissen stellt damit offenkundig einen Sonderweg im Vergleich zu anderen Organisationen dar. Die dogmatische Verfahrenspraxis widerspricht damit folglich auch dem Grundsatz des AMNOG, da gemäß AM-NutzenV die Bewertung „nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin“ erfolgen soll.</p>	<p>und SELECT vor. Der indirekte Vergleich kann daher nicht für zur Ableitung eines Zusatznutzens im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>In der Kategorie Mortalität weisen die vorliegenden Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben eine so große Unsicherheit auf, dass keine validen Aussagen zum Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib abgeleitet werden können. Da in beiden Studien ein hoher Anteil von Patienten aus dem Placeboarm nach einer Krankheitsprogression in den Interventionsarm wechselte (SELECT: 88 % zum herangezogenen Datenschnitt vom 15.06.2014; DECISION: 77 % zum herangezogenen, finalen Datenschnitt vom 30.08.2017), wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für beide Studien als hoch bewertet.</p> <p>Um diese Verzerrung aufgrund der hohen Anteile von Patienten mit Behandlungswechsel zu umgehen, wurden die Ergebnisse vom pharmazeutischen Unternehmer mittels Rank Preserving Structural Failure Time Modellen (RPSFTM) adjustiert. Dabei ist nur für die Studie SELECT bekannt, dass eine solche Adjustierung vorab im Studienprotokoll geplant war. Da das RPFSTM auf restriktiven Modellannahmen beruht, ist für die resultierenden Ergebnisse nur von einer geringen Ergebnissicherheit auszugehen. Hinsichtlich einer Adjustierungsmethode für ein Crossover bleibt festzustellen, dass derzeit keine statistische Methodik mit ausreichender Ergebnissicherheit existiert. Somit sind auch die adjustierten Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund der inhärenten starken Unsicherheiten bei Vorliegen von Behandlungswechsel als potenziell hoch verzerrt anzusehen.</p> <p>In den Kategorien Morbidität sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen nur für die Studie DECISION Daten vor. Somit</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nach Auffassung des vfa ist damit der praktizierte Ausschluss des Endpunktes PFS nicht sachgerecht.</p>	<p>sind in diesen Kategorien keine Daten für einen indirekten Vergleich verfügbar.</p> <p>Für die Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich keine zeitadjustierten Analysen vorgelegt, sondern Auswertungen, die auf dem Anteil von Patienten mit Ereignis basieren. Da in beiden Studien ein deutlicher Unterschied in der medianen Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen vorlag (SELECT: 13,8 vs. 3,9 Monate; DECISION: 10,6 vs. 6,5 Monate), können diese Auswertungen aufgrund der nicht ausreichenden Ergebnissicherheit nicht für die Ableitung valider Aussagen zum Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib herangezogen werden.</p>
<p><b>Widerspruch zur Verfahrensordnung des G-BA: zusammenfassende Dokumentation (inkl. eingegangenen Stellungnahmen) für die zurückliegende Bewertung von Lenvatinib auch nach mehreren Jahren nicht verfügbar</b></p> <p>Es ist festzustellen, dass die zusammenfassenden Dokumentati-on zu der ersten Nutzenbewertung von Lenvatinib (Lenvima®) (Beschluss vom 17.12.2015) auch nach mehreren Jahren noch immer nicht veröffentlicht wurde. Eine Berücksichtigung der darin ggf. enthaltenen relevanten Inhalte (insb. der beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen) ist damit weder für die Dossiererstellung noch für das Stellungnahmeverfahren möglich. Zugleich ist das Verfahren damit intransparent und nicht nachvollziehbar, da eine inhaltliche Würdigung der vorgetragenen Argumente seitens des G-BA nicht nachvollziehbar ist.</p> <p>Diese Praxis der Nutzenbewertung des G-BA widerspricht der eigenen Verfahrensordnung (VerfO). Hierzu heißt es im 5. Kapitel § 4 Abs. 2</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>VerfO des G-BA:</p> <p><i>„Über die Durchführung der Nutzenbewertung wird eine zusammenfassende Dokumentation erstellt. Die zusammenfassende Dokumentation enthält:</i></p> <ol style="list-style-type: none"><li><i>1. Beschreibung des Verfahrensablaufs,</i></li><li><i>2. zugrundeliegende Nutzenbewertung und Dossier,</i></li><li><i>3. eingegangene Stellungnahmen aus der schriftlichen und mündlichen Anhörung,</i></li><li><i>4. Würdigung der vorgetragene Argumente,</i></li><li><i>5. Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundeausschuss.“</i><p>Ferner heißt es hinsichtlich der Auswertung der eingegangenen Stellungen im 5. Kapitel § 19 Abs. 3 VerfO des G-BA in Verbindung mit 1. Kapitel § 10 Abs. 3 der VerfO:</p><p><i>„Die fristgerecht eingehenden Stellungnahmen werden durch den Unterausschuss oder gegebenenfalls das Plenum ausgewertet. Hierüber ist eine Niederschrift zu fertigen, aus der</i></p><ol style="list-style-type: none"><li><i>a) die in die Erörterung einbezogenen Stellungnahmen,</i></li><li><i>b) die Ergebnisse der Ausschussberatung zu den einzelnen Stellungnahmen und</i></li><li><i>c) die wesentlichen Gründe für die Nichtberücksichtigung von Einwänden oder Änderungswünschen zu dem Entwurf hervorgehen müssen.“</i></li></ol></li></ol>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literatur:

## 5.6 Stellungnahme der DGHO

Datum	5. Juni 2019
Stellungnahme zu	Lenvatinib
Stellungnahme von	DGHO



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die erneute frühe Nutzenbewertung von Lenvatinib (Lenvima®) als Arzneimittel zur Therapie des differenzierten, Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung ist durch die Aufhebung des Orphan-Drug-Status erforderlich geworden. Lenvatinib wurde vom G-BA zwischenzeitlich auch in der Therapie des fortgeschrittenen Nierenzell- und des fortgeschrittenen Leberzellkarzinom bewertet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine</td> <td>Sorafenib</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sorafenib ist eine angemessene Vergleichstherapie.</li> <li>• Basis dieser Nutzenbewertung ist SELECT, eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit 417 Patienten.</li> <li>• Lenvatinib führt gegenüber Placebo zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einem Hazard Ratio von 0,21. Weitere Parameter zum Patient-Reported-</li> </ul>						G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	keine	Sorafenib	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
keine	Sorafenib	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																		

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Outcome oder zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lenvatinib führt in der direkten Auswertung nicht zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, jedoch ist diese Aussage durch eine sehr hohe Rate von Switching-/Crossover-Patienten eingeschränkt.</li> <li>• Nebenwirkungen sind unter Lenvatinib häufig und führten bei der Mehrzahl der Patienten in der Zulassungsstudie zu Dosisreduktionen bzw. Therapieunterbrechungen.</li> <li>• In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Lenvatinib in der Erstlinientherapie den Grad 2 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).</li> </ul> <p>Mit Lenvatinib und Sorafenib stehen zwei wirksame Arzneimittel zur Therapie von Patienten mit progredientem, fortgeschrittenem, differenziertem, Radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom zur Verfügung. Im indirekten Vergleich erscheint Lenvatinib wirksamer als Sorafenib, belegt ist dieser Unterschied durch die bisher vorliegenden Daten nicht.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Schilddrüsenkarzinom ist die häufigste, maligne Erkrankung des endokrinen Systems. In Deutschland erkranken pro Jahr etwa 7.000 Patienten [1]. Frauen sind häufiger als Männer betroffen. Die meisten Schilddrüsenkarzinome entstehen aus maligne transformierten, follikulären Zellen und werden histologisch in papilläre (72%), follikuläre (12%), Hürthle-Zell- und anaplastische Karzinome unterteilt. Die ersten drei Subentitäten werden auch unter dem Oberbegriff des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (engl.: Differentiated Thyroid Cancer (DTC)) zusammengefasst.</p> <p>Die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinom ist in Deutschland und anderen Staaten der westlichen Welt in den letzten Jahren deutlich angestiegen, allerdings vor allem bei den papillären Karzinomen im Durchmesser &lt;2 cm, die bei Ultraschalluntersuchung aus anderer</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Indikation diagnostiziert wurden.</p> <p>Die Therapie erfolgt stadienabhängig. Im lokal begrenzten Stadium besteht eine hohe Heilungschance durch frühzeitige Operation, adjuvante Radiojodtherapie und konsekutive TSH-Suppression. Die krebsspezifischen 5-Jahres-Überlebensraten für alle Schilddrüsenkarzinome liegen in Deutschland bei über 90%. 7-23% der Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom entwickeln Fernmetastasen, von ihnen werden im Verlauf etwa zwei Drittel Radiojod-refraktär. Die 10-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit Radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom liegt bei etwa 10%, gemessen ab dem Zeitpunkt des Nachweises von Fernmetastasen [2, 3].</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>5-10% der Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinom haben bei Diagnosestellung eine lokal fortgeschrittene Erkrankung, bei etwa 10% der Patienten treten Fernmetastasen auf. Häufigste Lokalisation von Fernmetastasen sind Lunge und Knochen. Standard in der Therapie des metastasierten, differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ist die Gabe von Radiojod. Bei Radiojod-refraktären Patienten ist Doxorubicin als einzige Chemotherapie in Deutschland zugelassen. Die Remissionsraten liegen &lt;20% ohne Verlängerung der Überlebenszeit. Ein Vorteil von Kombinationschemotherapien gegenüber Doxorubicin Monotherapie ist nicht gesichert [4].</p> <p>Die differenzierten Schilddrüsenkarzinome sind molekulargenetisch heterogen. Selbst die häufigsten, wiederkehrenden Aberrationen wie die Genumlagerungen RET/PTC oder PAX8/PPARc treten nur bei 10-20% der Patienten auf. In der Pathogenese metastasierter, differenzierter Schilddrüsenkarzinome sind unterschiedliche Signalwege aktiviert. Dazu gehören die vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptoren (VEGF), FGFR, PDGFR<math>\alpha</math>, BRAF, NRAS, KRAS, RET, KIT u. a.. Gezielte Kinase-Inhibitoren und vor allem Multikinase-Inhibitoren können diese Signalwege hemmen. Schon vor fast 10 Jahren wurde die Wirksamkeit von Sunitinib bei Patienten mit fortgeschrittenem, differenziertem</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>Schilddrüsenkarzinom in Fallberichten publiziert. Das erste zugelassene Arzneimittel aus dieser Substanzklasse war Sorafenib. In der randomisierten DECISION-Studie erzielte Sorafenib eine Remissionsrate von 12,2% und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 10,8 vs 5,8 Monaten gegenüber Placebo [5]. Die Überlebenszeit war nicht signifikant verlängert, siehe Tabelle 1.</p> <p>Lenvatinib ist ein weiterer Multikinase-Inhibitor. Wirksamkeit und Sicherheit von Lenvatinib wurden zuerst in einer Phase-II-, anschließend in einer internationalen, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie getestet. Ergebnisse dieser Studie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 2: Therapie mit Multikinase-Inhibitoren bei Patienten mit progredientem, differenziertem, Radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom</b></p> <table border="1" data-bbox="147 852 1249 1321"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>RR<sup>2</sup></th> <th>PFÜ<sup>4</sup> (HR<sup>3</sup>)</th> <th>ÜLZ<sup>5</sup> (HR<sup>3</sup>)</th> <th>Switching<sup>6</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DECISION Brose [5] Dossier</td> <td>Placebo</td> <td>Sorafenib</td> <td>417</td> <td>0,5 vs 12,2<sup>7</sup> p &lt; 0,001</td> <td>5,8 vs 12,8 0,59<sup>8</sup> p &lt; 0,0001</td> <td>n.a. vs n.a.<sup>9</sup> 0,77 n. s.</td> <td>71,4</td> </tr> <tr> <td>SELECT Schlumberger [6] Dossier</td> <td>Placebo</td> <td>Lenvatinib</td> <td>392</td> <td>1,5 vs 64,8 p &lt; 0,001</td> <td>3,6 vs 18,3 0,21 p &lt; 0,0001</td> <td>n.b. vs n.b.<sup>10</sup> 0,80 n. s.</td> <td>83</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR - Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; <sup>4</sup> HR -</p>	Erstautor / Jahr	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )	Switching <sup>6</sup>	DECISION Brose [5] Dossier	Placebo	Sorafenib	417	0,5 vs 12,2 <sup>7</sup> p < 0,001	5,8 vs 12,8 0,59 <sup>8</sup> p < 0,0001	n.a. vs n.a. <sup>9</sup> 0,77 n. s.	71,4	SELECT Schlumberger [6] Dossier	Placebo	Lenvatinib	392	1,5 vs 64,8 p < 0,001	3,6 vs 18,3 0,21 p < 0,0001	n.b. vs n.b. <sup>10</sup> 0,80 n. s.	83	
Erstautor / Jahr	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )	Switching <sup>6</sup>																		
DECISION Brose [5] Dossier	Placebo	Sorafenib	417	0,5 vs 12,2 <sup>7</sup> p < 0,001	5,8 vs 12,8 0,59 <sup>8</sup> p < 0,0001	n.a. vs n.a. <sup>9</sup> 0,77 n. s.	71,4																		
SELECT Schlumberger [6] Dossier	Placebo	Lenvatinib	392	1,5 vs 64,8 p < 0,001	3,6 vs 18,3 0,21 p < 0,0001	n.b. vs n.b. <sup>10</sup> 0,80 n. s.	83																		

