

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Lenvatinib

Datum der Veröffentlichung: 1. Oktober 2015

Inhaltverzeichnis

Inhaltverzeichnis.....	2
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
Hintergrund	8
1. Einführung	10
2. Nutzenbewertung.....	12
2.1 Fragestellung	12
2.2 Zulassungsbegründende Studien.....	12
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	13
2.4 Studiencharakteristika.....	13
2.5 Endpunkte und Erhebungsinstrumente	22
2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtige Endpunkte	22
2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	23
2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz	25
2.5.4 Statistische Methoden.....	32
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen	34
2.7 Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pharmazeutischen Unternehmer	48
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen	50
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Lenvatinib	50
3.2 Design und Methodik der Studie SELECT (E7080-G000-303)	50
3.3 Wirksamkeit	51
3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit	52
3.4 Lebensqualität.....	53
3.4.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität	53
3.5 Sicherheit.....	53
3.5.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit.....	54
4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	55
5. Zusammenfassung der Bewertung	56
Referenzen.....	58
Anhang.....	60

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schilddrüsenkrebs (ICD-10 C73) Epidemiologische Maßzahlen für Deutschland (RKI, 2013)

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie SELECT (E7080-G000-303)

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in der Studie SELECT (E7080-G000-303)

Tabelle 4: Dosisanpassungen der empfohlenen Tagesdosis

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie SELECT (E7080-G000-303) zur Baseline, all-randomized-Population

Tabelle 6: Vom pU im Dossier als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie SELECT (E7080-G000-303) auf Studienebene

Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie SELECT (E7080-G000-303)

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Tabelle 12: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Tabelle 13: Allgemeine Angaben zu Studie SELECT

Tabelle 14: Ergebnisse zur Mortalität der Studie SELECT (ITT-Population, Datenschnitt 15.11.2013 und 15.06.2015)

Tabelle 15: Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben (ITT-Population, Datenschnitt 15.11.2013)

Tabelle 16: Ausmaß der Exposition für die Studienmedikation (Safety Analysis Set, Datenschnitt 15.11.2013)

Tabelle 17: Dosisanpassungen: Dosisunterbrechungen und Dosisreduzierungen (Safety-Population, Datenschnitt 15.11.2013)

Tabelle 18: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE (Safety-Population, Datenschnitt 15.11.2013)

Tabelle 19: UE mit Inzidenz ≥ 10 % (Safety-Population, Datenschnitt 15.11.2013)

Tabelle 20: Unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades 3 oder 4 in der Studie SELECT, die bei ≥ 2 % Patienten auftraten (Safety-Population, Datenschnitt 15.11.2013)

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Lenvatinib

Tabelle 21: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens zwei Patienten in einem Behandlungsarm nach Systemorganklasse und Preferred Term aufgetreten waren (Safety-Population, Datenschnitt 15.11.2013)

Tabelle 22: Unerwünschte Ereignisse, bei mindestens zwei Patienten in einem Behandlungsarm, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, nach Systemorganklasse und Preferred Term (Safety-Population, Datenschnitt 15.11.2013)

Tabelle 23: Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (Safety-Population, Datenschnitt 15.03.2014, Post-hoc-Analyse)

Tabelle 24: Zusammenfassung der UE (Safety-Population, Datenschnitt 15.03.2014, Post-hoc-Analyse)

Tabelle 25: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienablauf der Studie SELECT (E7080-G000-303).....	17
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (ITT-Population, a priori geplante Analyse, adjustiert, Datenschnitt 15.11.2013)	36
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (ITT-Population, Post-hoc-Analyse, adjustiert, Datenschnitt 15.06.2014).....	37
Abbildung 4: Studienfluss der Studie SELECT (E7080-G000-303).....	60

Abkürzungsverzeichnis

CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CSR	Clinical Study Report
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DTC	Schilddrüsenkarzinom (Differentiated Thyroid Cancer)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FLT 1, 4	Fms-Like Tyrosin Kinase 1, 4
FGF	Fibroblasten-Wachstumsfaktor
FGFR 1,2,3	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IIR	Unabhängige radiologische Bewertung (Independent Imaging Review)
IPCW	Inverse Probability of Censoring Weighted
ITT	Intention To Treat
IxRS	Interactive Voice-Response and Web-Response System
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KDR	Kinase insert Domain Receptor
KI	Konfidenzintervall
KIT	Blutplättchen-Wachstumsfaktor-Rezeptor
Max	Maximum
Min	Minimum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MRI	Magnetresonanztomographie (Magnetic Resonance Imaging)
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer)
MW	Mittelwert

N	Anzahl
OOL	Optional Open Label
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PDGF	Blutplättchen-Wachstumsfaktor
PDGFR α	Blutplättchen-Wachstumsfaktor-Rezeptor
PFS	Progressionsfreies Überleben
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RPSFTM	Rank Preserving Structural Failure Time Model
RR	Relatives Risiko (Relative Risk)
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinase
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SELECT	Study of Lenvatinib (E7080) in Differentiated Cancer of the Thyroid
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegende/s Unerwünschte/s Ereignis/se
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
TSH	Thyreoidea-Stimulierendes Hormon
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung
VEGF	Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VEGFR	Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)
ZN	Zusatznutzen

Hintergrund

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 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lenvatinib zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Lenvatinib in seiner Sitzung am 22. September 2015 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 22. Juni 2015 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. Oktober 2015 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1. Einführung

Progressives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes differenziertes (papilläres/follikuläres/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC) [ICD-10 C73]

Als Schilddrüsenkarzinom wird ein bösartiger Tumor im Gewebe der Schilddrüse, welche am Hals unterhalb des Kehlkopfs in der Nähe der Luftröhre liegt, bezeichnet [14]. Er tritt häufiger bei Frauen als bei Männern auf, zumeist im Alter zwischen 40 und 50 Jahren [2].

Papilläre und follikuläre (einschließlich Hürthle-Zell-Karzinom) Schilddrüsenkarzinome sind die am häufigsten auftretenden Formen. Sie werden als differenzierte Schilddrüsenkarzinome (DTC) eingestuft und machen etwa 90 Prozent aller Fälle aus [5]. Die verbleibenden Fälle werden entweder als medullär (5 bis 7 % der Fälle) oder anaplastisch (1 bis 2 % der Fälle) klassifiziert [16]. Das follikuläre Karzinom metastasiert vorwiegend hämatogen (Lunge, Knochen), das papilläre vorwiegend lymphogen. Regionale Lymphknotenmetastasen treten beim papillären Karzinom klinisch oft vor dem eigentlichen Primärtumor auf, der in vielen Fällen nur eine minimale Größe aufweist, aber dennoch multizentrisch vorhanden sein kann (unauffälliges Szintigramm der Schilddrüse). Der Primärtumor und seine Metastasen lassen sich gut mit Radiojod (Jod-131, ¹³¹J) behandeln [11]. Im Zeitraum von 1999 bis 2011 haben in Deutschland die altersstandardisierten Erkrankungsdaten für Schilddrüsenkrebs erheblich zugenommen. Von diesem Anstieg waren ausschließlich die prognostisch sehr günstigen papillären Karzinome sowie überwiegend junge Erwachsene betroffen. Dieser Trend ist in ähnlichem Ausmaß auch in anderen Ländern zu beobachten und wird am ehesten auf verbesserte Untersuchungsmethoden (beispielsweise Ultraschall) zurückgeführt, die etwa im Rahmen der Abklärung anderer Schilddrüsenerkrankungen zur Anwendung kommen. Die Sterberaten hingegen haben in geringem Ausmaß abgenommen [15].

Tabelle 1: Schilddrüsenkrebs (ICD-10 C73) Epidemiologische Maßzahlen für Deutschland (RKI, 2013)

	2011		Prognose für 2014	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	4.467	1.791	5.100	2.100
Standardisierte Erkrankungsrate ¹	9,3	3,7	12,4	5,2
Sterbefälle	388	336	10,9	4,2
Standardisierte Sterberate ¹	0,4	0,6	/	/
5-Jahres-Prävalenz	19.833	7.473	/	/
Relative 5-Jahres-Überlebensrate	93 %	88 %	/	/

¹ je 100.000 Personen, altersstandardisiert nach Europastandard

Während die meisten dieser Krebsarten chirurgisch oder mit Radiojodtherapie heilbar sind, ist die Prognose für Patienten, die auf die Behandlung nicht ansprechen, schlecht [9]. Für diese schwer zu behandelnde, lebensbedrohliche und behandlungsrefraktäre Form von Schilddrüsenkrebs gibt es nur begrenzte Behandlungsoptionen [1].

Zugelassene Wirkstoffe im Anwendungsgebiet differenziertes Schilddrüsenkarzinom:

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Lenvatinib

- Doxorubicin: fortgeschrittenes papilläres/follikuläres Schilddrüsenkarzinom
- Sorafenib: progressives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes, differenziertes (papilläres/follikuläres/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom, welches gegenüber radioaktivem Jod refraktär ist.

Die erste Zulassung für Sorafenib erfolgte bereits 2006 für ein anderes Anwendungsgebiet. Bei der Überprüfung des Orphan-Drug-Status von Lenvatinib im April 2015 hat das COMP entschieden, dass der Status beibehalten werden kann, auch wenn Sorafenib als Option seit 2014 für das Anwendungsgebiet zugelassen wurde.

Lenvatinib

Lenvatinib ist ein Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK)-Inhibitor, der selektiv die Kinaseaktivitäten der Rezeptoren VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) und VEGFR3 (FLT4) des vaskulären Endothelwachstumsfaktors (VEGF) sowie andere, mit dem proangiogenen und onkogenen Signalweg in Zusammenhang stehende RTKs, einschließlich der Rezeptoren FGFR1, 2, 3 und 4 des Fibroblasten-Wachstumsfaktors (FGF) und die Rezeptoren PDGFR α , KIT und RET des Blutplättchen-Wachstumsfaktors (PDGF), hemmt.

2. Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Lenvatinib (Lenvima[®]) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

- 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.

2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotalstudie

- E7080-G000-303 (SELECT): A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. Es handelt sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie mit dem Ziel die Wirksamkeit von 24 mg oral verabreichten Lenvatinib gegenüber Placebo, in Hinblick auf das progressionsfreie Überleben (PFS) von 392 Patienten mit ¹³¹radiojod-refraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom und radiologisch belegter Krankheitsprogression innerhalb der letzten 12 Monate, zu vergleichen.

