

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

## **hier: Wirkstoff 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 Versorgungspraxis 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 Pro-

gress 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 vorgeschrittenen 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 hypertensisch 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 lebhaftige Diskussion 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. Vervölygi 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 Vervölygis 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