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> Switching: geplanter Therapiewechsel vom Placebo- in den Sorafenib-Arm, in %; <sup>7</sup> <b>Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie</b>; ; <sup>8</sup> n. a. – nicht angegeben; <sup>9</sup>n.b. – nicht berechenbar; n.a. nicht; <sup>9</sup> <b>Hazard Ratio für Neue Therapie</b>;</p> <p>Auf der Basis dieser Daten war Sorafenib im Mai 2014, Lenvatinib im Mai 2015 von der EMA zugelassen worden. Der G-BA legte im Dezember 2015 für Lenvatinib einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Lenvatinib</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</b></p> <p>Im ersten Verfahren hatte der G-BA aufgrund des Orphan-Drug-Status keine Vergleichstherapie festgelegt. Wir hielten den in derselben Indikation wie Lenvatinib zugelassenen Multikinase-Inhibitor Sorafenib als ZVT für geeignet. Dem ist der G-BA in diesem Verfahren gefolgt.</p>	
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlagen der frühen Nutzenbewertung sind diese Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SELECT: Lenvatinib vs Placebo, 2:1 randomisiert, Datenschnitt 15. Juni 2014</li> <li>- DECISION: Sorafenib vs Placebo, 1:1 randomisiert, letzter Datenschnitt 31. Juli 2015</li> </ul> <p>In beiden Studien war - nach Abschluss der Randomisierungsphase - ein Wechsel vom Placebo- in den Verum-Arm möglich.</p> <p>Mangels eines direkten Vergleichs von Lenvatinib gegenüber der ZVT führt der pU einen indirekten Vergleich durch. Dabei dient der Placebo-Arm als Brücken-Komparator. Aus der Studie SELECT werden hierfür nur die Patienten herangezogen, die keine Vortherapie mit einem Anti-</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>VEGF/VEGFR-Arzneimittel erhalten hatten und damit den Einschlusskriterien der Studie DECISION entsprachen.</p> <p>Die Ergebnisse beider Studien wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5, 6].</p>	
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit wurde in der SELECT-Studie nicht signifikant verlängert. Der pU führt zusätzlich einen adjustierten Vergleich zur Berücksichtigung der hohen Switching-Rate durch. Er entscheidet sich für das Rank Preserving Structural Failure Time Model (RPSFT). Bei Verwendung der RPSFT zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Lenvatinib gegenüber Placebo (HR 0,53; p=0,0051).</p>	
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</b></p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudien. Sie war im Lenvatinib-Arm hoch signifikant und mit mehr als 1 Jahr auch klinisch relevant gegenüber dem Placebo-Arm verlängert. Der Hazard Ratio lag bei 0,21. Ein derartiger Unterschied wird</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auch bei den neuen Onkologika nur in wenigen Studien erreicht.</p> <p>Das mediane progressionsfreie Überleben im Placebo-Arm der SELECT-Studie war mit 3,6 Monaten kürzer als das progressionsfreie Überleben im Placebo-Arm der DECISION-Studie. Das kann an den stringenteren Einschlusskriterien der SELECT-Studie mit etwas kürzerem Intervall nach der letzten Radiojod-Therapie (12 Monate vs 13 Monate) und kürzerer Zeit zur Erfassung einer Progression (13 vs 16 Monate) liegen. In beiden Studien wurden die RECIST-Kriterien zur Beurteilung von Remission und Progress verwandt.</p> <p>Der Unterschied zwischen Verum- und Placebo-Arm unter Lenvatinib ist mit 14,7 Monate deutlich größer als in der Sorafenib-Studie mit 7 Monaten.</p>	
	<p><b>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden in der SELECT-Studie nicht erhoben.</p>	



Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der mit Lenvatinib behandelten Patienten auftraten, waren Hypertonie (41,8%), Fatigue (9,2%), Gewichtsverlust (9,6%), Diarrhoe (8,0%) und Appetitlosigkeit (5,4%). Ein schweres Hand-Fuß-Syndrom trat bei 3,4% der Patienten auf. Laborchemisch wurde bei 10,0% der Patienten eine Proteinurie im Grad 3/4 festgestellt. Die Rate aller schweren Nebenwirkungen Grad 3/4 lag bei 75,9% gegenüber 9,9% im Placebo-Arm. 6 Todesfälle (2,3%) wurden als Therapie-assoziiert eingestuft.</p> <p>Bei 14,2% der Patienten im Lenvatinib-Arm wurde die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen, bei 82,4% wurde sie unterbrochen, bei 67,8% mit reduzierter Dosis weitergeführt.</p>	
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Patienten erstellt. Das IQWiG hält die beiden Studien Studien SELECT und DECISION für vergleichbar, lehnt aber den indirekten Vergleich aus drei Gründen ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Der Vergleich für den Endpunkt Gesamtmortalität basiert jeweils auf nur einer Studie.</li> <li>b. Daten zur Lebensqualität wurden nur in DECISION erhoben.</li> <li>c. Bei den Nebenwirkungen liegen keine zeitadjustierten Analysen</li> </ul>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vor.</p> <p>Diese Haltung ist bedenklich. Die Bedenken sind</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. In den meisten onkologischen Indikationen liegt nur eine randomisierte Studie vor.</li> <li>b. Das Nichtvorliegen von Daten zu einem validen Endpunkt schließt eine Auswertung nicht aus.</li> <li>c. Die Nebenwirkungen sind ein zentraler Punkt beim Vergleich von Lenvatinib und Sorafenib. Viele Nebenwirkungen treten im ersten Behandlungszyklus auf und sind damit analysierbar. Zeitadjustierte Analysen sind sinnvoll und sollten ggf. angefordert werden.</li> </ul> <p>Darüberhinaus scheint das IQWiG weiterhin keine Methodik zu haben, um eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einem Hazard Ratio von 0,21 als patientenrelevant zu bewerten.</p>	
	<p><b>5. Klinische Bewertung des Nutzens</b></p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Lenvatinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [7, 8].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Lenvatinib:            2</p>	
	<p><b>6.                    Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Lenvatinib war nach Sorafenib der zweite, für die Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten, differenzierten, Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinoms zugelassene Multikinase-Inhibitor. Für eine valide Nutzenbewertung ist ein direkter Vergleich der beiden Arzneimittel erforderlich. Der pU nimmt hier einen indirekten Vergleich mittels des jeweiligen Placebo-Arms als Brückenkomparator vor. Daraus ergeben sich folgende Beobachtungen:</p> <p><u>Gesamtüberlebenszeit</u></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist unter Lenvatinib nicht statistisch signifikant gegenüber Placebo verlängert. Ein wesentlicher, verzerrender Faktor ist die hohe Rate an Crossover/Switching-Patienten. Der pU führt deshalb einen adjustierten Vergleich durch und hat sich für das Rank Preserving Structural Failure Time Model (RPSFTM) entschieden. Im ersten Verfahren hatten wir diese Berechnung akzeptiert und die Verlängerung</p>	<p>In Ermangelung einer direkt vergleichenden Studie von Lenvatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib legt der pharmazeutische Unternehmer zum Nachweis eines Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich nach dem Verfahren von Bucher et al. vor. Für diesen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie SELECT mit Lenvatinib (vs. Placebo) und die Studie DECISION mit Sorafenib (vs. Placebo) ein.</p> <p>Für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Lenvatinib und Sorafenib liegen keine geeigneten Daten aus den Studien DECISION und SELECT vor. Der indirekte Vergleich kann daher nicht für zur Ableitung eines Zusatznutzens im Rahmen</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Gesamtüberlebenszeit als wichtigen Parameter für den Wert von Lenvatinib gewertet. Inzwischen ist klarer geworden, dass die zum Umgang mit Daten aus Crossover-Studien entwickelten statistischen Verfahren wie Rank Preserving Structural Failure Time Model (RPSFTM), Inverse Probability of Censoring Weighted Analysis (IPCW) oder das Two-Stage-Model zwar Hinweise auf einen wahren Unterschied geben können, im Methodenvergleich aber nicht zu identischen Ergebnissen führen [9]. Deshalb ist auch der für Lenvatinib berechnete Überlebensvorteil gegenüber Placebo mit Zurückhaltung zu bewerten. Gegenüber Sorafenib zeigt sich kein deutlicher Vorteil.</p> <p><u>Progressionsfreie Überlebenszeit</u></p> <p>Lenvatinib führt zu einer hoch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, deutlich länger als unter Sorafenib. Bei Patienten mit langer Gesamtüberlebenszeit ist eine Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit von hohem Wert, vor allem wenn sie mit Symptomlinderung oder einer Verzögerung der Zeit bis zum Auftreten belastender Symptome assoziiert ist. Diese Daten zum Patient-Reported-Outcome einschl. Daten zur Lebensqualität wurden leider in SELECT nicht erhoben.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p>	<p>der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>In der Kategorie Mortalität weisen die vorliegenden Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben eine so große Unsicherheit auf, dass keine validen Aussagen zum Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib abgeleitet werden können. Da in beiden Studien ein hoher Anteil von Patienten aus dem Placeboarm nach einer Krankheitsprogression in den Interventionsarm wechselte (SELECT: 88 % zum herangezogenen Datenschnitt vom 15.06.2014; DECISION: 77 % zum herangezogenen, finalen Datenschnitt vom 30.08.2017), wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für beide Studien als hoch bewertet.</p> <p>Um diese Verzerrung aufgrund der hohen Anteile von Patienten mit Behandlungswechsel zu umgehen, wurden die Ergebnisse vom pharmazeutischen Unternehmer mittels Rank Preserving Structural Failure Time Modellen (RPSFTM) adjustiert. Dabei ist nur für die Studie SELECT bekannt, dass eine solche Adjustierung vorab im Studienprotokoll geplant war. Da das RPFSTM auf restriktiven Modellannahmen beruht, ist für die resultierenden Ergebnisse nur von einer geringen Ergebnissicherheit auszugehen. Hinsichtlich einer</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Sowohl Lenvatinib als auch Sorafenib ist mit einer hohen Rate schwerer Nebenwirkungen belastet. Die Nebenwirkungen sind unterschiedlich [4]. Bei beiden Arzneimitteln ist häufig eine Dosisanpassung erforderlich. Auch einzelne Therapie-assoziierte Todesfälle traten in der Zulassungsstudie auf. Dies erfordert eine engmaschige Überwachung der Patienten.</p> <p>Subjektiv ist für die Patienten häufig Lenvatinib das besser verträgliche Medikament, da das sehr belastende Hand-Fuß-Syndrom deutlich seltener als unter Sorafenib auftritt. Die unter Levatinib häufige, arterielle Hypertonie ist subjektiv wenig belastend und internistisch-medikamentös gut behandelbar.</p> <p>Die Verfügbarkeit von zwei wirksamen Arzneimittel zur Therapie von Patienten mit progredientem, fortgeschrittenem, differenziertem, Radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom ermöglicht dem behandelnden Arzt die Auswahl des geeigneten Arzneimittels unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und Komedikationen. Im indirekten Vergleich erscheint Lenvatinib wirksamer als Sorafenib, belegt ist dieser Unterschied durch die bisher vorliegenden Daten nicht.</p>	<p>Adjustierungsmethode für ein Crossover bleibt festzustellen, dass derzeit keine statistische Methodik mit ausreichender Ergebnissicherheit existiert. Somit sind auch die adjustierten Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund der inhärenten starken Unsicherheiten bei Vorliegen von Behandlungswechsel als potenziell hoch verzerrt anzusehen.</p> <p>In den Kategorien Morbidität sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen nur für die Studie DECISION Daten vor. Somit sind in diesen Kategorien keine Daten für einen indirekten Vergleich verfügbar.</p> <p>Für die Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich keine zeitadjustierten Analysen vorgelegt, sondern Auswertungen, die auf dem Anteil von Patienten mit Ereignis basieren. Da in beiden Studien ein deutlicher Unterschied in der medianen Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen vorlag (SELECT: 13,8 vs. 3,9 Monate; DECISION: 10,6 vs. 6,5 Monate), können diese Auswertungen aufgrund der nicht ausreichenden Ergebnissicherheit nicht für die Ableitung valider Aussagen zum Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib herangezogen werden.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011/2012, Häufigkeiten und Trends: 10. Ausgabe 2015. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. Busaidy NL, Cabanillas ME. Differentiated thyroid cancer: management of patients with radioiodine nonresponsive disease. J Thyroid Res 2012:618985. 2012. DOI: [10.1155/2012/618985](https://doi.org/10.1155/2012/618985)
3. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al.: Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab 91:2892-2899, 2006. PMID: [16684830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16684830/)
4. Tumino D, Frasca F, Newbold K: Updates on the Management of Advanced, Metastatic, and Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer. Front Endocrinol 8:312, 2017. DOI: [10.3389/fendo.2017.00312](https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00312)
5. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al.: Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 384:319-328, 2014. DOI: [10.1016/S0140-6736\(14\)60421-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60421-9)
6. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ et al.: Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med 372:621-630, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1406470](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406470)
7. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
8. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
9. Latimer NR, Abrams KR, Lambert PC et al.: Assessing methods for dealing with treatment switching in clinical trials: A follow-up simulation study. Stat Methods Med Res 27:765-784, 2018. DOI: [10.1177/0962280216642264](https://doi.org/10.1177/0962280216642264)