Supportive Studien

- E7080-G000-201: Phase 2, Multicenter, Open-label, Single Arm Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral E7080 in Medullary and Iodine-131 Refractory, Unresectable Differentiated Thyroid Cancers, Stratified by Histology. Es handelt sich um eine einarmige Studie bei Patienten mit medullären Schilddrüsenkarzinom (medullary thyroid cancer [MTC]) oder Radiojod (131I) refraktär/resistenten differenziertem Schilddrüsenkarzinom (differentiated thyroid cancer [DTC]).
- E7080-J081-208: A phase 2 study of E7080 in subjects with advanced thyroid cancer. Es handelt sich um eine einarmige Studie mit dem Ziel der Untersuchung der Sicherheit von oral verabreichtem Lenvatinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom (einschließlich DTC, MTC, anaplastisches Schilddrüsenkarzinom [ATC]).

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Lenvatinib wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Lenvatinib
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report (CHMP, 2015)
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie SELECT (E7080–G000-303)
- Publikation: Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. The New England journal of medicine. 2015; 372(7):621-30.

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Lenvatinib basieren auf der Zulassungsstudie SELECT (E7080-G000-303). Die Studie, Baselinecharakteristika und Intervention werden in den Tabellen 2 bis 5 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie SELECT (E7080-G000-303)

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, klinische Studie der Phase III im Parallelgruppendesign, in der Patienten im 2:1-Verhältnis auf die 2 Behandlungsgruppen Lenvatinib und Placebo randomisiert wurden. Die Randomisierung wurde nach geografischer Region (Europa, Nordamerika, andere), Anzahl vorheriger VEGF/VEGFR zielgerichteter Therapien (0 oder 1) und Alter (≤ 65 / > 65 Jahre) stratifiziert.</p> <p>Die Studie wurde in drei Phasen durchgeführt (siehe Abbildung 1):</p> <p><u>1. Prä-Randomisierungsphase:</u> Screening und Baseline-Zeitraum (bis zu 28 Tage)</p> <p><u>2. Randomisierungsphase:</u> Bis zum 214. Progressions-Ereignis, welches mittels Independent Imaging Review (IIR) festgestellt wurde.</p> <p><u>3. Extensionsphase:</u> Möglichkeit des Cross-over zur Open-Label-Behandlung mit Lenvatinib nach bestätigtem Progress für Patienten des Placeboarms, alternativ direkter Übergang in Follow up Zeitraum.</p> <p><u>Besonderheiten:</u> Ein Cross-over der Patienten zwischen den Behandlungsgruppen war während der Randomisierungsphase nicht erlaubt. Patienten im Placeboarm, bei denen in der Randomisierungsphase ein Progress mittels IIR festgestellt wurde, sind automatisch in die Extensionsphase gekommen, und durften dort optional mit Lenvatinib open label (OOL) behandelt werden.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	Die Nachbeobachtung erfolgte solange die Patienten am Leben waren oder bis „discontinuation of survival follow-up by the sponsor“.
Population	<p>Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), die nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen haben.</p> <p><u>Wesentliche Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene mit histologisch oder zytologisch gesicherter Diagnose einer der folgenden differenzierten Schilddrüsenkarzinom-Subtypen: papilläres Schilddrüsenkarzinom oder follikuläres Schilddrüsenkarzinom • Erkennbare Krankheitszeichen anhand zentraler radiologischer Befunde • Nachweis einer Krankheitsprogression innerhalb der letzten 12 Monate vor der Einwilligung (Einverständniserklärung) gemäß RECIST 1.1 und Bestätigung durch radiologische Befunde (CT und/oder MRI) • ¹³¹Jod-refraktär/resistent definiert nach mindestens einem der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> – Eine oder mehrere erkennbare Läsionen, die auf einem Radiojod-Scan zeigen, dass keine Jodaufnahme stattfindet. – Eine oder mehrere erkennbare Läsionen, die gemäß RECIST 1.1 innerhalb von 12 Monaten mit ¹³¹Jodtherapie fortgeschritten sind, trotz des Nachweises einer Radiojod-Avidität vor und nach der Behandlung. Dies waren Patienten, die nicht für eine mögliche kurative Operation ausgewählt werden konnten. – Kumulative Aktivität von Jod 131I > 600 mCi oder 22 GBq. Die letzte Dosis muss mindestens 6 Monate vor dem Studienbeginn verabreicht worden sein. • Maximal eine vorangegangene VEGF/VEGFR zielgerichtete Therapie (z. B. Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib etc.) Jede VEGF/VEGFR zielgerichtete Therapie wurde einzeln gewertet, unabhängig von der Verabreichungsdauer. • Alle Toxizitäten einer vorherigen Chemotherapie oder Bestrahlung, mit Ausnahme der Alopezie und Infertilität, mussten einen Schweregrad < Grad 2 aufweisen • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status zwischen 0 und 2 <p><u>Wesentliche Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anaplastisches oder medulläres Schilddrüsenkarzinom • 2 oder mehr vorherige VEGF/VEGFR zielgerichtete Therapien • Vorbehandlung mit Lenvatinib • Patienten, die innerhalb der letzten 21 Tage vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation eine Therapie gegen ihre Krebserkrankung erhalten haben oder innerhalb der letzten 30 Tage mit einem Prüfwirkstoff behandelt wurden. Hierdurch verursachte Toxizitäten müssen sich zurückgebildet haben. Hiervon ausgenommen ist die Therapie mit TSH-suppressiven Schilddrüsenhormonen • Schwere Operation innerhalb von 3 Monaten vor Erhalt der ersten Studientherapie. • Magen-Darm-Malabsorption oder jeglicher andere Zustand, der laut dem Prüfarzt einen Einfluss auf die Aufnahme von Lenvatinib haben könnte • Erhebliche kardiovaskuläre Funktionsstörungen: <ul style="list-style-type: none"> – Vorgeschichte einer kongestiven Herzinsuffizienz höher als New York Heart

Charakteristikum	Beschreibung				
	<p>Association (NYHA) Klasse II</p> <ul style="list-style-type: none"> – instabile Angina – Myokardinfarkt oder Schlaganfall innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation oder – Herzrhythmusstörungen, die eine medizinische Versorgung erfordern <ul style="list-style-type: none"> • Aktive Infektion (alle behandlungsbedürftigen Infektionen) • Bekannte Unverträglichkeit gegen eines der Studienmedikamente (oder einen der Hilfsstoffe) • Alle medizinischen oder anderen Zustände die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme an einer klinischen Studie ausschließen • Schwangere oder Frauen, die stillen 				
Interventionen und Zahl der Patienten	<table border="1" data-bbox="568 779 1254 875"> <thead> <tr> <th data-bbox="568 779 911 831">Levatinib 24 mg</th> <th data-bbox="919 779 1254 831">Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="568 831 911 875">N = 261</td> <td data-bbox="919 831 1254 875">N = 131</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • Eingeschlossene N = 612, davon 220 Patienten nicht randomisiert, aufgrund der Verletzung von Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Studie • ITT-Population: alle randomisierten Patienten (N = 392) • Safety-Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (N = 392) • Per-Protocol-Population: alle randomisierten Patienten, welche die tatsächlich geplante Behandlung erhielten N = 383 (Levatinib N = 256; Placebo: N = 127) 	Levatinib 24 mg	Placebo	N = 261	N = 131
Levatinib 24 mg	Placebo				
N = 261	N = 131				
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p><u>Studiendauer:</u> 05.08.2011 bis 15.11.2013 (Datenschnitt für die primäre Analyse) <u>Dauer der Extensionsphase:</u> 03.10.2011 bis 15.11.2013</p> <p>Bis zum Progress der Erkrankung (Beurteilung durch Prüfarzt), die Entwicklung von inakzeptablen Toxizitäten oder Widerruf der Zustimmung.</p> <p>Datenschnitte und Auswertungen</p> <p>Datenschnitt 15. November 2013: primäre Analyse für alle geplanten Auswertungen Datenschnitt 15. März 2014: Post-hoc im Dossier dargestellte Auswertungen für die UE (nicht im Studienbericht) Datenschnitt 15. Juni 2014: Analyse des Gesamtüberlebens (nicht präspezifiziert)</p> <p><u>Ort der Durchführung:</u> Die Studie wurde in 117 klinischen Zentren in 5 Regionen durchgeführt: Europa (N = 60), Nordamerika (N = 31), Asien (N = 13), Japan (N = 6), Lateinamerika (N = 7)</p>				
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (PFS) <p>Vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Auftreten einer dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Versterben (je nachdem, welches Ereignis zuerst erfolgte).</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate [ORR]) definiert als Anteil der Patienten mit der besten Ansprechrates in Form eines kompletten Ansprechens (Complete Response [CR]) oder eines teilweisen Ansprechens (Partial Response [PR]) 				

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Lenvatinib

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (Overall Survival [OS]) definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erkrankungskontrollrate (Disease control rate [DCR]) definiert als der Anteil der Patienten, deren bestes Gesamtansprechen entweder vollständiges Ansprechen, teilweises Ansprechen oder Krankheitsstabilisierung (stable disease [SD]) ≥ 7 Wochen nach der ersten Studieneinnahme war. • Klinische Benefitrate (Clinical benefit rate [CBR]) • Dauerhafte Krankheitsstabilisierung (Durable stable disease [DSD]) <ul style="list-style-type: none"> – Tumorbeurteilung gemäß RECIST 1.1 – Pharmakokinetische Beurteilung – Biomarkerbeurteilung – Pharmakogenische / Pharmakogenomische Beurteilung – Pharmakokinetische-Pharmakodynamische Interaktionen <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jegliche UE • schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) • jegliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • UE, die mit der Behandlung in Zusammenhang stehen • schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4), die mit der Behandlung in Zusammenhang stehen • SUE, die mit der Behandlung in Zusammenhang stehen • UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen • UE, die zum Tod führen • UE, die zu einer Dosismodifikation geführt haben (Dosisreduktion oder Dosisverzögerung) • UE, die zu einer Dosisreduktion geführt haben • UE, die zu einer Dosisunterbrechung geführt haben • Klinische Labortests • Vitalzeichen • 12-Kanal-Elektrokardiogramm • Echokardiogramm • Körperliche Untersuchungen <p><u>Post-hoc von der EMA erfragte Auswertungen (nicht im Studienbericht):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (Datenschnitt 15. Juni 2014, nichtadjustierte und adjustierte Analyse) <p><u>Post-hoc im Dossier dargestellte Auswertungen (nicht im Studienbericht):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (Datenschnitt 15. März 2014)
Subgruppenanalysen	<p>Gemäß SAP wurden Subgruppenanalysen für die Endpunkte PFS, ORR und OS für die folgenden Variablen geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (≤ 65; > 65 Jahre) • Region (Europa; Nordamerika; Sonstiges) • Vorheriger VEGF / VEGFR-Therapie (0, 1) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnie (kaukasisch, asiatisch, andere)