## 5.7 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	05.06.2019
Stellungnahme zu	Lenvatinib (Lenvima®)
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In seiner Bewertung zum Wirkstoff Lenvatinib in der Indikation progressives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes differenziertes (papilläres / follikuläres / Hürthle-Zell-)Schilddrüsen-karzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat, mit Sorafenib als zweckmäßiger Vergleichstherapie stellt das IQWiG fest, dass keine direkt vergleichenden Studien identifiziert wurden. Der Hersteller legt einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von RCTs über den Brückenkomparator Placebo mit jeweils einer Studie auf jeder Seite des indirekten Vergleichs vor. Laut IQWiG liegen für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Lenvatinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib aber keine geeigneten Daten aus den beiden Studien SELECT und DECISION vor. Das IQWiG kommt zum Schluss, dass ein Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist und führt als primären Grund hierfür an, dass zwar der unterschiedliche Anteil an Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie in der Studie DECISION im Vergleich zur Studie SELECT die Ähnlichkeit der Studien nicht grundsätzlich infrage stellt, aber bei der Interpretation der Ergebnisse des indirekten Vergleichs zu berücksichtigen ist. In Folge dessen, bewertet es das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sowohl für die Studie SELECT als auch für die Studie DECISION für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben als hoch, weil der Anteil an Patientinnen und Patienten im Placeboarm, die nach Krankheitsprogression zu einer Behandlung mit Lenvatinib bzw. Sorafenib wechselten, hoch ist.</p> <p>Des Weiteren liegen dem IQWiG folgend für die Endpunkte zu Nebenwirkungen (SUEs, Abbruch wegen UEs, schwere UEs [CTCAE ≥ 3]) ebenfalls keine verwertbaren Daten vor. Unerwünschte Ereignisse</p>	



Stellungnehmer: Bayer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wurden in beiden Studien nur bis zum Ende der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) beobachtet. Es liegen jedoch keine zeitadjustierten Analysen vor, sondern nur Auswertungen, die auf dem Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis basieren (Effektmaß RR). Aufgrund des deutlichen Unterschieds in der medianen Behandlungsdauer zwischen Interventions- und Placeboarm in beiden relevanten Studien (SELECT [Gesamtpopulation]: 13,8 vs. 3,9 Monate; Anteil Placeboarm 28 %, DECISION: 10,6 vs. 6,5 Monate; Anteil Placeboarm 61 %) sind diese Auswertungen laut IQWiG nicht adäquat.</p> <p>Das IQWiG stellt weiterhin fest, dass für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität für den indirekten Vergleich keine verwertbaren Daten vorliegen, da nur in der Studie DECISION patientenrelevante Endpunkte in diesen Kategorien erhoben wurden.</p> <p>Bayer merkt in diesen Zusammenhang an, dass sich hiermit der Evidenzkörper zwischen Sorafenib und Lenvatinib unterscheidet und für Sorafenib durch das Vorliegen von Ergebnissen zu den Endpunkten zur Morbidität (Gesundheitszustand, erhoben über EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben über FACT-G) aus der Studie DECISION umfangreicher ausfällt. In der IQWiG Bewertung sollte explizit berücksichtigt werden, dass ein fairer Vergleich zwischen beiden Wirkstoffen nicht möglich ist, wenn nicht für entsprechende patienten-relevante Endpunkte aus der vorhandenen Evidenz zu beiden Wirkstoffen Ergebnisse vorliegen.</p>	<p>Für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Lenvatinib und Sorafenib liegen keine geeigneten Daten aus den Studien DECISION und SELECT vor. Der indirekte Vergleich kann daher nicht für zur Ableitung eines Zusatznutzens im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Lenvatinib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 24. Juni 2019  
von 12.55 Uhr bis 13.33 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH**:

Frau Dr. Hüber  
Herr Mehlig  
Herr Dr. Steinert  
Herr Dr. Schwenke

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmerin der **Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e. V. (DGAV)**:

Frau Prof. Dr. Lorenz

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)**:

Herr Prof. Dr. Luster

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 12:55 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel zur Anhörung zu Lenvatinib nach Aufhebung des Orphanstatus. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Mai, die Sie a) zur Kenntnis genommen haben und zu der Sie b) auch Stellung genommen haben. Stellungnahmen haben zum einen Eisai als Hersteller, zum anderen die DGHO, die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, Sektion Schilddrüse, die Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie sowie Bayer Vital GmbH und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller abgegeben.

Ich muss zunächst für das Wortprotokoll die Anwesenheit feststellen und bitte Sie zugleich mit Blick auf das Protokoll darum, dass Sie, wenn Sie nachher das Wort ergreifen, jeweils Ihren Namen und die Sie entsendende Fachgesellschaft oder das Unternehmen zu nennen, das Sie vertreten. Für Eisai müssten Frau Dr. Hüber, Herr Mehlig, Herr Dr. Steinert und Herr Dr. Schwenke da sein – jawohl. Dann müssten für die DGAV Frau Professor Dr. Lorenz da sein – jawohl –, Herr Professor Luster für die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin und Herr Professor Wörmann für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie – ja. Ferner ist Herr Rasch für den vfa anwesend; Herr Werner ist immer noch nicht da. – Damit haben wir die Anwesenheit festgestellt.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, in die Problematik aus seiner Sicht einzuführen, und dann würden wir eine muntere Frage-und-Antwort-Runde anschließen. Wer möchte einführen? – Herr Mehlig, bitte.

**Herr Mehlig (Eisai):** Ich bin Market-Access-Manager bei Eisai. – Vielen Dank, Herr Professor Hecken, für Ihre Einführung. Ich würde gerne, bevor wir anfangen, kurz unser Team vorstellen. Herr Dr. Gunnar Steinert ist Senior Medical Manager in unserer Onkologie und steht Ihnen für medizinisch-wissenschaftliche Fragestellungen zur Verfügung. Herrn Dr. Schwenke brauche ich in dieser Runde wohl nicht vorzustellen; er berät uns zu methodischen und biometrischen Fragestellungen der Nutzenbewertung. Frau Dr. Katja Hüber ist Market Access Advisor in unserem Team; wenn Sie damit einverstanden sind, Herr Professor Hecken, würde Frau Dr. Hüber die Einleitung für Eisai vortragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön, Frau Dr. Hüber.

**Frau Dr. Hüber (Eisai):** Vielen Dank, Herr Mehlig. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Auch von meiner Seite herzlichen Dank für die Gelegenheit, unsere Position zu Lenvatinib bei progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem radiojodrefraktärem Schilddrüsenkarzinom im Rahmen dieser Anhörung vertreten zu können.

Wie Ihnen bekannt ist – das hatte Herr Professor Hecken auch schon erwähnt –, haben wir Lenvatinib beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom oder auch kurz DTC bereits 2015 in diesem Kreis diskutiert. Notwendig wurde die erneute Bewertung durch die Aufhebung des Orphan-Drug-Status von Lenvima als Folge der Zulassungserweiterung für das Leberzellkarzinom im vergangenen Jahr. Auch wenn diese erneute Bewertung von Lenvatinib im DTC nicht unter den Orphan-Drug-Regularien erfolgt, so handelt es sich beim

differenzierten Schilddrüsenkarzinom dennoch um eine seltene Erkrankung, also eine Orphan Disease. Wir sind überzeugt davon, dass Lenvatinib ohne Zweifel in dieser seltenen Erkrankung, in der es nur Lenvatinib und Sorafenib als Therapieoptionen für die betroffenen Patienten gibt, einen Zusatznutzen hat.

Das Schilddrüsenkarzinom hat einen Anteil von weniger als 2 Prozent an allen Tumorerkrankungen in Deutschland, wobei das differenzierte Schilddrüsenkarzinom die häufigste Form der Schilddrüsenkarzinome darstellt. Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom, für die eine Operation und eine Radiojodtherapie keine Option mehr darstellen, haben eine deutlich schlechtere Prognose als Patienten, die auf diese Therapien noch ansprechen. So beträgt die verbleibende Überlebenszeit für Patienten mit radiojodrefraktärem DTC etwa drei Jahre.

Für radiojodrefraktäre Patienten stand vor Beginn der Lenvatinib-Zulassungsstudie SELECT keine effektive Behandlungsoption zur Verfügung. Mit der Zulassung von Lenvatinib im Jahr 2015 und der zVT Sorafenib im Jahr 2014 gab es erstmals effektive Therapieoptionen für die betroffenen Patienten. Lenvatinib ist in der Behandlung des radiojodrefraktären differenzierten Schilddrüsenkarzinoms heutzutage unverzichtbar. Aktuelle internationale und nationale Veröffentlichungen und Leitlinien geben eine klare Empfehlung für Lenvatinib als Erstlinientherapie bei der Behandlung von Patienten im Anwendungsgebiet. Lenvatinib ist dabei die von Experten gegenüber der zVT Sorafenib aufgrund der deutlich höheren Wirksamkeit bevorzugte Therapieoption.

Im Dossier hat Eisai den Zusatznutzen gegenüber der zVT über einen adjustierten indirekten Vergleich abgeleitet. Ein direkter Vergleich zwischen Lenvatinib und Sorafenib war zum Zeitpunkt der Studiendurchführung nicht möglich, weil keines der Präparate damals zugelassen war. Das IQWiG teilt in seinem Bericht grundsätzlich die Position von Eisai, dass die für den Vergleich herangezogenen pivotalen randomisierten kontrollierten Studien SELECT und DECISION hinreichend ähnlich waren, um einen validen indirekten Vergleich durchführen zu können. Hierbei ist zu betonen, dass der indirekte Vergleich auf Grundlage zweier hochwertiger Studien erfolgte, in die insgesamt über 800 Patienten aufgenommen und ausgewertet wurden. Wir haben es hier also mit einer beeindruckenden Datenlage in einer seltenen Erkrankung zu tun. Ein adjustierter indirekter Vergleich auf Basis von je einer Studie pro Seite ist bei der vorliegenden hohen qualitativen Ergebnissicherheit adäquat und ausreichend, um eine Bewertung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung vorzunehmen.

Wie bereits im ersten Verfahren zu Lenvatinib dargelegt, sind wir der Überzeugung, dass das progressionsfreie Überleben, das PFS, im Zusammenhang mit der schwer zu behandelnden, lebensbedrohlichen Form des Schilddrüsenkarzinoms und den sehr ausgeprägten Behandlungsergebnissen für Lenvatinib patientenrelevant ist. So zeigte sich im indirekten Vergleich ein deutlicher, signifikanter und patientenrelevanter Vorteil von Lenvatinib, belegt durch eine 66-prozentige Risikoreduktion für einen Progress gegenüber Sorafenib. In der SELECT-Studie wurde dabei im Lenvatinib-Arm ein medianes PFS von mehr als 18 Monaten erreicht. Es ist schwer vorstellbar, dass ein PFS von mehr als der Hälfte der verbleibenden Überlebenszeit von drei Jahren nicht patientenrelevant sein soll. Hinzu kommt, dass dem PFS durch das ethisch zwingend notwendige Cross-over-Design der SELECT- und der DECISION-Studie, das heißt dem Wechsel vom Placebo- in dem Verum-Arm nach Progress, in diesem Fall eine spezielle Bedeutung zukommt.

Der über alle Analysen hinweg beobachtete numerische Vorteil im Gesamtüberleben von Lenvatinib gegenüber Sorafenib stützt die beeindruckenden Ergebnisse zum PFS. Ohne Frage sind die Ergebnisse zum PFS und zum Gesamtüberleben für Patienten relevant und in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit konnten keine Unterschiede zuungunsten von Lenvatinib festgestellt werden. Aufgrund des unter Lenvatinib beobachteten längeren PFS im Vergleich zu Sorafenib ist jedoch eine erheblich längere Beobachtungszeit unter Lenvatinib anzunehmen, wodurch von einer Verzerrung zuungunsten von Lenvatinib ausgegangen werden kann. Da Eisai keine zeitadjustierten Daten für Sorafenib aus der DECISION-Studie vorlagen, konnte beim indirekten Vergleich nicht für diese Verzerrung zuungunsten von Lenvatinib adjustiert werden. Aufgrund der Ausrichtung der Verzerrung wäre eine Überlegenheit von Lenvatinib grundsätzlich möglich, kann aber auf Basis der vorliegenden Daten nicht final abgeklärt werden. Unstrittig ist hingegen, dass es keinen Nachteil von Lenvatinib in der Verträglichkeit gegenüber Sorafenib gibt.

Zusammenfassend ergeben sich für die Endpunkte PFS und Gesamtüberleben teils signifikante, teils numerische Vorteile für Lenvatinib gegenüber Sorafenib. Den positiven und patientenrelevanten Vorteilen im Bereich der Wirksamkeit stehen keine negativen Ergebnisse zu Verträglichkeitsendpunkten gegenüber. Unter Beachtung dieser Ergebnisse, der Schwere der Erkrankung sowie der immer noch sehr beschränkten Therapieoptionen und den unterschiedlichen Auffassungen zum PFS innerhalb des G-BA Rechnung tragend, ergibt sich für Lenvatinib ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom, das nicht auf eine Radiojodtherapie anspricht. – Nochmals vielen Dank für die Möglichkeit dieser Einleitung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Ich schaue in die Runde. – Fragen? – Wer möchte beginnen? – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielen Dank für die einführenden Worte. Ich habe eigentlich nur eine Anmerkung, gar keine Frage. Es geht um die von Ihnen angesprochene hohe Ergebnissicherheit. Wir haben hier einen indirekten Vergleich von jeweils einer Studie auf jeder Seite, und das bedeutet per se schon keine hohe Ergebnissicherheit, sondern da ist die Ergebnissicherheit von vornherein herabgesetzt. Hinzu kommt das hohe Verzerrungspotenzial bei den Endpunkten Gesamtüberleben und vor allen Dingen auch bei den Nebenwirkungen, die auf Grundlage der unterschiedlichen Beobachtungszeiten eigentlich nicht verwertbar sind. Deswegen halte ich es für ein bisschen gewagt, hierbei von hoher Ergebnissicherheit zu reden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Ja, bitte schön, Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Eisai):** Wir müssen hier auf jeden Fall zwischen hohem Verzerrungspotenzial und eingeschränkter Ergebnissicherheit trennen. In der Tat ist es so, dass die Studien an sich schon eine hohe Ergebnissicherheit haben. Dass man dann, wenn man nur eine Studie hat, natürlich maximal einen Hinweis ableiten kann, es sei denn, es sind Gigantenstudien, ist auch klar; das Methodenpapier können wir insoweit auch lesen. Natürlich sind aber auch ganz generell indirekte Vergleiche mit einer Studie auf jeder Seite möglich.

In diesem Fall, mit zwei doppelblinden RCT, ist es sehr wohl so, dass wir eine hohe Ergebnissicherheit innerhalb der Studie haben. Zwar haben wir für einige Endpunkte wie beim OS und auch bei der Verträglichkeit oder Sicherheit ein hohes Verzerrungspotenzial; aber wir wissen um die Verzerrung, die zudem zuungunsten von Lenvatinib ist, sodass wir eine untere Abschätzung der Wirksamkeit und der Sicherheit vornehmen können. Wenn wir da – nehmen wir einmal die Sicherheit – eben keinen Unterschied sehen, dann können wir angesichts der deutlich längeren Nachbeobachtungszeit davon ausgehen, dass zumindest kein größerer Schaden da ist.

Auf der anderen Seite gilt zum Gesamtüberleben Folgendes: Es gab sehr viele Patienten, die einen Cross-over hatten; wir sehen aber durch die Bank, egal welche Analyse man sich anschaut, numerische Vorteile. Das heißt, der Punktschätzer für das Hazard Ratio ist immer unter der Eins. Zudem haben wir noch dieses beeindruckende PFS mit einem Hazard Ratio von 0,34 bzw. eine 66-prozentige Risikoreduktion. Das alles als Gesamtpaket ist für uns durchaus aussagekräftig und bewertbar.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Eine kurze Replik dazu: Natürlich bedingt auch das Verzerrungspotenzial die Ergebnissicherheit. Ich glaube, dass das nicht voneinander zu trennen ist. Auch wenn die Ergebnisse zum Gesamtüberleben über die verschiedenen Modelle, so sage ich mal, konsistent sind, heißt das ja nicht, dass es nicht hoch verzerrt sein und man trotzdem die Ergebnisse hinterfragen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön, Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Eisai):** Genau. Ganz kurz: Man kann es nicht komplett trennen; es ist aber nicht zwangsläufig so, dass ein hohes Verzerrungspotenzial zu einer eingeschränkten Ergebnissicherheit führt. Das kennen wir ja auch schon aus anderen Verfahren. Der Punkt, den wir sagen wollen, ist einfach, dass wir eine untere Abschätzung der Wirksamkeit und der Sicherheit vornehmen können und dass wir beim Gesamtüberleben eben diesen numerischen Vorteil in allen Analysen haben. Auch in den nicht adjustierten Analysen sehen wir überall den numerischen Vorteil. So kommen wir insgesamt auf den nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann frage ich mal die Praktiker: Wie sehen Sie jetzt den Stellenwert von Lenvatinib im Anwendungsgebiet, insbesondere gegenüber Sorafenib? Gibt es da irgendwo ein Gefühl, das man äußern könnte? – Wer möchte? – Herr Professor Luster.

**Herr Prof. Dr. Luster (DGN):** Vielleicht nach dieser intensiven methodischen Diskussion noch einmal etwas zur Entität: Radiojodrefraktäres Schilddrüsenkarzinom ist sehr viel seltener als die 2 Prozent Gesamtschilddrüsenkarzinom. Insofern haben wir es mit einer extrem raren Erkrankung und ganz geringen Patientenzahlen zu tun. Die Einführung von TKI, also dieser Stoffgruppe, hat da durchaus einen Quantensprung bewirkt, sodass wir diesen Patienten, die bisher eigentlich in einer desperaten Situation waren, endlich etwas anbieten können. Aus unserer Sicht hat Lenvatinib durchaus das potentere Wirkungsprofil und ist auch von den Nebenwirkungen her akzeptabel. Für das Sorafenib – dies ist vielleicht einigen auch bekannt – stehen die Hand-Fuß-Syndrome stark im Vordergrund, die den



Patienten das Leben schwer machen. Insofern verschiebt sich die Verordnungspraxis zumindest in unseren Händen – ich denke, ich darf da auch für Frau Professor Lorenz sprechen – aufgrund der Tolerabilität der Medikamente mehr und mehr in Richtung Lenvatinib.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ähnliche Rückmeldung: Auf der einen Seite scheint Lenvatinib in der Verordnung das beliebtere Präparat zu sein, und das hat ganz wesentlich etwas mit den Nebenwirkungen zu tun; das Hand-Fuß-Syndrom wurde schon angesprochen. Auf der anderen Seite wird man Patienten mit einer ausgeprägten Hypertonie nicht primär auf Lenvatinib einstellen; da muss häufig die Dosis reduziert werden. Diese Patienten leben lange – wir hatten es auch schon angemerkt –; deswegen sind wir nicht ganz glücklich, dass es keinen neuen Datenschnitt gibt. Wir reden über Daten von 2014. Da hätte man sich noch solidere Analysen vorstellen können, auch bezüglich des Follow-ups und des Switchings und ebenfalls bezogen auf weitere Modelle, um für das Switching zu korrigieren. In der Praxis ist es so, dass viele Patienten inzwischen beide Präparate irgendwann bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe zwei Fragen; eine davon betrifft das PFS. Sie, Herr Dr. Schwenke, haben als pharmazeutischer Unternehmer auf den Vorteil beim PFS im indirekten Vergleich mit allen Unsicherheiten hingewiesen. Soweit ich das verstanden habe, wirkt bei diesem Erkrankungsbild ein Progress sehr symptomatisch, sodass es der Patient merkt und es für ihn in irgendeiner Art und Weise tatsächlich relevant ist. Jetzt ist meine Frage: Wie haben Sie hier das PFS erhoben? Haben Sie das hier so erhoben, dass diese Aspekte mit einfließen?

Meine andere Frage ist vielleicht auch damit verbunden und betrifft die Lebensqualitätsdaten, die ja leider nicht erhoben wurden. Das betrifft sowohl das PFS als auch den Punkt mit dem Hand-Fuß-Syndrom unter Sorafenib, wobei wir aus der Praxis jetzt gehört haben, dass zumindest diejenigen Patienten, die Probleme mit einer Hypertonie haben und daher Sorafenib bekommen, sehr unter dem Hand-Fuß-Syndrom leiden. Aber das konnte ja hier mangels Lebensqualitätsdaten dann auch nicht gezeigt werden. Vielleicht könnten Sie auch dazu noch einmal etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke, bitte.

**Herr Dr. Schwenke (Eisai):** Vielleicht darf ich mit dem PFS starten und dann für die Lebensqualität und die Sicherheit an meinen Kollegen übergeben. – Beim PFS ist es so, dass entsprechend für Zulassungsstudien auch hier RECIST-Kriterien angewandt wurden, das heißt bildgebende Verfahren angewandt wurden, womit dann der Progress bestätigt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann zum zweiten Teil Herr Steinert.

**Herr Dr. Steinert (Eisai):** Ich möchte die verschiedenen Punkte gerne nochmals aufgreifen. Zunächst zum Hand-Fuß-Syndrom: Aus der Sicht der Daten, die wir gesehen haben, sehen

wir bei Sorafenib doppelt so viel Hand-Fuß-Syndrome, alle Grade; wir sprechen hier über fast 70 Prozent. Das ist eben unter Lenvatinib deutlich niedriger ausgeprägt.

Berechtigte Frage auch zur Lebensqualität: Für den indirekten Vergleich lagen die Daten nicht vor, die auf Basis der beiden pivotalen Studien herangezogen werden. Die Lebensqualitätsdaten werden aber prospektiv in einer anderen Studie erhoben, die jedoch einen Vergleich unterschiedlicher Dosierung bei zwei Lenvatinib-Armen darstellt, die damit nicht AMNOG relevant sind und zudem auch noch nicht zur Verfügung stehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann und dann Herr Nell.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht noch ergänzend. Wir hatten es damals schon erwähnt: Die Studie ist insofern exemplarisch gut, weil sie ja Patienten nahm, die nach der vorherigen Radiojodtherapie progredient waren. Das heißt, es passt ja auch, dass im Placebo-Arm und im Kontroll-Arm nur 0 oder 1 Prozent Remission da waren. Es ist wirklich die richtige Selektion für die Patienten getroffen worden. Insofern ist das durchaus eine wichtige Studie. Sie waren dann weiter progredient. Aber insgesamt ist das dann schon eine Studie, die meines Erachtens genau die Behandlungsrealität widerspiegelt.