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> Histologisch (papilläre, follikuläre) Schilddrüsen-stimulierendes Hormon (TSH) auf höchstem Level vor der Progression ($\leq 0,5$; $> 0,5$ bis $2,0$; $> 2,0$ bis $5,5$; $> 5,5$ $\mu\text{U/mL}$)

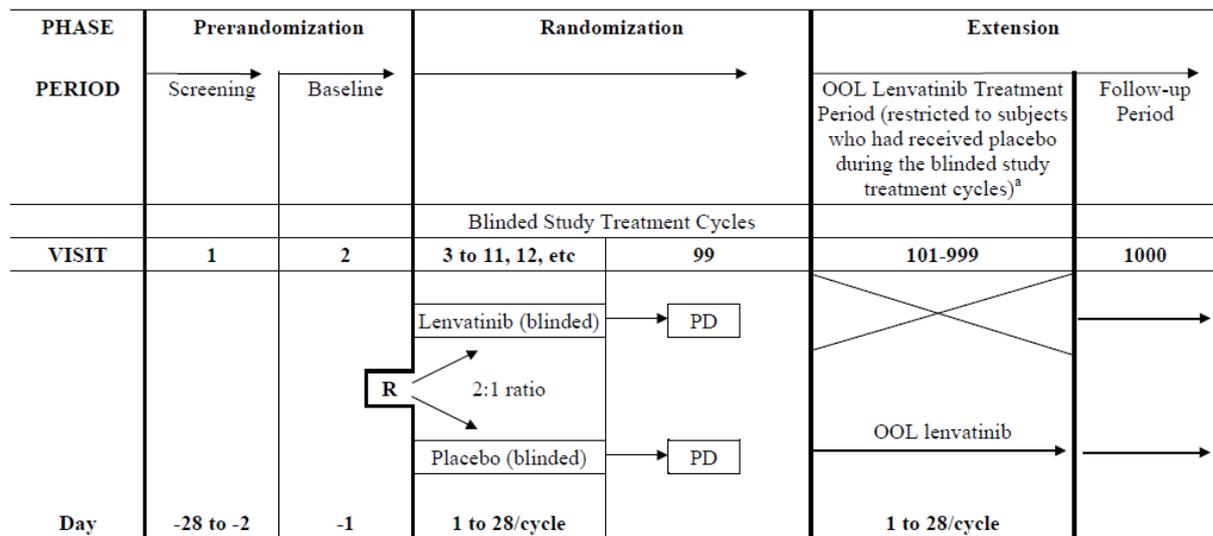


Abbildung 1: Studienablauf der Studie SELECT (E7080-G000-303)

a: After confirmation of the progression of the disease, only subjects who requested to receive OOL lenvatinib were unblinded to the study drug administration. Only those subjects who received placebo as the blinded study drug could receive OOL lenvatinib. Subjects who did not wish to participate in the OOL Phase entered the Follow-up Period of the Extension Phase.

Abkürzungen: OOL: optional open label, PD: progressive disease, R: randomization

Die Studie SELECT untergliedert sich gemäß Studienprotokoll in drei Studienphasen. In der ersten Phase, der Prä-Randomisierungsphase, wurde zunächst die Eignung der Patienten für den Einschluss in die Studie anhand der im Studienprotokoll präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien festgestellt (Screening-Zeitraum). Zudem wurden im Anschluss hieran die aktuell bestehenden Krankheitscharakteristika erhoben (Baseline-Zeitraum) und erneut die Eignung der Patienten für die Studienteilnahme geprüft. In der zweiten Phase, der Randomisierungsphase, wurden die Patienten mittels verblindeter 2:1 Randomisierung entweder dem Lenvatinib-Arm oder dem Placebo-Arm zugeteilt. Die Randomisierungsphase begann mit der verblindeten, zufälligen Zuteilung des ersten Patienten und endete zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Analyse. Der Datenschnitt für die primäre Analyse war am 15. November 2013 und wurde durch das Auftreten von 214 Krankheitsprogressen oder durch Tod vor Progress definiert. Die Bestätigung eines Progresses erfolgte mittels bildgebender Verfahren (Independent Imaging Review, IIR). Die Verblindung wurde bis zum Progress, zum Zeitpunkt, an dem ein UE auftrat, welches zum Therapieabbruch führte oder die Einwilligung an der Studienteilnahme widerrufen wurde, aufrechterhalten. Patienten, bei denen ein Progress auftrat, wurden in die Extensionsphase aufgenommen. Zum Zeitpunkt der primären Analyse am 15. November 2013 wurde die Verblindung für alle in der Randomisierungsphase verbliebenen Patienten aufgehoben, sodass ein Übergang in die

Extensionsphase folgte. Die dritte Phase, die Extensionsphase besteht aus einer Open-Label Behandlungsphase mit Lenvatinib und einem Follow-up Zeitraum. Patienten im Placebo-Arm, bei denen in der Randomisierungsphase ein Progress mittels IIR nachgewiesen wurde, hatten die Möglichkeit im Rahmen der Extensionsphase open-label mit Lenvatinib behandelt zu werden. Patienten, die sich gegen eine Open-Label-Behandlung mit Lenvatinib entschieden oder die die Behandlung mit Lenvatinib abgebrochen haben, sind direkt in den Nachbeobachtungszeitraum übergegangen (Follow-up-Periode). Der Studienfluss der Studie SELECT ist im Anhang dargestellt (Abbildung 4).

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in der Studie SELECT (E7080-G000-303)

Lenvatinib 24 mg	Placebo
Intervention: 24 mg Lenvatinib (Mesilat)	Intervention: Placebo
Formulierung: Zwei 10 mg-Kapseln und eine 4 mg-Kapsel zur oralen Einnahme	Formulierung: Zwei 10 mg-Kapseln und eine 4 mg-Kapsel zur oralen Einnahme; identisch im Aussehen zu Lenvatinib
Anwendung: Einmal täglich am Morgen; 28 Tage-Zyklus	Anwendung: Einmal täglich am Morgen; 28 Tage-Zyklus

Schema zur Dosisanpassung/-reduktion:

Die Behandlung von Nebenwirkungen kann eine Therapieunterbrechung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen von Lenvatinib erforderlich machen. Leichte bis mittelschwere Nebenwirkungen (z. B. Grad 1 oder 2) erfordern im Allgemeinen keine Unterbrechung der Behandlung mit Lenvatinib, es sei denn, sie sind für den Patienten trotz des optimalen Behandlungsmanagements nicht tolerierbar. Schwere (z. B. Grad 3) oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen erfordern eine Unterbrechung der Behandlung mit Lenvatinib bis zur Rückbildung oder Besserung der Nebenwirkung. Anschließend soll die Behandlung mit einer reduzierten Dosis gemäß den Empfehlungen in der folgenden Tabelle fortgesetzt werden. Bei Auftreten von lebensbedrohlichen Reaktionen (z. B. Grad 4) soll die Behandlung abgesetzt werden, außer bei Laborwertabweichungen, die als nicht lebensbedrohlich eingestuft werden. In diesem Fall sollten die Reaktionen wie eine schwere Nebenwirkung (z. B. Grad 3) eingestuft und behandelt werden.

Tabelle 4: Dosisanpassungen der empfohlenen Tagesdosis

Dosierungsstufe	Tagesdosis	Anzahl der Kapseln
Erste Dosisreduktion	20 mg oral, einmal täglich	Zwei 10 mg Kapseln
Zweite Dosisreduktion	14 mg oral, einmal täglich	Eine 10 mg Kapsel und eine 4 mg Kapsel
Dritte Dosisreduktion	10 mg oral, einmal täglich ¹⁾	Eine 10 mg Kapsel

Nicht erlaubte Begleitmedikation

Den Patienten wurde es nicht gestattet, andere Antitumor-Therapien als Schilddrüsenhormon-Suppressionstherapien während der Studie zu erhalten. Wenn Patienten zusätzliche Antitumortherapien wie Chemotherapie, palliative Strahlentherapie, oder Immuntherapie erhielten, wurde dies im Folgenden als Anzeichen einer Krankheitsprogression beurteilt und die Studienmedikation wurde abgesetzt. Diese Patienten wurden als Behandlungsabbruch beurteilt und in der Follow-up-Periode bis zum Tod nachbeobachtet.

Erlaubte Begleitmedikation

Eine Behandlung von Komplikationen oder unerwünschten Ereignissen oder eine Therapie, um die Symptome zu lindern (einschließlich Blutprodukte, Bluttransfusionen, Flüssigkeitstransfusionen,

Antibiotika und Antidiarrhoikum) konnte im Ermessen des Prüfarztes gegeben werden, sofern nicht erwartet wurde, dass es die Auswertung beeinflusst oder mit der Studienmedikation interagieren würde. Aspirin, nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente (NSAIDs) und niedermolekulares Heparin (NMH) durften mit Vorsicht verwendet werden. Der Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) oder Gleichwertiges durfte gemäß der American Society of Clinical Oncology (ASCO) oder gemäß institutioneller oder nationaler Leitlinien verwendet werden. Erythropoietin konnte gemäß ASCO oder gemäß institutioneller oder nationaler Leitlinien verwendet werden, aber die Patienten wurden bezüglich einer Erhöhung der roten Blutkörperchen (RBC) sorgfältig überwacht.

¹⁾ Weitere Dosisreduktionen sind im Einzelfall zu erwägen.

Abkürzungen: NSAIDs: nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente, NMH: niedermolekulares Heparin, G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor, ASCO: American Society of Clinical Oncology, RBC: red blood cell

Die eingeschlossene Patientenpopulation der pivotalen Studie E7080-G000-303 (SELECT) entspricht der Zielpopulation des Anwendungsgebiets (progressives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes differenziertes (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat).

Die beiden Behandlungsgruppen waren hinsichtlich der demografischen Charakteristika und der Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn gut vergleichbar. Von den 392 randomisierten Patienten waren 49,7 % Europäer, 76,3 % der Patienten hatten keine zielgerichteten Vorbehandlungen gegen VEGF/VEGFR, 49,0 % waren Frauen und das mediane Lebensalter betrug 63 Jahre. Es gab einen höheren Anteil an männlichen Patienten im Placebo-Arm (57,3 %) verglichen mit dem Lenvatinib-Arm (47,9 %).

Histologisch lag bei 66,1 % eine bestätigte Diagnose eines papillaren Schilddrüsenkarzinoms vor und 33,9 % hatten ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom, das Hürthle-Zellen (14,8 %) einschloss. Metastasen lagen bei 99 % der Patienten vor: bei 89,3 % in der Lunge, bei 51,5 % in den Lymphknoten, bei 38,8 % in den Knochen, bei 18,1 % in der Leber, bei 16,3 % im Zwerchfell und bei 4,1 % im Gehirn. Die Mehrheit der Patienten hatte einen ECOG-Leistungsstatus von 0; 42,1 % hatten einen ECOG-Status von 1; 3,9 % hatten einen ECOG-Status über 1.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie SELECT (E7080-G000-303) zur Baseline, all-randomized-Population

SELECT	Lenvatinib N = 261	Placebo N = 131
<i>Alter (Jahre)¹⁾</i>		
Mittelwert (SD)	62,1 (10,57)	61,5 (10,09)
Median (min; max)	64,0 (27; 89)	61,0 (21; 81)
<i>Altersklassen, n (%)</i>		
≤ 65 Jahre	155 (59,4)	81 (61,8)
> 65 Jahre	106 (40,6)	50 (38,2)
<i>Geschlecht n (%)</i>		
Männlich	125 (47,9)	75 (57,3)
Weiblich	136 (52,1)	56 (42,7)

SELECT	Lenvatinib N = 261	Placebo N = 131
<i>Ethnie (genetisch) n (%)</i>		
Kaukasier/weiß	208 (79,7)	103 (78,6)
Schwarz	4 (1,5)	4 (3,1)
Asiatisch	46 (17,6)	24 (18,3)
Hawaiianer oder andere pazifische Inselbewohner	1 (0,4)	0
Andere	2 (0,8)	0
<i>Geographische Region²⁾ n (%)</i>		
Europa	131 (50,2)	64 (48,9)
Nordamerika	77 (29,5)	39 (29,8)
Andere	53 (20,3)	28 (21,4)
<i>Gewicht, kg MW (SD)</i>	75,7 (19,94)	78,3 (22,36)
<i>Zeit seit DCT-Diagnose bis zur Randomisierung (Monate) MW (SD) Median (min;max)</i>	95,1 (90,48) 66 (0,4; 573,6)	87,6 (69,34) 73,9 (6,0; 484,8)
<i>Lokal fortgeschrittenes DCT³⁾, n (%)</i>	4 (1,5)	0
<i>Metastasiertes DCT⁴⁾, n (%)</i>		
Lungenmetastasen	257 (98,5)	131 (100)
Lymphknotenmetastasen	226 (86,6)	124 (94,7)
Lymphknotenmetastasen	138 (52,9)	64 (48,9)
Knochenmetastasen	104 (39,8)	48 (36,6)
Pleurale Metastasen	46 (17,6)	18 (13,7)
Lebermetastasen	43 (16,5)	28 (21,4)
Herzbeutel / intra-abdominalen Metastasen	24 (9,2)	10 (7,6)
Muskel-Skelett (Nicht-Knochen) / Hautmetastasen	10 (3,8)	5 (3,8)
Gehirnmetastasen ⁵⁾	9 (3,4)	7 (5,3)
<i>ECOG-Performance-Status, n (%)</i>		
0 (normale Aktivität, asymptomatisch)	144 (55,2)	68 (51,9)
1 (symptomatisch, fully ambulatory)	104 (39,8)	61 (46,6)
2 (symptomatisch, in bed < 50% of the time)	12 (4,6)	2 (1,5)
3 (symptomatisch, in bed or chair > 50%)	1 (0,4)	0
<i>TSH (µIU/mL), n (%)</i>		
≤ 0,5	226 (86,6)	120 (91,6)
> 0,5 bis ≤ 2,0	25 (9,6)	10 (7,6)
> 2,0 bis ≤ 5,5	10 (3,8)	1 (0,8)
<i>Histologie, n (%)</i>		
Papilläres Karzinom	169 (64,8)	90 (68,7)
Follikuläres Karzinom	92 (35,2)	41 (31,3)
Vorangegangene Krebstherapien		
Jegliche vorangegangene antithyroide Krebsoperation, n (%)	261 (100)	131 (100)
<i>Anzahl vorheriger VEGF/VEGFR zielgerichteter Therapien, n (%)</i>		
0	195 (74,7)	104 (79,4)
1	66 (25,3)	27 (20,6)

SELECT	Lenvatinib N = 261	Placebo N = 131
<i>Wirkstoffe der VEGF/VEGFR zielgerichteter Therapien, n (%)</i>		
<i>Sorafenib</i>	51 (19,5)	21 (16,0)
<i>Sunitinib</i>	5 (1,9)	3 (2,3)
<i>Pazopanib</i>	3 (1,1)	2 (1,5)
<i>Andere</i>	7 (2,7)	1 (0,8)
<i>Jegliche vorangegangene Radiojodtherapie⁵⁾, n (%)</i>	253 (96,9)	127 (96,9)
<i>Jegliche vorangegangene Chemotherapie, n (%)</i>	28 (10,7)	13 (9,9)
<i>Jegliche vorangegangene Strahlentherapien, n (%)</i>	131 (50,2)	70 (53,4)
<i>Begleittherapien bei ≥ 10 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen, n (%)⁶⁾</i>		
<i>Patienten mit mindestens einer Begleitmedikation</i>	257 (98,5)	124 (94,7)
<i>Arzneimittel für das Verdauungssystem</i>	250 (95,8)	98 (74,8)
<i>Arzneimittel für das Nervensystem</i>	229 (87,7)	90 (68,7)
<i>Arzneimittel für den Bewegungsapparat</i>	169 (64,8)	55 (42,0)
<i>Antinfektiva zur systemischen Anwendung</i>	166 (63,6)	45 (34,4)
<i>Arzneimittel für das Blut und Blutsystem</i>	141 (54,0)	51 (38,9)
<i>Arzneimittel für das Herz-Kreislauf-System</i>	127 (48,7)	41 (31,3)
<i>Arzneimittel für das Atmungssystem</i>	125 (47,9)	50 (38,2)
<i>Systemische Hormonpräparate, exkl. Sexualhormone und Insuline</i>	87 (33,3)	26 (19,8)
<i>Mindestens eine Suppressionstherapie mit Thyroxin, n (%)</i>	261 (100)	131 (100)
<i>Mindestens eine Antihypertensive Medikation, n (%)</i>	220 (84,3)	63 (48,1)

¹⁾ Das Alter wurde zum Zeitpunkt der Einwilligung berechnet.

²⁾ Nordamerika beinhaltet ebenfalls Australien. Andere: Brasilien, Chile, Japan, Republik Korea, Russland und Thailand. [Region was a stratification factor, not purely geographic.]

³⁾ Lokale Ausbreitung ohne Fernmetastasen.

⁴⁾ Einige Patienten hatten multiple Organ-Metastasen und sind in mehr als einer Kategorie gezählt worden.

⁵⁾ Patienten deren Hirnmetastasen zuvor behandelt, klinisch stabil, asymptomatisch und die keine Steroide für mindestens 1 Monat erhielten.

⁶⁾ Es wurden alle Patienten als Radiojod-refraktär/resistent dokumentiert, einschließlich der Patienten, die keine Radiojodtherapie erhalten haben, weil sie Läsionen aufwiesen, welche keine Radiojodaufnahme zeigten.

⁷⁾ Die Prozentangaben basieren auf der Gesamtzahl der Patienten in dem betreffenden Behandlungsarm.

Abkürzungen: DCT: differentiated thyroid carcinoma, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, max: maximum, min: minimum, SD: standard deviation, TSH: thyroid stimulating hormone, VEGF: vascular endothelial growth factor

2.5 Endpunkte und Erhebungsinstrumente

2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

In der Nutzenbewertung wurden folgende vom pU als patientenrelevant eingestuft Endpunkte berücksichtigt:

Tabelle 6: Vom pU im Dossier als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Gesamtüberleben (overall survival; OS) Primäre Analyse (Datenschnitt 15.11.2013) Post-hoc-Analyse (Datenschnitt 15.06.2014)	Mortalität	•	•
Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß RECIST-Kriterien (primärer Endpunkt) Primäre Analyse (Datenschnitt 15.11.2013)	Morbidität	•	◦ ¹⁾
Lebensqualität	Lebensqualität	-	-
UE Primäre Analyse (Datenschnitt 15.11.2013) Post-hoc-Analyse (Datenschnitt 15.03.2014)	Sicherheit	•	•
UE mit CTCAE Grad 3+4 Primäre Analyse (Datenschnitt 15.11.2013) Post-hoc-Analyse (Datenschnitt 15.03.2014)		•	•
SUE Primäre Analyse (Datenschnitt 15.11.2013) Post-hoc-Analyse (Datenschnitt 15.03.2014)		•	•
UE, die zum Therapieabbruch führten Primäre Analyse (Datenschnitt 15.11.2013) Post-hoc-Analyse (Datenschnitt 15.03.2014)		•	•

• bewertungsrelevant; ◦ nicht bewertungsrelevant; – nicht erhoben

¹⁾ Primärer Endpunkt der Studie SELECT, deshalb erfolgt cursorische Darstellung der Ergebnisse in der vorliegenden Nutzenbewertung.

²⁾ Endpunkt im Dossier nicht als patientenrelevant bezeichnet, jedoch wurden die Ergebnisse im Dossier ergänzend dargestellt.

Abkürzungen: Abkürzungen: CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival); (S)UE: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

Mit der Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte wird in der vorliegenden Nutzenbewertung von der Auswahl des pU abgewichen. Die Abweichung besteht insofern, als das der pU im Dossier zusätzlich das progressionsfreie Überleben (PFS) als patientenrelevanten Endpunkt nennt. Der Endpunkt PFS basiert auf den Revised RECIST-Kriterien (Version 1.1). Dabei handelt es sich um Kriterien zur Beurteilung der klinischen Merkmale anhand bildgebender Verfahren. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des PFS cursorisch dargestellt, da es sich um den primären Endpunkt in der

Studie SELECT handelt. Der präspezifizierte, sekundäre Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR) wurde gemäß Herstellerangaben unterstützend für den primären Endpunkt PFS dargestellt. Für die Herleitung des Zusatznutzens wurde die objektive Ansprechrate jedoch nicht herangezogen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Endpunkt ebenfalls nicht berücksichtigt.