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

**Herr Dr. Nell:** Ich habe ebenfalls eine Frage zum PFS. Kann das längere PFS nicht auch durch unterschiedliche Einschlusskriterien in den beiden Studien bedingt oder mitbedingt sein? Die Zeit bis zur Erfassung eines Progresses betrug in der SELECT-Studie 13 Monate, während es in der DECISION-Studie 16 Monate waren. Daraus kann man ja auch schließen, dass sich die Patienten in der DECISION-Studie in einem weiter vorangeschrittenen Erkrankungsstadium befanden. – Neben dieser habe ich noch eine andere Frage an Eisai: Planen Sie unter Umständen eine direkt vergleichende Studie Lenvatinib/Sorafenib?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Steinert, bitte.

**Herr Dr. Steinert (Eisai):** Ich möchte gerne auf den Punkt eingehen, ob hier das Patientenkollektiv unterschiedlich war. Wenn Sie sich die Placebo-Gruppe angucken – jetzt sprechen wir über die pivotalen Studien beider Substanzen –, so erkennen Sie, dass interessanterweise die Placebo-Patienten in der Lenvatinib-Studie deutlich schlechter laufen. Deshalb ist es ja noch beeindruckender, zu sehen, was Lenvatinib bezüglich des progressionsfreien Überlebens leisten kann. Wir sprechen ja im indirekten Vergleich über eine 66-prozentige Reduktion für das Aufhalten des weiteren Fortschreitens der Tumorerkrankung. – Ihre zweite Frage war – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Planen Sie eine direkt vergleichende Studie?

**Herr Dr. Steinert (Eisai):** Der Direktvergleich ist gegenwärtig nicht geplant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Luster.

**Herr Prof. Dr. Luster (DGN):** Ich wollte nur ganz kurz noch einmal auf die Frage von Frau Müller bezüglich der Nebenwirkungen und der Symptomatik zurückkommen. Letztendlich ist genau das ein Punkt, den wir mit den Patienten besprechen und der bei der Auswahl der Patienten eine Rolle spielt, je nachdem, welche Komorbiditäten die jeweiligen Patienten

aufweisen, ob man eher das eine oder eher das andere Präparat nimmt. Wenn man zum Beispiel bereits in der Vorgeschichte einen nennenswerten Bluthochdruck hat, dann neigt man dazu, das Sorafenib zu geben, und umgekehrt. Es gibt ja durchaus Patienten, die Hautprobleme haben; da macht man es genau umgekehrt. Aber der Trend ist eindeutig Richtung Lenvatinib.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ist das okay, Frau Müller?

**Frau Dr. Müller:** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Jetzt habe ich nochmals Frau Müller, dann Herrn Steinert.

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte jetzt ein anderes Thema ansprechen. Wollten Sie noch etwas zu dem vorher Gesagten äußern?

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

**Herr Dr. Steinert (Eisai):** Ja, ich wollte etwas zur Hypertonie sagen. Wir können ja nur über die Daten sprechen, die wir sehen und die wir ausgewertet haben. Wenn man sich die Zulassungsstudie von Lenvatinib anschaut, so waren mehr als 50 Prozent der Patienten bereits hypertensiv und wurden frühzeitig eingestellt. Wenn man sich dann die Hypertonie im Verlauf in der Therapie anschaut, so brachen am Ende des Tages nur 1,1 Prozent der Patienten, die eine Grad-III-/Grad-IV-Hypertonie zeigten, die Therapie ab. Wir haben auch gesehen: Wenn eine Hypertonie unter der Therapie von Lenvatinib auftrat, so geschah dies sehr früh, etwa 2,1 Wochen nach der Initiierung der Therapie, was wiederum das Signal gibt, dass man durch entsprechende Deeskalationsmaßnahmen die Patienten sehr lange auf Therapie lassen und die Therapie fortführen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Jetzt Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe noch zwei eher methodische Fragen. Eine davon betrifft die Nebenwirkungen im indirekten Vergleich. Das IQWiG hat darauf hingewiesen, dass es da besonders hohe Verzerrungen gebe, weil eben nicht für unterschiedliche Behandlungszeiten adjustiert wurde. Jetzt nur noch mal zur Bestätigung: Ich gehe davon aus, dass das daran liegt, dass Sie aufseiten der DECISION-Studie die entsprechenden Daten nicht zur Verfügung hatten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke, bitte.

**Herr Dr. Schwenke (Eisai):** Genau, so ist es. Wir haben die Publikation von Brose. Dort sind, wie bei Publikationen üblich, eben die Inzidenzraten gezeigt und nicht die Zeit bis zum Ereignis. Deswegen können wir keine Ereigniszeitanalysen machen. Da sind wir auf die Inzidenzdaten zurückgeworfen.

**Frau Dr. Müller:** Gut. Dann ist das nicht zu heilen. – Außerdem habe ich eine zweite methodische Frage, und zwar geht es um den Versuch einer Adjustierung für Cross-over, Rank Preserving structural Failure Time Model. Diesen Versuch haben Sie unternommen, und es ist eigentlich auch eine Methode, die sozusagen empfohlen wird, allerdings unter

bestimmten Voraussetzungen. Könnten Sie sich noch einmal dazu äußern – vielleicht Sie, Herr Dr. Schwenke, oder sonst von medizinischer Seite Herr Dr. Steinert –, inwieweit Sie hier die Voraussetzungen für die Anwendung dieses Modells gegeben sehen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Schwenke beginnt.

**Herr Dr. Schwenke (Eisai):** Letztendlich war die Adjustierung mit dem Rank Preserving structural Failure Time Model so auch vorgeplant. Zum Glück wurde bei der Sorafenib-Studie, der DECISION, ebenfalls genau dieses Modell verwendet, sodass wir dann im indirekten Vergleich die gleichartig adjustierten Analysen gegenüberstellen konnten. Es war in der Tat das IPCW-Modell, also eine weitere Adjustierung, geplant – dies vielleicht auch für Sie noch mal, Herr Wörmann. Allerdings konvergierte dieses Modell nicht, sodass wir keine Ergebnisse herausbekommen konnten. Es ist auch im Studienreport so dargelegt, dass einfach die Annahmen für dieses Modell nicht funktioniert haben, sodass das Modell dann keine Ergebnisse geliefert hat, das Rank Preserving Model allerdings schon.

Beim Rank Preserving Model geht man eben davon aus, dass der Behandlungseffekt, also das Hazard, über die Zeit konstant sein soll. Das kann man nicht statistisch prüfen, das kann man nur visuell prüfen. Das heißt, man schaut sich die Hazards über die Zeit an – das ist ja auch die Grafik, die wir im Modul 4 dargestellt haben –, wobei man natürlich gewisse Schwankungen sieht, wie das halt in Daten so ist. Aber wenn man über den gesamten Zeitverlauf schaut, gilt diese Annahme schon als gerechtfertigt, wobei das Modell für entsprechende Abweichungen auch nicht sonderlich anfällig ist, sodass man hier schon sagen kann: Dieses Modell ist durchaus adäquat für diese Art Daten.

Zudem haben wir eben für beide Studien die gleiche Methode. Herr Vervölgyi hat ja im IQWiG-Report geschrieben, die „gängige Methode“; so sehe ich es auch: Es ist nicht allein die glücklich machende Methode. Es gibt nicht die Standardmethode, aber das ist sicherlich eine der gängigen Methoden, um für dieses Cross-over zu adjustieren, was natürlich auch einen Hinweis geben kann; das ist klar. Aber man sieht sehr schön: Wenn man auf beiden Seiten diese Adjustierung vornimmt, kommt es eben nicht dazu, dass der Punktschätzer für das Hazard Ratio für das Gesamtüberleben plötzlich über die Eins rutscht; im Gegenteil, es wird tendenziell eher besser.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das ist bei vielen Kinaseinhibitoren ein großes Thema gewesen, und hier, bei einer Switching-Rate von über 80 Prozent, ist das höchst relevant für das Ergebnis, ob wir überhaupt eine Chance auf einen Overall-Survival-Vorteil haben. Ich weiß nicht, wie Sie es sehen: Wir neigen im Moment dazu, dass wir alle drei Modelle gerne gerechnet sähen. Das heißt, das wäre sowohl das Rank Preserving-, als auch Inverse-, als auch das Zweistufenmodell, weil die Ergebnisse nicht identisch sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi und dann noch mal Herr Steinert.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Das haben wir auch schon intensiv diskutiert, schon vor ein paar Jahren bei „IQWiG im Dialog“: Zu wünschen ist eigentlich eine Studie ohne Cross-over, weil alle Modelle nun einmal ihre Schwierigkeiten haben. Die Frage ist tatsächlich, gerade bei dem RPSFT: Ist es inhaltlich wirklich gerechtfertigt, dass der Effekt oder dieser Faktor Accelerated Failure Time tatsächlich immer über die Zeit konstant ist? Sicherlich kann man

sich fragen, ob das wirklich so ist und ob die dahinter steckende Annahme wirklich zutreffend und valide ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Steinert, dann Frau Müller.

**Herr Dr. Steinert (Eisai):** Ich denke, das eine ist, was wir uns methodisch wünschen, und das andere ist, was klinisch sinnvoll ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Und ethisch vertretbar. Klinisch sinnvoll und ethisch vertretbar.

**Herr Dr. Steinert (Eisai):** Ja, absolut. Sie haben vollkommen recht, darauf wollte ich jetzt hinaus. –Wir sehen bei den Placebo-Patienten, dass sie einen Progress nach 3,6 Monaten haben. Natürlich hatten wir durch die Studien vorher schon einen Hinweis, welches Potenzial Lenvatinib haben kann. Wir sehen im Verum-Arm 18,6 Monate. Angesichts dessen ist es ethisch überhaupt nicht vertretbar, hier zu sagen: Ihr dürft nicht in den anderen Arm switchen. Wir sehen ja einen über 80-prozentigen Cross-over. Gerade in einer so seltenen Erkrankung, wie Herr Professor Luster vorhin auch gesagt hat, bei der die Patienten lange Zeit nichts hatten, sie also einfach keine Therapiealternative für die verschiedenen Patientenprofile hatten, die natürlich jeden Tag aufploppen und angesichts derer man sagt, hier müsse man eine individuelle Entscheidung treffen können, war es sehr wohl sinnvoll, diesen Cross-over zu machen. Wenn wir zukünftig Studien haben, die gegen Placebo gehen, kann ich mir nicht vorstellen, dass wir den Patienten einen Cross-over versagen werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Professor Lorenz.

**Frau Prof. Dr. Lorenz (CAEK, DGAV):** Ich kann das aus therapeutischer Sicht eigentlich nur unterstreichen. Natürlich ist es wünschenswert, Modellstudien zu haben, die das Cross-over ausschließen würden oder eben, wie Sie gesagt hatten, vorausgehend einen Eins-zu-eins-Vergleich nachholen würden. Aus therapeutischer Sicht ist das unethisch, weil wir diesen Patienten nichts anderes anbieten können. Das Nebenwirkungsspektrum, was schon angedeutet worden ist und was Herr Professor Luster auch erwähnt hatte, ist schon heute so, dass ein Eins-zu-eins-Vergleich eigentlich für uns nicht mehr attraktiv ist, weil wir schon jetzt Patienten nach den Voraussetzungen mit der einen oder anderen Substanz selektionieren. Aber prioritär geht eben aufgrund der erhöhten Potenz des Lenvatinib der Trend eindeutig zu diesem Wirkstoff.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Das hat sich jetzt erledigt, Herr Vervölgyi hat sich ja dazu geäußert, wie Sie die Annahme sehen. Ich weiß nicht, ob die Kliniker noch etwas zum Behandlungseffekt über die Zeit und dazu sagen sollen, wie ihre Erfahrung mit den beiden Substanzen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Luster.