2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Bei der Studie SELECT handelt es sich um randomisierte, placebokontrollierte Studie. Die Zuteilung auf die Behandlungsgruppen Lenvatinib und Placebo erfolgte durch ein interaktives Voice-Response-System bzw. Web-Response-System (IxRS) im Verhältnis 2:1. Die Randomisierung war für drei Ausprägungen stratifiziert. Die aktive Studienmedikation und Placebo waren äußerlich nicht voneinander unterscheidbar.

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie SELECT (E7080-G000-303) auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Bericht-erstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
SELECT	ja	ja	ja	ja	nein	ja ¹⁾	niedrig ²⁾

¹⁾ Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts (15.11.2013) haben 83 % der Patienten des Placebo-Arms von der Möglichkeit des cross-over gebraucht gemacht.

²⁾ Eine mögliche Verzerrung bedingt durch den Behandlungswechsel wird auf Endpunktebene berücksichtigt.
Abkürzungen: SELECT: Study of (E7080) Lenvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid

Gemäß Studienprotokoll bestand für Patienten des Placebo-Arms die Möglichkeit nach Krankheitsprogression in die Behandlung mit Lenvatinib zu wechseln. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts am 15. November 2013 haben 83 % der Patienten des Placebo-Arms von der Möglichkeit des cross-over gebraucht gemacht. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 8, Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie SELECT (E7080-G000-303), dargestellt. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts (15. November 2013) als niedrig eingeschätzt.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie SELECT (E7080-G000-303)

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf er- gebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenz ial beeinflussende Punkte	Verzerrungs- potenzial
Mortalität					
Gesamtüberleben					
1. Datenschnitt ¹⁾	ja	ja	nein	ja	hoch ⁴⁾
2. Datenschnitt ²⁾	nein ³⁾	ja	nein	ja	hoch ⁴⁾
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben	ja	ja	nein	nein	niedrig
Lebensqualität					
Keine Daten	-	-	-	-	-
Sicherheit					
Gesamtzahl UE	ja	ja	nein	ja	niedrig
UE mit CTCAE Grad 3+4	ja	ja	nein	nein	niedrig
SUE	ja	ja	nein	nein	niedrig
UE, die zum Therapieabbruch führten	ja	ja	nein	nein	niedrig

¹⁾ Zeitpunkt des 1. Datenschnitts war am 15.11.2013.

²⁾ Zeitpunkt des 2. Datenschnitts war 15.06.2014.

³⁾ Patienten des Placebo-Arms, bei denen in der Randomisierungsphase ein Progress mittels IIR nachgewiesen wurde, hatten die Möglichkeit im Rahmen der Extensionsphase open-label mit Lenvatinib behandelt zu werden (Entblindung).

⁴⁾ Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts (15.11.2013) haben 83 % der Patienten des Placebo-Arms in den Lenvatinib-Arm gewechselt. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (15.06.2014) haben 88 % der Patienten des Placebo-Arms in den Lenvatinib-Arm gewechselt.

Abkürzungen: CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse; IIR: unabhängige bildgebende Verfahren (Independent Imaging Review); ITT: Intention To Treat; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival); (S)UE: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

Das Verzerrungspotential des Endpunktes OS wird als hoch eingestuft, da den Patienten der Kontrollgruppe nach Progress der Wechsel zu Lenvatinib erlaubt war. Von den Patienten des Placebo-Arms nahmen dies bereits zum Zeitpunkt der primären Auswertung (1. Datenschnitt) 83 % in Anspruch. Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Gesamtüberleben und Morbidität (PFS) entspricht insgesamt der Einschätzung des pU.

Für die Schadenendpunkte Gesamtzahl UE, UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 , schwerwiegende UE sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, wurde das Verzerrungspotenzial als unklar eingestuft. Die Bewertung der Schadenendpunkte weicht von der Bewertung des pU ab. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtzahl UE wird gemäß den Angaben des pU im Dossier als hoch eingeschätzt, da dieser Endpunkt auch Surrogate

(z. B. Laborwertänderungen) enthält, die per se nicht als patientenrelevant eingestuft werden können. Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt, da das Verzerrungspotential eines Endpunktes unabhängig von seiner Patientenrelevanz ist. Dementgegen wird das Verzerrungspotential aller übrigen Schadenendpunkte als niedrig eingestuft.

2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut VerfO des G-BA gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, die zugehörigen Studienberichte und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen Tabelle 9 bis Tabelle 12.

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Mortalität	
Endpunkt	Gesamtüberleben
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u> Das OS war definiert als Zeit ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Versterben aufgrund jeglicher Ursache. Patienten, die nicht mehr nachverfolgt werden konnten (Lost-to-follow-up), wurden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert. Patienten, die zum letzten Erhebungszeitpunkt noch lebten, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. Das OS war dadurch verzerrt, dass Patienten im Placeboarm bei bestätigter Krankheitsprogression die Möglichkeit hatten, im optional Open Label (OOL) Behandlungszeitraum zur Behandlung mit Lenvatinib zu wechseln. Um für diese Verzerrung zu adjustieren und den wahren Behandlungseffekt auf das OS zu schätzen, wurde das RPSFT Modell verwendet (entspricht im Folgenden der adjustierten Hauptanalyse für den Endpunkt OS). Die primäre Analyse des OS für den CSR fand mit Datenschnitt 15. November 2013 statt. Dieser wurde hier als Sensitivitätsanalyse aufgenommen. Die Hauptanalyse wurde zum Datenschnitt 15. Juni 2014 durchgeführt und wurde in dieser Form auch im Zulassungsprozess der EMA zur Verfügung gestellt.</p> <p>Die OS-Kurven wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zwischen den beiden Studienarmen mit Hilfe des stratifizierten Log-Rank Tests verglichen. Das Cox-Proportional-Hazard-Modell wurde angewendet, um das HR von Lenvatinib versus Placebo mit zugehörigen 95 % KI für das OS zu berechnen. Hierbei wurde für die Hauptanalyse ein RPSFTM verwendet. Die Analysen wurden auf Basis der ITT Population durchgeführt.</p> <p>Gemäß Studienprotokoll:</p>

Mortalität										
Endpunkt	Gesamtüberleben									
	<i>Schedule of Visits and Procedures in E7080-G000-303 Prerandomization and Randomization Phase</i>									
	Prerandomisation		Randomization Phase All cycles are 28 days in duration (clarified per Amendment 02)							
	Screening	Baseline	Blinded Study Treatment Period							
	1	2	3	4	5	6	7,8	99		
	-28 to -2	-1	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3-Last		Off-Tx	
	Assessments									
	Survival ^s				X					
	^s Überlebensdaten wurden alle 4 Wochen bis zum Ende der Randomisierungsphase erhoben (corrected per Amendment 02) (when subjects move into Extension Phase). All anticancer therapies will be collected.									
	<i>Schedule of Visits and Procedures in E7080-G000-303 Extension Phase</i>									
	OOL Baseline	Randomization Phase All cycles are 28 days in duration (clarified per Amendment 02)							Follow-up	
	1	102	103	104	105	106,7,8	999	1000		
	-1	OOL Cycle 1			OOL Cycle 2		OOL Cycle 3-Last		OOL Off-Tx	Survival
		1	8	15	1	15	1	15		
	Assessment									
	Survival ^p									X
	^p Überlebensdaten wurden während der Follow-up Periode der Extensionsphase alle 3 Monate (corrected per Amendment 02) erhoben. All anticancer therapies will be recorded. If a clinic visit is not feasible, follow up information may be obtained via telephone or written correspondence (clarified per Amendment 03).									
	Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben: Das OS gilt in der Onkologie als gesicherter patientenrelevanter Endpunkt. Im Rapid Report des IQWiG zur Bewertung von Surrogatendpunkten in der Onkologie wird das OS als herausragendes Therapieziel beschrieben [12].									
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar. <u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Das Gesamtüberleben ist ein patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV).									

Abkürzungen: CSR: Clinical Study Report; HR: Hazard Ratio; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention To Treat; OOL: optional Open Label; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); RPSFTM: Rank Preserving Structural Failure Time Model

In der nachfolgenden Tabelle 10 sind die Endpunkte zur Morbidität definiert, beschrieben und bewertet. Keiner der vom pU eingereichten Endpunkte kann als bewertungsrelevant angesehen werden, weil die Patientenrelevanz nicht hinreichend nachgewiesen wurde. Lediglich das PFS wird ergänzend dargestellt, weil es sich hierbei um den primären Endpunkt der Studie SELECT handelt.

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Morbidität																																																																													
Endpunkt	Progressionsfreies Überleben (PFS), primärer Endpunkt																																																																												
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u> Definiert als Zeit ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Auftreten einer dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Versterben (je nachdem, welches Ereignis zuerst erfolgte). Patienten, die nicht mehr nachverfolgt werden konnten (Lost-to-follow-up), wurden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert. Patienten, die zum letzten Erhebungszeitpunkt noch lebten und keine Progression zeigten, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. Patienten des Placebo-Arms mit Cross-over zu Lenvatinib vor Progression (ein Patient) wurden zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung der Progression vor Cross-over zensiert. Datenschnittpunkt für die Primäranalyse war das Auftreten des 214. Ereignisses. Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte anhand der RECIST Kriterien Version 1.1 durch verblindete und unabhängige Auswertung radiologischer Verfahren (IIR), Datenschnitt 15. November 2013 oder durch den Prüfarzt für alle Datenschnitte.</p> <p>Für alle Patienten wurden die Tumore routinemäßig beurteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumorbeurteilungen fanden initial während der Prä-Randomisierungsphase statt sowie anschließend alle 8 Wochen vom Zeitpunkt der Randomisierung an (Randomisierungsphase) und alle 12 Wochen in der Extensionsphase Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) des Halses, des Thorax, des Abdomens, des Beckens und aller bekannten Krankheitsorte. • Knochen-Scans wurden innerhalb von 6 Wochen vor der Randomisierung durchgeführt und dann alle 24 Wochen nach der Randomisierung, sowie innerhalb von 1 bis nicht mehr als 2 Wochen nach einem vollständigen (CR) oder teilweisem Tumoransprechen (PR). • Hirn-Scans wurden zum Zeitpunkt des Screenings mit CT oder MRT durchgeführt, wenn klinisch indiziert und wenn innerhalb von 1 bis nicht mehr als 2 Wochen ein CR stattgefunden hat. Bei Patienten mit bereits behandelten Hirnmetastasen in der Krankheitsgeschichte wurden Hirn-Scans zu allen Tumorbeurteilungszeitpunkten durchgeführt (alle 8 Wochen). <p>Die Analysen wurden auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Die Time-to-Event-Kurven wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zwischen den beiden Studienarmen mit Hilfe des stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Das Cox-Proportional-Hazard-Modell wurde angewendet, um das HR von Lenvatinib versus Placebo mit zugehörigen 95 % KI für das PFS zu berechnen.</p> <p>Gemäß Studienprotokoll: <i>Schedule of Visits and Procedures in E7080-G000-303 <u>Prerandomization and Randomization Phase</u></i></p>																																																																												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Phase</th> <th colspan="2">Prerandomisation</th> <th colspan="7">Randomization Phase</th> </tr> <tr> <th>Screening</th> <th>Baseline</th> <th colspan="7">All cycles are 28 days in duration (clarified per Amendment 02)</th> </tr> <tr> <th>Period</th> <th>1</th> <th>2</th> <th colspan="7">Blinded Study Treatment Period</th> </tr> <tr> <th>Visit</th> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>6</td> <td>7,8</td> <td>99</td> </tr> <tr> <th>Day</th> <td>-28 to -2</td> <td>-1</td> <td colspan="2">Cycle 1</td> <td colspan="2">Cycle 2</td> <td colspan="2">Cycle 3-Last</td> <td>Off-Tx</td> </tr> <tr> <th colspan="10">Assessments</th> </tr> <tr> <td>Tumor assessments:</td> <td>X</td> <td></td> <td colspan="6">CT/MRI of neck/chest/abdomen/pelvis and other areas of known disease at screening plus any areas of newly</td> <td>X</td> </tr> </thead> </table>										Phase	Prerandomisation		Randomization Phase							Screening	Baseline	All cycles are 28 days in duration (clarified per Amendment 02)							Period	1	2	Blinded Study Treatment Period							Visit	1	2	3	4	5	6	7,8	99	Day	-28 to -2	-1	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3-Last		Off-Tx	Assessments										Tumor assessments:	X		CT/MRI of neck/chest/abdomen/pelvis and other areas of known disease at screening plus any areas of newly					
Phase	Prerandomisation		Randomization Phase																																																																										
	Screening	Baseline	All cycles are 28 days in duration (clarified per Amendment 02)																																																																										
Period	1	2	Blinded Study Treatment Period																																																																										
Visit	1	2	3	4	5	6	7,8	99																																																																					
Day	-28 to -2	-1	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3-Last		Off-Tx																																																																				
Assessments																																																																													
Tumor assessments:	X		CT/MRI of neck/chest/abdomen/pelvis and other areas of known disease at screening plus any areas of newly						X																																																																				

Morbidität												
Endpunkt	Progressionsfreies Überleben (PFS), primärer Endpunkt											
	CT/MRI									suspected disease should be performed every 8 weeks (during week 8) or sooner if clinically indicated until documentation of disease progression.		
<i>Schedule of Visits and Procedures in E7080-G000-303 Extension Phase</i>												
	Period	OOL Baseline	Randomization Phase All cycles are 28 days in duration (clarified per Amendment 02)							Follow-up		
	Visit	1	102		103	104	105	106,7,8		999	1000	
	Day	-1	OOL Cycle 1			OOL Cycle 2		OOL Cycle 3-Last		OOL Off-Tx	Survival	
			1	8	15	1	15	1	15			
Assessment												
	Tumor assessments: CT/MRI		CT/MRI imaging of neck, chest, abdomen, pelvis, plus any areas of newly suspected disease should be performed every 12 weeks (during week 12) (from OOL C1D1) or sooner if clinically indicated until documentation of disease progression (clarified per Amendment 03).								X	
<u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u>												
Das PFS ist in der Onkologie einer der am häufigsten verwendeten primären Endpunkten in Studien zur Wirksamkeit neuer Arzneimittel in der palliativen Therapie. Dieser Endpunkt wurde in den letzten Jahren sowohl von der EMA als auch von der FDA bei sehr unterschiedlichen onkologischen Arzneimitteln und Therapieindikationen für die Zulassung neuer Arzneimittel akzeptiert [6]. Dabei wird ein länger anhaltendes PFS zumeist als relevanter Endpunkt von Patientennutzen erachtet, wenn das Ausmaß des Behandlungseffektes ausreichend groß ist, um Verträglichkeitsendpunkte zu überwiegen [8]. Auch das BfArM erachtet das PFS als klinisch relevanten Endpunkt [3]. Der Endpunkt PFS wird demzufolge im vorliegenden Nutzendossier als patientenrelevanter Endpunkt eingeschlossen, da sich mit Eintritt eines Progresses die Gesamtüberlebenszeit des Patienten verringert und die Lebensqualität eingeschränkt ist.												
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Definition und Operationalisierung des Endpunktes PFS erfolgte nach aktuellem Stand der Literatur und wurde im Wesentlichen sachgerecht und nachvollziehbar erhoben.											
	<u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Zur Erfassung des PFS wurden bildgebende Verfahren eingesetzt, um das Tumoransprechen zu bestimmen (komplette bzw. partielle Remission oder stabile Erkrankung). Hierbei verwendete der pU die RESIST-Kriterien Version 1.1 [7]. Der pU merkt an, dass das PFS von den Zulassungsbehörden unter Berücksichtigung entsprechender Vorgaben als primärer Endpunkt für pivotale Studien in der Onkologie anerkannt wird [6]. Zur Darlegung der klinischen Relevanz des PFS zitiert der pU eine gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO (Positionspapier) [6], eine Stellungnahme des BfArM [3] sowie eine Leitlinie der EMA [8]. Der Argumentation des pU wird nur in Teilen gefolgt. In der Studie SELECT wurde das PFS als Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Versterben (je nachdem, welches Ereignis zuerst erfolgte) definiert. Die Krankheitsprogression wurde dabei ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erhoben (RECIST, Version 1.1), die zu bestimmten Zeitpunkten im Studienverlauf vorgesehen war. Der Endpunkt wurde											

Morbidity	
Endpunkt	Progressionsfreies Überleben (PFS), primärer Endpunkt
	<p>somit nicht über eine vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik erfasst. Auch die DGHO erläutert hinsichtlich der Beurteilung von PFS in ihrer Schriftenreihe von 2013 kritisch, dass ein grundlegendes Problem in der Verwendung von bildgebender Diagnostik oder Laboranalysen als Endpunkt einer klinischen Studie der Bezug zur klinischen Symptomatik ist [6]. So heißt es <i>„Ein grundlegendes Problem in der Verwendung von bildgebender Diagnostik oder Laboranalysen als Endpunkt einer klinischen Studie ist der Bezug zur klinischen Symptomatik. [...] Wenn das progressionsfreie Überleben als Endpunkt verwendet wird, ist es im Zusammenhang mit dem Einfluss auf die Symptomatik zu bewerten.“</i> Der Endpunkt Symptomatik wurde in der Studie SELECT jedoch nicht erhoben. Zudem wurde gemäß der Studie von Gutman 2013 die empirische Aussage <i>„Krankheitsprogress belastet den Patienten“</i> wissenschaftlich bisher nicht belegt. [10] Um anhand der Ergebnisse zum PFS konkrete Aussagen zu dem vom pU genannten – mit dem Fortschreiten der Erkrankung einhergehenden – Endpunkt Lebensqualität zu treffen, müsste vorausgesetzt sein, dass das PFS ein validierter Surrogatparameter für diesen Endpunkt ist. Entsprechende Nachweise werden vom pU nicht vorgebracht und wurden auch nicht vom pU im Dossier vorgelegt. Darüber hinaus ist der Endpunkt Lebensqualität selbst direkt messbar, wurde in der Studie SELECT jedoch nicht erhoben.</p> <p>Insgesamt wird der Einstufung des PFS als patientenrelevanten Endpunkt in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht gefolgt.</p>

Abkürzungen: CR: vollständiges Tumoransprechen (Complete Response); CT: Computertomographie; HR: Hazard Ratio; IIR: unabhängige bildgebende Verfahren (Independent Imaging Review); ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MRT/MRI: Magnetresonanztomographie; OOL: optional Open Label; PFS: progressionsfreies Überleben; PR: teilweises Tumoransprechen (Partial Response); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Daten zur Endpunktkategorie Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Lebensqualität	
Endpunkt	
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u> Für die patientenrelevante Kategorie Lebensqualität liegen keine Daten vor.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU gibt an, dass Daten zum Endpunkt Lebensqualität im Rahmen der SELECT Studie nicht erhoben wurden.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität.</u>“</p>

Tabelle 12: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Die Sicherheitsanalysen basieren auf der Sicherheitspopulation, in der alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes oder des Placebos verabreicht wurde.</p> <p>Die Verträglichkeit wurde dadurch erhoben, dass alle UE und SUE, die als Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) berichtet wurden, überwacht und dokumentiert wurden.</p> <p>TEAE ist jedes Ereignis, das während der Behandlung mit dem Studienmedikament auftritt oder ein Ereignis, dessen Schweregrad sich während der Behandlung mit dem Studienmedikament im Gegensatz zum Zustand vor der Behandlung mit der Studienmedikation verschlechtert.</p> <p>Der Schweregrad der UE wurde vom Prüfarzt anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (CTCAE) klassifiziert.</p> <p>Es erfolgte eine regelmäßige Überwachung der Blutwerte, klinischer Chemie, der Urinwerte, dem physischem Gesundheitszustand. Weiterhin erfolgten eine regelmäßige Messung der Vitalzeichen und die Durchführung von Elektrokardiogrammen und Echokardiogrammen.</p> <p>Verträglichkeitsdaten wurden mit Hilfe deskriptiver Statistik erhoben. Kategoriale Variablen wurden mit Anzahl und Prozentwert berichtet. Kontinuierliche Variablen wurden mit Anzahl n (Anzahl der Teilnehmer mit verfügbaren Daten), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median und Spannweite (Minimum und Maximum) berichtet. Bei Laborergebnissen wurden drei Kategorien (Hämatologie, Leber und Niere, andere klinische Chemie) berichtet.</p> <p>Parameter der Hämatologie und der klinischen Chemie wurden gemäß der CTCAE Version 4.0 eingestuft und nach CTCAE Grad berichtet. Der Wechsel von Baseline zum schlechtesten CTCAE Grad wurde protokolliert.</p> <p>Die UE wurden Organklassen zugeordnet und mittels des medizinischen Wörterbuches für regulatorische Aktivitäten (MedDRA) Version 16.0 kodiert. Alle UE wurden bis zu ihrer Besserung oder bis 30 Tage nach dem letzten Besuch des Patienten dokumentiert.</p> <p>Die UE Endpunkte wurden mittels OR, RR, RD und Methoden für zeitabhängige Variablen mit zugehörigen 95 % KI analysiert.</p> <p>Folgende Ereignisse wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • UE mit CTCAE Grad 3+4 • SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten <p><u>Hauptanalyse</u> ist die Zeit bis zum Ereignis (in Tagen), definiert als Datum, an dem der Patient ein Ereignis hatte oder zensiert wurde minus dem Datum der Randomisierung + 1. Patienten ohne Ereignis bis zum Ende der Studienteilnahme wurden zum letzten Zeitpunkt mit Informationen zum Studienende zensiert. Das HR mit 95 % KI wurden mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Model auf Basis der Sicherheitspopulation berechnet. Zusätzlich wurde ein Log-Rank-Test berechnet. Ergänzend werden die Effektmaße OR, RR und RD auf Basis der rohen Inzidenzraten rein deskriptiv dargestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird</p>