**Herr Prof. Dr. Luster (DGN):** Es ist wirklich so, wie eben schon angedeutet, dass viele der Patienten beide Substanzen sequenziell bekommen, weil die Resistenzen in typischen Zeiträumen – wir haben gerade vorher davon gesprochen – zwischen sechs und 18 Monaten, um eine grobe Schätzung zu geben, dann doch auftreten, und daran

anschließend kommt eben die Second-Line. Insofern ist oftmals die Sequenz das, was die Patienten haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Das war ein Missverständnis. Die Frage war, ob der Behandlungseffekt nach Ihrer Erfahrung über die Zeit konstant ist, weil man bei diesem Modell ja davon ausgeht, dass man den Rank, den man dem Patienten zugeordnet hat, sozusagen fortschreibt.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Im Prinzip ja. Im Einzelfall gibt es offensichtlich einen wellenförmigen Verlauf, den wir bei vielen von diesen Krankheiten über die Zeit sehen, wobei wir gar nicht wissen, welche Biorhythmen dahinterstehen; deswegen eben unsere Vorsicht. Wir würden uns wahrscheinlich bei solchen komplexen Modellen im Moment nicht auf eine Rechenmethode zurückziehen.

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

**Frau Dr. Müller:** Gut, aber bei den anderen muss man dann auch jeweils die Annahmen prüfen.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das ist genau so. Insofern sind beide Annahmen auch mit Nachteilen behaftet.

**Frau Dr. Müller:** Okay. Aber Sie haben keinen typischen Verlauf mit einem extremen Ansteigen des Effektes –

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nein.

**Frau Dr. Müller:** – oder eine Abnahme, sondern eher – –

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das würde grundsätzlich passen.

**Frau Dr. Müller:** Okay, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Lorenz, Sie hatten sich noch gemeldet.

**Frau Prof. Dr. Lorenz (CAEK, DGAV):** Auch zu dieser Frage noch: Es ist individuell so unterschiedlich, da wir eben auch nebenwirkungsabhängig wiederum die Dosis über die Länge der Therapiedauer anpassen, sodass auch da das Stable Disease schwer einzuordnen ist, und es sind eben so wenige Patienten, dass man das jetzt nicht als grundsätzlich gegeben annehmen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Keine. Damit sind wir durch. – Dann würde ich Ihnen noch mal die Möglichkeit geben, aus ihrer Sicht zusammenzufassen. Herr Mehlig, bitte.

**Herr Mehlig (Eisai):** Vielen Dank. – Ich möchte das gerne ganz kurz halten. Zunächst möchte ich mich bei Ihnen allen für die sehr interessierte und lebhaft Diskussions und vor allem für das Interesse an den klinischen Aspekten dieser seltenen Erkrankung bedanken.

Meines Erachtens können wir heute mitnehmen, dass vor der Einführung von Sorafenib und Lenvatinib das radiojodrefraktäre differenzierte Schilddrüsenkarzinom systemisch nicht effektiv behandelbar war. Jetzt liegen die Zulassungen der beiden Präparate in solch zeitlicher Nähe vor, dass eben eine direkt vergleichende Zulassungsstudie für beide nicht möglich war, weswegen placebo-kontrollierte Studien durchgeführt wurden. Für die Patienten gibt es jetzt also die Möglichkeit, sequenziell mit zwei effektiven und vom Nebenwirkungsprofil her beherrschbaren Präparaten die Behandlung durchzuführen. Ich denke, das ist eine gute Nachricht.

Ebenfalls eine gute Nachricht ist, dass in einer Orphan Disease zwei große randomisierte kontrollierte Studien vorliegen. Die methodische Diskussion, die Herr Dr. Vervölgyi und Herr Dr. Schwenke geführt haben, werden wir sicherlich nicht einvernehmlich beschließen können. Aber ich denke, was wir festhalten können, ist die Tatsache, dass auch seitens Herrn Vervölgyis die grundsätzliche Vergleichbarkeit der beiden Studien aufgrund der Ähnlichkeit der epidemiologischen und klinischen Eingangskriterien für die Studien gegeben war und dass wir gesehen haben, dass sowohl beim Overall Survival adjustiert, aber auch nicht adjustiert für das Cross-over die Risikoreduktion für das Lenvatinib kontinuierlich und durchgängig gezeigt wurde.

Es gab keine signifikanten Vorteile; das haben wir auch in dem Dossier nie anders beschrieben. Aber wenn wir das in der Zusammenschau mit der Risikoreduktion beim Fortschreiten der Erkrankung von einer immerhin 66-prozentigen Risikoreduktion gemeinsam betrachten, ist es auf der einen Seite schwer vorstellbar, dass wir keinen, zugunsten von Lenvatinib liegenden, patientenrelevanten Wirksamkeitsunterschied zwischen den beiden Präparaten haben. Auf der anderen Seite lässt sich mit all den Einschränkungen, die die Vergleiche der Verträglichkeitsprofile aufgrund Fehlens der zeitadjustierten Analysen haben, dennoch feststellen, wie das Herr Dr. Schwenke vorhin auch gesagt hat, dass eine untere Abschätzung der Verträglichkeit vorgenommen werden kann, und da gibt es keine Nachteile von Lenvatinib zu erkennen.

In der Gesamtschau konnten wir einerseits also Wirksamkeitsvorteile für das Lenvatinib gegenüber Sorafenib in einem hochwertigen adjustierten indirekten Vergleich zeigen, der ja auch gemäß der Verfahrensordnung in Abwesenheit eines direkten Vergleichs vorgesehen ist. Wir sehen andererseits keine Nachteile bei der Verträglichkeit, sodass wir insgesamt der Meinung sind, den Nachweis für einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen geführt zu haben.

Insgesamt können wir wohl festhalten, dass für die Patienten mit radiojodrefraktärem Schilddrüsenkarzinom Lenvatinib inzwischen eine etablierte, eine bewährte und insgesamt unverzichtbare Therapieoption geworden ist. – Vielen Dank noch einmal.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, herzlichen Dank, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Somit ist diese Anhörung beendet. Selbstverständlich werden wir das, was jetzt diskutiert worden ist, in unsere Abwägungen und Betrachtungen einbeziehen. – Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 13:33 Uhr

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



# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2018-B-204 Lenvatinib**

Stand: November 2018

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

### Lenvatinib

[zur Behandlung des radiojodrefraktären, progressiven, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten differenzierten (papillären/follikulären/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinoms (DTC)]

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

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Nicht angezeigt.
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschluss vom 17. Dezember 2015 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V <ul style="list-style-type: none"><li>• Lenvatinib</li></ul>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lenvatinib L01XE29 Lenvima®	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> LENVIMA ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.
Doxorubicin L01DB01 generisch	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei Folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fortgeschrittenes papilläres/follikuläres Schilddrüsenkarzinom</li> <li>• [...]</li> </ul>
Sorafenib L01XE05 Nexavar®	<u>Differenziertes Schilddrüsenkarzinom:</u> Nexavar ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom, welches gegenüber radioaktivem Jod refraktär ist.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	2
1 Indikation .....	3
2 Systematische Recherche.....	3
3 Ergebnisse.....	4
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte .....	4
3.2 Cochrane Reviews .....	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	5
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	14
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	15
Referenzen .....	17

## **Abkürzungsverzeichnis**

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DTC	differenziertes Schilddrüsenkarzinom
EBRT	External-beam radiation therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
IMRT	Intensity-modulated radiation therapy
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RAI	Radiojodtherapie
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## **1 Indikation**

Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.

## **2 Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Schilddrüsenkarzinom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 20.09.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 570 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 4 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte**

---

#### **G-BA, 2015 [1].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Dezember 2015 - Lenvatinib

#### **Anwendungsgebiet**

Lenvatinib (Lenvima®) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Lenvatinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ausmaß des Zusatznutzens: nicht quantifizierbar

Gültig bis: unbefristet

## 3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

## 3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

## 3.4 Leitlinien

---

### National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2018 [3].

NCCN clinical practice guidelines in oncology: Thyroid carcinoma. Version 1.2018

#### Leitlinienorganisation/Fragestellung

“The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Thyroid Carcinoma address management for the different types of thyroid carcinoma including papillary, follicular, Hürthle cell, [...] carcinoma. Additional sections in these NCCN Guidelines® include [...] Principles of Kinase Inhibitor Therapy in Advanced Thyroid Carcinoma [...].”

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

- The data from key PubMed articles as well as articles from additional sources deemed as relevant to these guidelines and discussed by the panel have been included in this version of the Discussion section (eg, e-publications ahead of print, meeting abstracts).
- Recommendations for which high-level evidence is lacking are based on the panel’s review of lower-level evidence and expert opinion.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed database to obtain literature published between October 8, 2015 and November 11, 2016

##### LoE/GoR

- Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
- Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
- Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
- Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.
- **All recommendations are category 2A unless otherwise noted.**

##### Sonstige methodische Hinweise

- Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.



## Empfehlungen

### Kinase Inhibitor Therapy

**PRINCIPLES OF KINASE INHIBITOR THERAPY IN ADVANCED THYROID CARCINOMA 1-7**

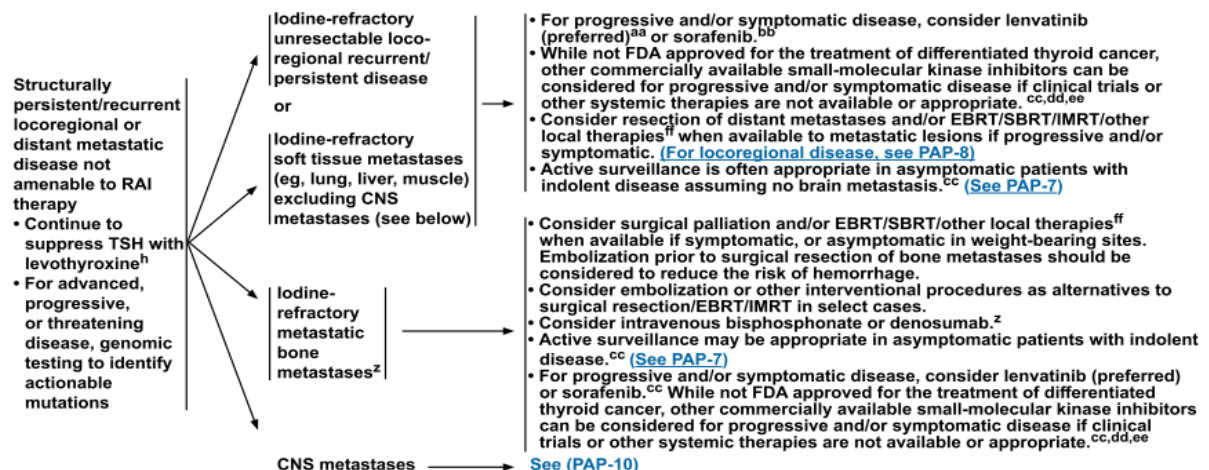
- Oral kinase inhibitors demonstrate clinically significant activity in randomized, placebo-controlled clinical trials in locally recurrent unresectable and metastatic medullary thyroid cancer (MTC) and in radio iodine-refractory differentiated thyroid cancer (DTC).
- When considering kinase inhibitor therapy for individual patients, several factors should be considered.
  - ▶ Kinase inhibitor therapy can be associated with improved progression-free survival, but is not curative.
  - ▶ Kinase inhibitor therapy is expected to cause side effects that may have a significant effect on quality of life.
  - ▶ The natural history of MTC and DTC is quite variable with rates of disease progression ranging from a few months to many years.
- The pace of disease progression should be factored into treatment decisions. Patients with very indolent disease who are asymptomatic may not be appropriate for kinase inhibitor therapy, particularly if the side effects of treatment will adversely affect the patient's quality of life, whereas patients with more rapidly progressive disease may benefit from kinase inhibitor therapy, even if they have drug-induced side effects.
- Optimal management of kinase inhibitor side effects is essential. Where available, guidelines outlining the management of the dermatologic, hypertensive, and gastrointestinal side effects of kinase inhibitors can be used; side effects have been fatal. In addition, dose modification may be required, including dose holds and dose reductions.
- Consider molecular testing to drive targeted therapy decisions particularly related to clinic trial participation. In addition, the presence of some mutations may have prognostic importance.