Sicherheit																																																																																																																																											
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse																																																																																																																																										
	<p>wegen der unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten und der damit einhergehenden Verzerrung der Effektmaße auf Basis der Inzidenzraten ausschließlich auf Basis der HR hergeleitet.</p> <p>Gemäß Studienprotokoll: <i>Schedule of Visits and Procedures in E7080-G000-303 Prerandomization and Randomization Phase</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Phase</th> <th colspan="2">Prerandomisation</th> <th colspan="8">Randomization Phase</th> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2"></td> <td colspan="8">All cycles are 28 days in duration (clarified per Amendment 02)</td> </tr> <tr> <th>Period</th> <th>Screening</th> <th>Baseline</th> <th colspan="8">Blinded Study Treatment Period</th> </tr> <tr> <th>Visit</th> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>6</td> <td>7,8</td> <td>99</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <th>Day</th> <td>-28 to -2</td> <td>-1</td> <td colspan="2">Cycle 1</td> <td colspan="2">Cycle 2</td> <td colspan="2">Cycle 3-Last</td> <td colspan="2">Off-Tx</td> </tr> </thead> </table> <p>Assessments</p> <table border="1"> <tr> <td>AEs/SAEs^y</td> <td colspan="10">Throughout</td> </tr> </table> <p>^y Throughout the study from the signature of Informed Consent. SAE irrespective of relationship to study treatment must be reported as soon as possible but not later than one business day. AEs are recorded for 30 days after last dose.</p> <p><i>Schedule of Visits and Procedures in E7080-G000-303 Extension Phase</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Period</th> <th>OOL Base line</th> <th colspan="8">Randomization Phase</th> <th>Follow-up</th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td colspan="8">All cycles are 28 days in duration (clarified per Amendment 02)</td> <td></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <th>Visit</th> <td>1</td> <td>102</td> <td>103</td> <td>104</td> <td>105</td> <td>106,7,8</td> <td>999</td> <td>1000</td> <td></td> </tr> <tr> <th>Day</th> <td>-1</td> <td colspan="3">OOL Cycle 1</td> <td colspan="2">OOL Cycle 2</td> <td>OOL Cycle 3-Last</td> <td>OOL Off-Tx</td> <td>Survival</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>1</td> <td>8</td> <td>15</td> <td>1</td> <td>15</td> <td>1</td> <td>15</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Assessment</p> <table border="1"> <tr> <td>AEs/SAEs^r</td> <td colspan="10">Throughout</td> </tr> </table> <p>^r SAEs irrespective of relationship to study treatment must be reported as soon as possible but not later than one business day. AEs will be recorded for 30 days after last dose.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>UE werden grundsätzlich als patientenrelevante Endpunkte betrachtet, da sie gemäß IQWiG Methodenpapier einen „Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ darstellen [5]. In der SELECT Studie erfolgte die Erhebung der UE nach internationalen Standards anhand der Kriterien gemäß CTCAE. Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurden ausschließlich UE mit CTCAE Grad 3+4, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten herangezogen. Der Endpunkt UE ist durch den Einschluss mehrerer Surrogatparameter wie z. B. Laborparameter nicht für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen worden.</p>										Phase	Prerandomisation		Randomization Phase											All cycles are 28 days in duration (clarified per Amendment 02)								Period	Screening	Baseline	Blinded Study Treatment Period								Visit	1	2	3	4	5	6	7,8	99			Day	-28 to -2	-1	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3-Last		Off-Tx		AEs/SAEs ^y	Throughout										Period	OOL Base line	Randomization Phase								Follow-up			All cycles are 28 days in duration (clarified per Amendment 02)									Visit	1	102	103	104	105	106,7,8	999	1000		Day	-1	OOL Cycle 1			OOL Cycle 2		OOL Cycle 3-Last	OOL Off-Tx	Survival			1	8	15	1	15	1	15		AEs/SAEs ^r	Throughout									
Phase	Prerandomisation		Randomization Phase																																																																																																																																								
			All cycles are 28 days in duration (clarified per Amendment 02)																																																																																																																																								
Period	Screening	Baseline	Blinded Study Treatment Period																																																																																																																																								
Visit	1	2	3	4	5	6	7,8	99																																																																																																																																			
Day	-28 to -2	-1	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3-Last		Off-Tx																																																																																																																																		
AEs/SAEs ^y	Throughout																																																																																																																																										
Period	OOL Base line	Randomization Phase								Follow-up																																																																																																																																	
		All cycles are 28 days in duration (clarified per Amendment 02)																																																																																																																																									
Visit	1	102	103	104	105	106,7,8	999	1000																																																																																																																																			
Day	-1	OOL Cycle 1			OOL Cycle 2		OOL Cycle 3-Last	OOL Off-Tx	Survival																																																																																																																																		
		1	8	15	1	15	1	15																																																																																																																																			
AEs/SAEs ^r	Throughout																																																																																																																																										
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer,</p>																																																																																																																																										

Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
	der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

Abkürzungen: AEs/UE: Unerwünschte Ereignisse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; OOL: optional Open Label; OR: Odds Ratio, RD: Relative Differenz; RR: Relatives Risiko

2.5.4 Statistische Methoden

Fallzahlplanung

Gemäß SAP basierte die Fallzahlplanung auf dem primären Endpunkt PFS mit der Vorannahme, dass das Überleben folgenden Kriterien entspricht: exponentielle Verteilung und ein HR von 0,5714, was einer 75 %-igen Verbesserung des PFS im Vergleich von Lenvatinib versus Placebo entspricht, zweiseitig mit einem $\alpha = 0,01$, 90 % Power sowie einer Aufnahmezeit von 20 Patienten pro Monat. Basierend auf den genannten Kriterien des Überlebens und unter der Annahme einer 10 %-igen Drop-Out Rate, wurden 360 Patienten eingeschlossen und in einer 2:1 Zuteilung in den Lenvatinib-Arm versus den Placebo-Arm randomisiert. 214 PFS Ereignisse (Progress oder Tod im Falle, dass kein Progress auftritt) waren für die finalen Analysen von PFS erforderlich. Es wurde angenommen, dass die 214 PFS Ereignisse ungefähr 29 Monate (18 Monate Aufnahmezeit, 11 Monate Follow-up Phase) nach dem Start der Randomisierungsphase auftreten werden.

Studienpopulationen

In der Studie SELECT wurde die Wirksamkeit auf Basis der ITT-Population ($n = 392$) untersucht, die sich aus allen randomisierten Patienten zusammensetzte. Des Weiteren gab es eine Per-Protocol-Population ($n = 383$), die aus allen randomisierten Patienten, welche die tatsächlich geplante Behandlung erhielten, bestand und keine wesentlichen Protokollverletzungen aufwies. Die Schadenendpunkte wurden auf Basis der Safety-Population ($n = 392$) untersucht, welche alle randomisierten Patienten umfasste, die jede beliebige („any amount“) Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die OOL-Lenvatinib-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Placebo während des verblindeten Behandlungszeitraums und mindestens eine Dosis Lenvatinib während des OOL Lenvatinib Behandlungszeitraums bekommen haben.

Statistische Modelle und Tests

Ziel der Studie SELECT war es, die Wirksamkeit von Lenvatinib gegenüber Placebo im Hinblick auf das PFS von Patienten mit ¹³¹radiojod-refraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom und radiologisch belegter Krankheitsprogression innerhalb der letzten 12 Monate zu vergleichen. Die Null-Hypothese lautete: PFS in Lenvatinib-Gruppe = PFS in Placebo-Gruppe. Die Alternativhypothese lautete: PFS in Lenvatinib-Gruppe \neq PFS in Placebo-Gruppe.

Die Null-Hypothese wurde mit einem zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach geographischer Region, Alter und Anzahl vorheriger VEGF/VEGFR zielgerichteter Therapien mit einem Signifikanzniveau von 0,01, getestet. Der Zeitpunkt für die primäre Analyse (15. November 2013) war gemäß Studienprotokoll präspezifiziert und wurde durch das Auftreten von 214 Krankheitsprogressen oder durch Tod vor Progress definiert. Die Bestätigung eines Progresses erfolgte mittels bildgebender Verfahren (Independent Imaging Review, IIR). Die Berechnung des Hazard Ratios mit dem zugehörigen 95 % KI erfolgte unter Verwendung des Cox Proportional-Hazards-Modells, stratifiziert nach geographischer Region, Alter und Anzahl vorheriger VEGF/VEGFR zielgerichteter Therapien. Unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode wurde der Median und die Quartile des PFS und die progressionsfreien Überlebensraten nach 6, 12, 18 und 24 Monaten mit den zugehörigen 95 % KI berechnet.

Die Gesamtüberlebenskurven (einschließlich nach 12, 18 und 24 Monaten) wurde unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Der Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen erfolgte mit dem stratifizierten Log-Rank-Test auf Basis der ITT-Population. Unter Verwendung des Cox Proportional-Hazards-Modells erfolgte die Berechnung des Hazard Ratios und des dazugehörigen 95 % KI für Gesamtüberleben für Lenvatinib vs. Placebo entsprechend der Stratifizierungsfaktoren (geographische Region, Alter und Anzahl vorheriger VEGF/VEGFR zielgerichteter Therapien).