- <sup>1</sup>Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30:134-141.
- <sup>2</sup>Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384(9940):319-328.
- <sup>3</sup>Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3639-3646.
- <sup>4</sup>Burtness B, Anadkat M, Basti S, et al. NCCN Task Force Report: Management of dermatologic and other toxicities associated with EGFR inhibition in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7 Suppl 1:S5-S21.
- <sup>5</sup>Brose MS, Frenette CT, Keefe SM, Stein SM. Management of sorafenib-related adverse events: a clinician's perspective. *Semin Oncol* 2014;41 Suppl 2:S1-S16.
- <sup>6</sup>Carhill AA, Cabanillas ME, Jimenez C, et al. The noninvestigational use of tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer: establishing a standard for patient safety and monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:31-42.
- <sup>7</sup>Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372(7):621-30.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

### Papillary Carcinoma

#### TREATMENT OF LOCALLY RECURRENT, ADVANCED, AND/OR METASTATIC DISEASE NOT AMENABLE TO RAI THERAPY



<sup>h</sup>See Principles of TSH Suppression (THYR-A).

<sup>z</sup>Denosumab and intravenous bisphosphonates can be associated with severe hypocalcemia; patients with hypoparathyroidism and vitamin D deficiency are at increased risk.

<sup>aa</sup>In a subset of patients (older than 65 years of age), lenvatinib showed an overall survival benefit compared to placebo. Brose MS, Worden FP, Newbold KL, et al. Effect of age on the efficacy and safety of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer in the phase III SELECT trial. *J Clin Oncol* 2017;35:2692-2699.

<sup>bb</sup>The decision of whether to use lenvatinib (preferred) or sorafenib should be individualized for each patient based on likelihood of response and comorbidities.

<sup>cc</sup>Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. See Principles of Kinase Inhibitor Therapy (THYR-B).

<sup>dd</sup>While not FDA approved for treatment of differentiated thyroid cancer, commercially available small-molecule kinase inhibitors (such as axitinib, everolimus, pazopanib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib [BRAF-positive], dabrafenib [BRAF-positive], or cabozantinib [all are category 2A]) can be considered if clinical trials are not available or appropriate.

<sup>ee</sup>Cytotoxic chemotherapy has been shown to have minimal efficacy, although most studies were small and underpowered.

<sup>ff</sup>Ethanol ablation, cryoablation, RFA, etc.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

### Metastatic Disease Not Amenable to RAI Therapy

Patients should continue to receive levothyroxine to suppress TSH levels.

For clinically progressive or symptomatic disease, recommended options include: 1) lenvatinib (preferred) or sorafenib;<sup>320,325</sup> 2) clinical trials for non-131I–responsive tumors; 3) consider other non-FDA approved small molecule kinase inhibitors or systemic therapy if a clinical trial is not available; or 4) consider resection of distant metastases and/or EBRT or IMRT.<sup>392,393</sup>

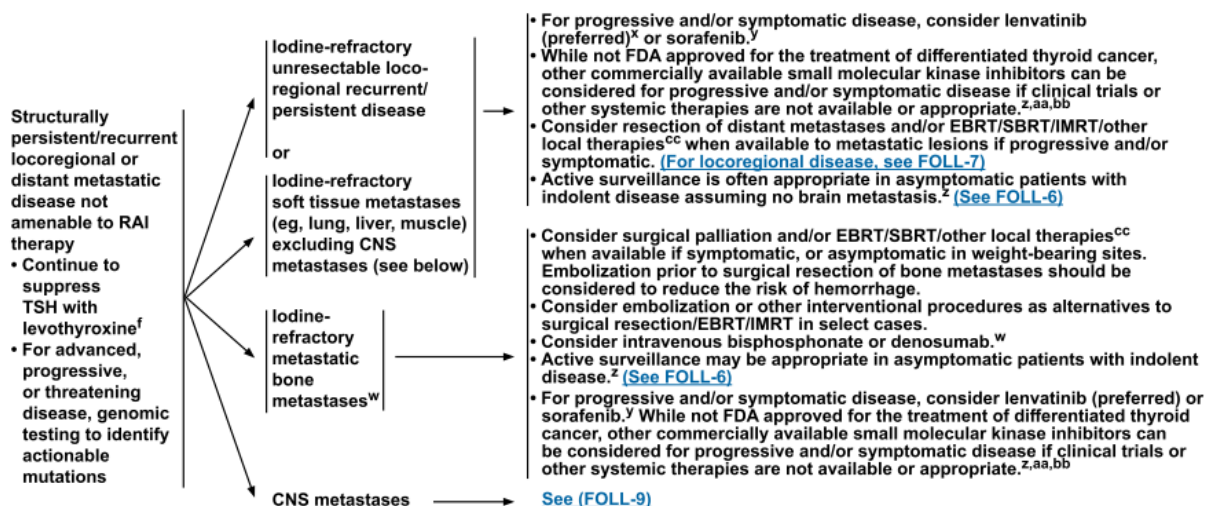
The NCCN Panel feels that lenvatinib is the preferred agent in this setting based on a response rate of 65% for lenvatinib when compared with 12% for sorafenib, although these agents have not been directly compared.<sup>318,320,325</sup>

Other commercially available small-molecule kinase inhibitors may also be considered for progressive and/or symptomatic disease—including axitinib, everolimus, pazopanib, sunitinib, vandetanib, cabozantinib, or vemurafenib (for BRAF-positive disease)—although none have been approved by the FDA for differentiated thyroid cancer [...].

318. Wang E, Karedan T, Perez CA. New insights in the treatment of radioiodine refractory differentiated thyroid carcinomas: to lenvatinib and beyond. *Anticancer Drugs* 2015;26:689-697. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25974026>.
320. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372:621-630. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25671254>.
325. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:319-328. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24768112>.
392. Carhill AA, Cabanillas ME, Jimenez C, et al. The noninvestigational use of tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer: establishing a standard for patient safety and monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:31-42. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23185034>.
393. Van Nostrand D, Atkins F, Yeganeh F, et al. Dosimetrically determined doses of radioiodine for the treatment of metastatic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2002;12:121-134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11916281>.

### Follicular Carcinoma

#### TREATMENT OF LOCALLY RECURRENT, ADVANCED, AND/OR METASTATIC DISEASE NOT AMENABLE TO RAI THERAPY



<sup>f</sup>See Principles of TSH Suppression (THYR-A).

<sup>w</sup>Denosumab and intravenous bisphosphonates can be associated with severe hypocalcemia; patients with hypoparathyroidism and vitamin D deficiency are at increased risk.

<sup>x</sup>In a subset of patients (older than 65 years of age), lenvatinib showed an overall survival benefit compared to placebo. Brose MS, Worden FP, Newbold KL, et al. Effect of age on the efficacy and safety of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer in the phase III SELECT trial. *J Clin Oncol* 2017;35:2692-2699.

<sup>y</sup>The decision of whether to use lenvatinib (preferred) or sorafenib should be individualized for each patient based on likelihood of response and comorbidities.

<sup>z</sup>Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease.

<sup>aa</sup>See Principles of Kinase Inhibitor Therapy (THYR-B).

<sup>bb</sup>While not FDA approved for treatment of differentiated thyroid cancer, commercially available small-molecule kinase inhibitors (such as axitinib, everolimus, pazopanib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib [BRAF-positive], dabrafenib [BRAF-positive], or cabozantinib [all are category 2A]) can be considered if clinical trials are not available or appropriate.

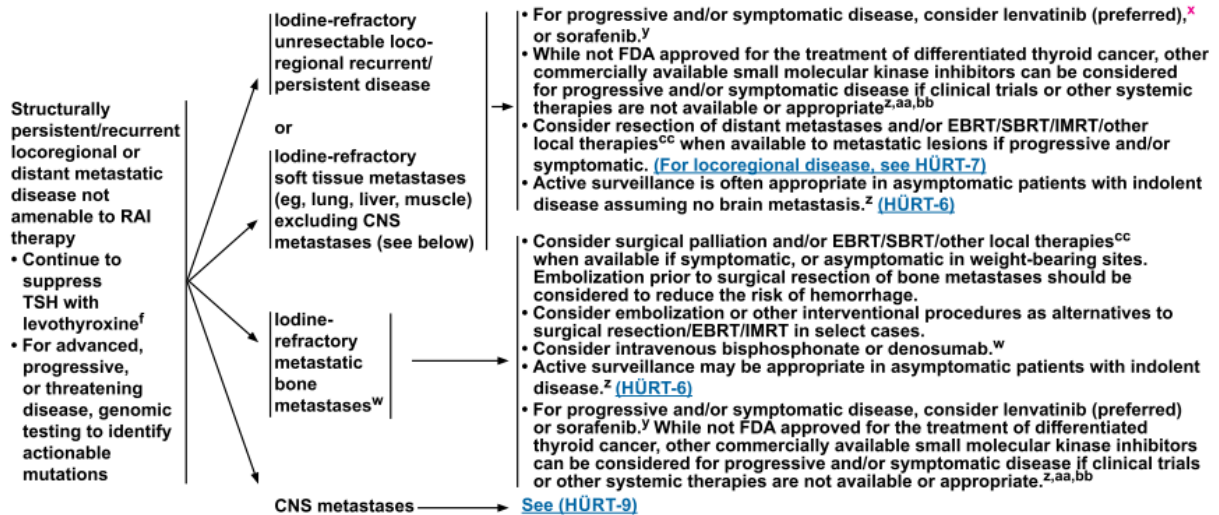
<sup>cc</sup>Cytotoxic chemotherapy has been shown to have minimal efficacy, although most studies were small and underpowered.

<sup>dd</sup>Ethanol ablation, cryoablation, RFA, etc.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

## Hürthle Cell Carcinoma

### TREATMENT OF LOCALLY RECURRENT, ADVANCED, AND/OR METASTATIC DISEASE NOT AMENABLE TO RAI THERAPY



<sup>f</sup>See Principles of TSH Suppression (THYR-A).

<sup>w</sup>Denosumab and intravenous bisphosphonates can be associated with severe hypocalcemia; patients with hypoparathyroidism and vitamin D deficiency are at increased risk.

<sup>x</sup>In a subset of patients (older than 65 years of age), lenvatinib showed an overall survival benefit compared to placebo. Brose MS, Worden FP, Newbold KL, et al. Effect of age on the efficacy and safety of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer in the phase III SELECT trial. J Clin Oncol 2017;35:2692-2699.

<sup>y</sup>The decision of whether to use lenvatinib (preferred) or sorafenib should be individualized for each patient based on likelihood of response and comorbidities.

<sup>z</sup>Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. See Principles of Kinase Inhibitor Therapy (THYR-B).

<sup>aa</sup>While not FDA approved for treatment of differentiated thyroid cancer, commercially available small-molecule kinase inhibitors (such as axitinib, everolimus, pazopanib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib [BRAF-positive], dabrafenib [BRAF-positive], or cabozantinib [all are category 2A]) can be considered if clinical trials are not available or appropriate.

<sup>bb</sup>Cytotoxic chemotherapy has been shown to have minimal efficacy, although most studies were small and underpowered.

<sup>cc</sup>Ethanol ablation, cryoablation, RFA, etc.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

## Haugen BR et al., 2016 [2].

### American Thyroid Association

### 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer

#### Leitlinienorganisation/Fragestellung

“The aim of these guidelines is to inform clinicians, patients, researchers, and health policy makers on published evidence relating to the diagnosis and management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer.”

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

- Task force of specialists with complementary expertise (endocrinology, surgery, nuclear medicine, radiology, pathology, oncology, molecular diagnostics, and epidemiology)
- The specific clinical questions addressed in these guidelines based on prior versions of the guidelines, stakeholder input, and input of task force members.
- Task force panel members were educated on knowledge synthesis methods, including electronic database searching, review and selection of relevant citations, and critical appraisal of selected studies.

- For each question, a primary reviewer performed a literature search, appraised relevant literature, generated recommendations, accompanying text, and a relevant bibliography.

Recherche/Suchzeitraum:

- k.A.

LoE/GoR

TABLE 2. RECOMMENDATIONS (FOR THERAPEUTIC INTERVENTIONS) BASED ON STRENGTH OF EVIDENCE

<i>Recommendation and evidence quality</i>	<i>Description of supporting evidence<sup>a</sup></i>	<i>Interpretation</i>
<b>Strong recommendation</b>		
High-quality evidence	RCT without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Can apply to most patients in most circumstances without reservation
Moderate-quality evidence	RCT with important limitations or strong evidence from observational studies	Can apply to most patients in most circumstances without reservation
Low-quality evidence	Observational studies/case studies	May change when higher-quality evidence becomes available
<b>Weak recommendation</b>		
High-quality evidence	RCT without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Best action may differ based on circumstances or patients' values
Moderate-quality evidence	RCT with important limitations or strong evidence from observational studies	Best action may differ based on circumstances or patients' values
Low-quality evidence	Observational studies/case studies	Other alternatives may be equally reasonable
<b>Insufficient</b>	Evidence is conflicting, of poor quality, or lacking	Insufficient evidence to recommend for or against

Sonstige methodische Hinweise

- Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

**Empfehlungen**

[C37] Which patients with metastatic thyroid cancer can be followed without additional therapy?

RECOMMENDATION 92

(A) Patients with <sup>131</sup>I-refractory metastatic DTC that is asymptomatic, stable, or minimally progressive who are not likely to develop rapidly progressive, clinically significant complications and do not have indications for directed therapy can be monitored on TSH-suppressive thyroid hormone therapy with serial radiographic imaging every 3–12 months.

(Weak recommendation, Low-quality evidence)

[C42] Kinase inhibitors

RECOMMENDATION 96

(A) Kinase inhibitor therapy should be considered in RAI-refractory DTC patients with metastatic, rapidly progressive, symptomatic, and/or imminently threatening disease not otherwise amenable to local control using other approaches. Kinase inhibitors that are FDA approved for differentiated thyroid carcinoma or other available kinase inhibitors (preferably within the context of therapeutic clinical trials) can be considered since the impact of these agents on overall survival and quality of life remains to be defined.

(Weak recommendation, Moderate-quality evidence)

(B) Patients who are candidates for kinase inhibitor therapy should be thoroughly counseled on the potential risks and benefits of this therapy as well as alternative therapeutic approaches including best supportive care. Appropriate informed consent should be obtained and documented in the medical record prior to initiation of any therapy, regardless of whether the patient is being treated in the context of a clinical trial.

(Strong recommendation, Low-quality evidence)

- Kinase inhibitors [...] (e.g., sorafenib, pazopanib, sunitinib, lenvatinib, axitinib, cabozantinib, and vandetanib), have recently emerged as highly promising therapies for metastatic RAI-refractory DTC (1032).
- Kinase inhibitors, however, are associated with numerous adverse effects including diarrhea, fatigue, induced hypertension [...], hepatotoxicity, skin changes, nausea, increased LT4 dosage requirement, changes in taste, and weight loss.
- These potential side effects have high probability of negatively impacting quality of life and/or necessitating dosage reductions in many patients and treatment discontinuation in up to 20% of patients. Furthermore, these agents are also associated with more serious and potentially fatal risks including of thrombosis, bleeding, heart failure, hepatotoxicity, gastrointestinal tract fistula formation, and intestinal perforation (1039).

1032. Anderson RT, Linnehan JE, Tongbram V, Keating K, Wirth LJ 2013 Clinical, safety, and economic evidence in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: a systematic literature review. *Thyroid* 23:392–407.

1039. Schutz FA, Je Y, Richards CJ, Choueiri TK 2012 Metaanalysis of randomized controlled trials for the incidence and risk of treatment-related mortality in patients with cancer treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 30:871–877.

TABLE 16. FACTORS TO REVIEW WHEN CONSIDERING KINASE INHIBITOR THERAPY<sup>a</sup>

<i>Factors favoring kinase inhibitor therapy</i>	<i>Factors discouraging kinase inhibitor therapy</i>
<p>Imminently threatening disease progression expected to require intervention and/or to produce morbidity or mortality in &lt;6 months (e.g., pulmonary lesions or lymphadenopathy likely to rapidly invade airways, produce dyspnea, or cause bronchial obstruction).</p> <p>Symptomatic disease (e.g., exertional dyspnea, painful unresectable adenopathy), not adequately addressable using directed therapy.</p> <p>Diffuse disease progression as opposed to focal progression (e.g., in multiple lung metastases, as opposed to a few growing lesions)</p>	<p>Comorbidity including</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Active or recent intestinal disease (e.g., diverticulitis, inflammatory bowel disease, recent bowel resection)</li> <li>• Liver disease</li> <li>• Recent bleeding (e.g., ulcer/GI bleed) or coagulopathy</li> <li>• Recent cardiovascular event(s) (e.g., CVA, MI)</li> <li>• Recent tracheal radiation therapy (this is associated with increased risks of aerodigestive fistula with kinase inhibitor therapy)</li> <li>• Cachexia/low weight/poor nutrition</li> <li>• Poorly controlled hypertension</li> <li>• Prolonged QTc interval/history of significant arrhythmia (includes ventricular and bradyarrhythmias)</li> <li>• Untreated brain metastases (controversial)</li> <li>• Recent suicidal ideation (suicide has been reported in depressed patients receiving TKIs)</li> </ul> <p>Life expectancy based upon other comorbidities estimated to be too brief to justify systemic therapy</p>

<sup>a</sup>Bone metastases are often poorly responsive to kinase inhibitor therapy (see Bone-Directed Agents in section [C47]). GI, gastrointestinal; CVA, cerebrovascular accident; MI, myocardial infarction; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

**Perros P et al., 2014 [4].**

*British Thyroid Association*

Guidelines for the management of thyroid cancer. Third edition.

## Leitlinienorganisation/Fragestellung

“[...] to provide guidance for all those involved in the management of patients with differentiated thyroid cancer (DTC) and some of the rarer thyroid cancers.”

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

- The group producing the 3rd edition of the guidelines includes several new contributors from a wider range of disciplines.
- The new edition incorporates recent evidence and promotes further the survivorship agenda by emphasising the importance of quality of life and sparing patients with low risk of recurrence or mortality, unnecessary treatments.
- Patient engagement and participation in decision making is highlighted.

### Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE, CENTRAL, Health Technology Assessment (HTA) database, MEDLINE/MEDLINE In-Process, EMBASE – CINAHL; Limits: Papers published from 2006 to 2012

## LoE

### Levels of evidence

- 1 High quality meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials (RCTs), or RCTs with a very low risk of bias
- 1 Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
- 1 Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
- 2 High quality systematic reviews of case control or cohort studies. High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
- 2 Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
- 2 Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
- 3 Non-analytic studies, e.g. case reports, case series
- 4 Expert opinion

## GoR

### Grades of recommendation

- A At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
- B A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
- C A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 2++
- D Evidence level 3 or 4; or extrapolated evidence from studies rated as 2+

### Good practice points

Important practical points for which there is not, nor is there likely to be, any research evidence are shown in the guidelines as Good Practice Points, and are marked with a tick box ☑.

### Sonstige methodische Hinweise

- Keine Beschreibung formaler Konsenstechniken. Leitlinie entspricht Deutscher S2e-Klassifikation.

## **Empfehlungen**

### 9.4. 131I-refractory disease

Clinical trials of Tyrosine Kinase Inhibitors in progressive, iodine refractory thyroid cancer are under way and will become available in the near future.

i The management of progressive, 131I-refractory disease is largely limited to supportive care, though targeted therapies may also have a role (Chapter 12) (4, D).

### 12.7. Palliative care

Palliative EBRT:

- Palliative EBRT to localised areas of symptomatic metastatic disease may be appropriate in good performance status patients with anticipated survival of more than 6 months. EBRT also has a role in palliation of symptoms from bone metastases, fungating lymph nodes, bleeding tumour, stridor, and dysphagia.
- Stridor and fear of choking are very distressing and can also be alleviated by pharmacological means, palliative surgery (e.g. laser/radiofrequency ablation, stents) and counselling.

Palliative chemotherapy:

- Palliative chemotherapy has largely been superseded by targeted therapies (see next section). It can however be considered in good performance status patients with rapidly progressive, symptomatic, 131I refractory, locally advanced or metastatic disease when targeted therapies are unavailable or have proved unsuccessful. The agents used are doxorubicin and cisplatin, but durable responses are uncommon.<sup>41,42</sup> (4, D).

41 Samuel, A.M., Rajashekharrao, B. & Shah, D.H. (1998) Pulmonary metastases in children and adolescents with well differentiated thyroid cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, 39, 1531–1536.

42 Bianchi, L., Baroli, A., Lomuscio, G. et al. (2012) Dosimetry in the therapy of metastatic differentiated thyroid cancer administering high 131I activity: the experience of Busto Arsizio Hospital (Italy). *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 56, 515–521.

Targeted therapies for DTC:

- i The use of targeted therapies outside clinical trials should be endorsed by the MDM after careful consideration of the balance between potential benefits and harm (4, D).
  - ii The principal indication for targeted treatments is radiologically progressive, symptomatic disease, refractory to conventional treatments (4, D).
  - iii Targeted therapies should only be administered in the setting of cancer units that have experience in monitoring and managing adverse effects of targeted therapies (4, D).
  - iv Consideration should therefore be given to entry into clinical studies (4, D).
- Efficacy for progression-free survival, but not overall survival, has been demonstrated for several agents in phase 2 or 3 studies including axitinib, motesanib, sorafenib, pazopanib, lenvatinib, sunitinib, cabozantinib, vandetanib and thalidomide.
  - The agents demonstrating the most activity and clinical benefit to date are sorafenib and lenvatinib.

- The use of targeted therapies is a rapidly evolving area and clear guidance cannot be given at present.



### **3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren**

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 9 of 12, September 2018) am 19.09.2018**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Thyroid Neoplasms] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Adenocarcinoma, Follicular] explode all trees
3	MeSH descriptor: [Carcinoma, Papillary, Follicular] explode all trees
4	(thyroid or hurthle cell or papillary):ti,ab,kw
5	(tumor* or tumour* or carcinoma* or cancer* or neoplasm* or adenocarcinoma*):ti,ab,kw
6	#4 and #5
7	#1 or #2 or #3 or #6
8	#7 with Cochrane Library publication date from Sep 2013 to Sep 2018
9	#7 with Cochrane Library publication date from Sep 2013 to Sep 2018, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 19.09.2018

#	Suchfrage
1	Thyroid Neoplasms [mh]
2	Thyroid cancer, Hurthle cell [Supplementary Concept]
3	Thyroid cancer, papillary [Supplementary Concept]
4	Thyroid cancer, follicular [Supplementary Concept]
5	Adenocarcinoma, Follicular[mh]
6	Carcinoma, Papillary, Follicular[mh]
7	(((((Papillary[tiab]) OR Hurthle cell[tiab]) OR follicular[tiab]) OR differentiated[tiab]) OR nonmedullary[tiab])
8	Thyroid[tiab]
9	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplasm*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]
10	#1 AND #7
11	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #10
12	#7 AND #8 AND #9
13	#11 OR #12
14	(#13) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab])))
15	(#14) AND ("2013/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
16	(#15) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
17	(#16) NOT retracted publication[ptyp]

**Leitlinien in Medline (PubMed) am 19.09.2018**

#	Suchfrage
1	Thyroid Neoplasms [mh]
2	Thyroid cancer, Hurthle cell [Supplementary Concept]
3	Thyroid cancer, papillary [Supplementary Concept]
4	Thyroid cancer, follicular [Supplementary Concept]
5	Adenocarcinoma, Follicular[mh]
6	Carcinoma, Papillary, Follicular[mh]
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	((Thyroid[tiab]) OR Hurthle cell[tiab])
9	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplasm*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]
10	#8 AND #9
11	#7 OR #10
12	(#11) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[ti] OR recommendation*[ti]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))
13	(#12) AND ("2013/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
14	(#13) NOT retracted publication[ptyp]

## Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Dezember 2015 - Lenvatinib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 20.09.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-177/2015-12-17\\_Geltende-Fassung\\_Lenvatinib\\_D-164.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-177/2015-12-17_Geltende-Fassung_Lenvatinib_D-164.pdf).
2. **Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al.** 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1-133.
3. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Thyroid carcinoma. Version 1.2018 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2018. [Zugriff: 20.09.2018]. (NCCN clinical practice guidelines in oncology). URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/thyroid.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf).
4. **Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard G, et al.** Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81 Suppl 1:1-122.