Patienten aus dem Placebo-Arm hatten nach Auftreten eines Progresses die Möglichkeit in den optional open label (OLL) Lenvatinib-Arm zu wechseln. Um den wahren Behandlungseffekt auf das OS schätzen zu können, wurde die durch den Behandlungswechsel bedingte Verzerrung unter Verwendung des Rank Preserving Structural Failure Time Model (RPSFTM) adjustiert.

Die Schadenendpunkte wurden auf Basis der Safety-Population untersucht. Gemäß den Angaben des SAP wurden mögliche Behandlungswechsel der Patienten des Placebo-Arms berücksichtigt *"[...] Due to possible treatment switch from placebo treated subjects in Randomization Phase, TEAE is defined from the first dose of study drug up to 30 days from the last dose, or the first date of OOL lenvatinib treatment period, whichever comes first [...]."* Alle Sicherheitsanalysen wurden separat für den jeweiligen Behandlungsarm deskriptiv dargestellt.

Sensitivitätsanalysen

Die im Dossier präsentierten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PFS sind für die Nutzenbewertung nicht relevant. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

Imputation fehlender Werte

Unvollständige Daten zur Wirksamkeit wurden nach den PFS Zensierungsregeln gemäß SAP ersetzt.

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen wurden für die in Tabelle 1 genannten Subgruppen durchgeführt. p-Werte für Interaktionen wurden berechnet, wobei ein $p < 0,2$ ein Hinweis für eine

Effektmodifikation und ein $p < 0,05$ einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts interpretiert wird. Ergebnisse zu Subgruppenanalysen wurden nur dargestellt, sofern sich mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation ergab.

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Allgemeine Angaben

Tabelle 13: Allgemeine Angaben zu Studie SELECT

Studie SELECT	Lenvatinib N = 261	Placebo N = 131
Randomisiert	261	131
Studienstatus		
In Study ¹⁾ n (%)	176 (67,4)	80 (61,1)
Off Study ²⁾ n (%)	85 (32,6)	51 (38,9)
Gründe für Off study		
Tod n (%)	71 (27,2)	47 (35,9)
Entzug der Einverständniserklärung n (%)	14 (5,4)	3 (2,3)
Lost to Follow-up n (%)	0	1 (0,8)
Nicht behandelt n (%)	0	0
Tatsächlich die geplante Behandlung erhalten n (%)	261 (100)	131 (100)
Behandlung fortlaufend nach Datenschnitt n (%)	122 (46,7)	8 (6,1)
Abgeschlossene Behandlung n (%)	94 (36,0)	119 (90,8)
Krankheitsprogression ¹⁾ n (%)	71 (27,2)	114 (87,0)
Krankheitsprogression ²⁾ n (%)	23 (8,8)	5 (3,8)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation n (%)	45 (17,2)	4 (3,1)
aufgrund von UE n (%)	37 (14,2)	3 (2,3)
Wahl des Patienten n (%)	4 (1,5)	0
Lost to Follow-up n (%)	0	0
Entzug der Einverständniserklärung n (%)	4 (1,5)	0
Andere n (%)	0	1 (0,8)
Anzahl an Patienten mit mind. einer Protokollverletzung n (%)	4 (1,5)	4 (3,1)
Mediane Behandlungsdauer, Monate (min; max)	13,8 (0; 27)	3,9 (0; 24)

Quelle: CSR, S. 272, Tab. 14.1.1.4, S. 273, Tab. 14.1.1.5, S. 557, Tab. 14.3.1.1.1

¹⁾ In der Studie bezieht sich auf Patienten, die entweder noch die Studienmedikation erhalten oder die sich in der Follow-up phase befinden, um das Überleben zu beobachten (15.11.2013).

²⁾ Aus der Studie bezieht sich auf Patienten, deren Überleben nicht länger in der Follow-up phase beobachtet wird

³⁾ Bestätigt durch bildgebende Verfahren (Independent Imaging Review, IIR)

⁴⁾ Nicht bestätigt durch bildgebende Verfahren (Independent Imaging Review, IIR)

Abkürzungen: IIR: Independent Imaging Review; UE: Unerwünschte Ereignisse

Mortalität

Tabelle 14: Ergebnisse zur Mortalität der Studie SELECT (ITT-Population, Datenschnitt 15.11.2013 und 15.06.2015)

Studie SELECT	Lenvatinib N=261	Placebo N=131	Behandlungseffekt HR ¹⁾ [95 % KI] p-Wert ²⁾
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Datenschnitt: 15.11.2013, a priori geplant)³⁾			
Anzahl Ereignisse n (%)	71 (27,2)	47 (35,9)	
Medianes Überleben in Monaten [95 % KI] ⁴⁾	NE [22,0; NE]	NE [20,3; NE]	0,73 [0,50; 1,07] 0,1032
Medianes Überleben in Monaten [95 % KI] ⁵⁾	NE [22,0; NE]	NE [14,3; NE]	0,62 [0,40; 1,00] 0,0510
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Datenschnitt: 15.06.2014, Post-hoc-Analyse)⁶⁾⁷⁾			
Anzahl Ereignisse n (%)	93 (35,6)	55 (42,0)	
Medianes Überleben in Monaten [95 % KI] ⁴⁾	NE [30,9; NE]	NE [21,9; NE]	0,80 [0,57; 1,12] 0,1993
Medianes Überleben in Monaten [95 % KI] ⁵⁾	NE [30,9; NE]	19,1 [14,3; NE]	0,53 [0,34; 0,82] 0,0051

Quelle: CSR, S. 477-478, Tab. 14.2.2.1.1/14.2.2.1.2; Modul 5, Ordner Studienberichte, SELECT Studie Post-hoc: TD80-R103-303-02; Modul 5, Ordner Studienberichte, SELECT Studie Post-hoc: TD80-R103-303-01

¹⁾ Median wurde mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet, das 95 % KI mit der generalisierten Brookmeyer und Crowley Methode

²⁾ p-Wert wurde anhand der Resampling Methode (Bootstrapping) berechnet.

³⁾ Anzahl der Cross-over-Patienten im Placebo-Arm: n=109 (83,2 %)

⁴⁾ Nicht adjustierte Analyse

⁵⁾ Adjustierte Analyse mit Rank Preserving Structural Failure Time Model

⁶⁾ Anzahl der Cross-over-Patienten im Placebo-Arm: n = 115 (87,8 %)

⁷⁾ Von der EMA erfragte Auswertung, vorab nicht präspezifiziert

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NE: Nicht Erreicht

Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (a priori geplante Analyse, Datenschnitt 15.11.2013)

Die Analyse des Endpunktes Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache zeigte in der primären Auswertung (Datenschnitt 15. November 2013) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Lenvatinib- und dem Placebo-Arm. Sowohl in der nicht adjustierten Analyse als auch in der adjustierten Analyse des Endpunktes ergibt sich ein statistisch nicht signifikanter Unterschied in der medianen Überlebensdauer zugunsten von Lenvatinib (p = 0,1032; p = 0,0510). Die mediane Überlebensdauer in Monaten ist aufgrund der bis zu diesem Zeitpunkt eingetretenen Ereignisse nicht berechenbar. Insgesamt traten 118 Todesfälle auf. Davon sind 71 Patienten im Lenvatinib-Arm und 47 Patienten im Placebo-Arm verstorben. Der

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Lenvatinib

Anteil an zensierten Beobachtungen betrug im Lenvatinib-Arm 72,8 % und im Placebo-Arm 64,1 %.

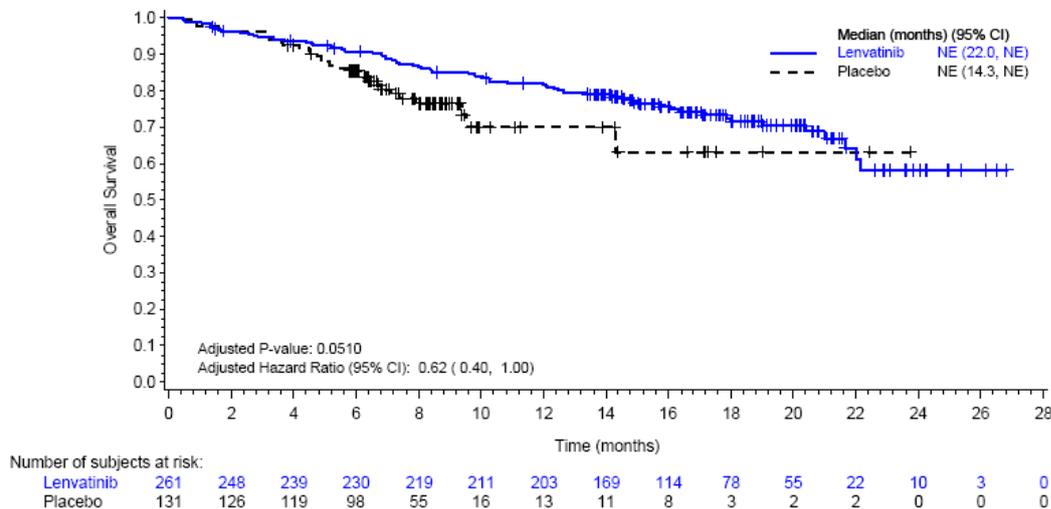


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (ITT-Population, a priori geplante Analyse, adjustiert, Datenschnitt 15.11.2013)

Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Post-hoc-Analyse, Datenschnitt 15.06.2014)

Die Analyse des Endpunktes Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache zeigte zum Datenschnitt 15. Juni 2014 in der adjustierten Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Lenvatinib. Die mediane Überlebensdauer in Monaten ist für Lenvatinib nicht berechenbar, da zu diesem Zeitpunkt weniger als 50 % der Patienten verstorben waren, jedoch lag die untere Grenze des 95 % KI im Lenvatinib-Arm mit 30,9 Monaten deutlich über dem medianen OS in der Placebo-Gruppe (19,1 Monate). In der nicht adjustierten Analyse des Endpunktes ergibt sich ein statistisch nicht signifikanter Unterschied in der medianen Überlebensdauer zugunsten von Lenvatinib. Die mediane Überlebensdauer ist nicht berechenbar. Insgesamt traten 148 Todesfälle auf. Der Anteil an zensierten Beobachtungen ist in beiden Studienarmen ähnlich (64 % im Lenvatinib- und 58 % im Placebo-Arm).

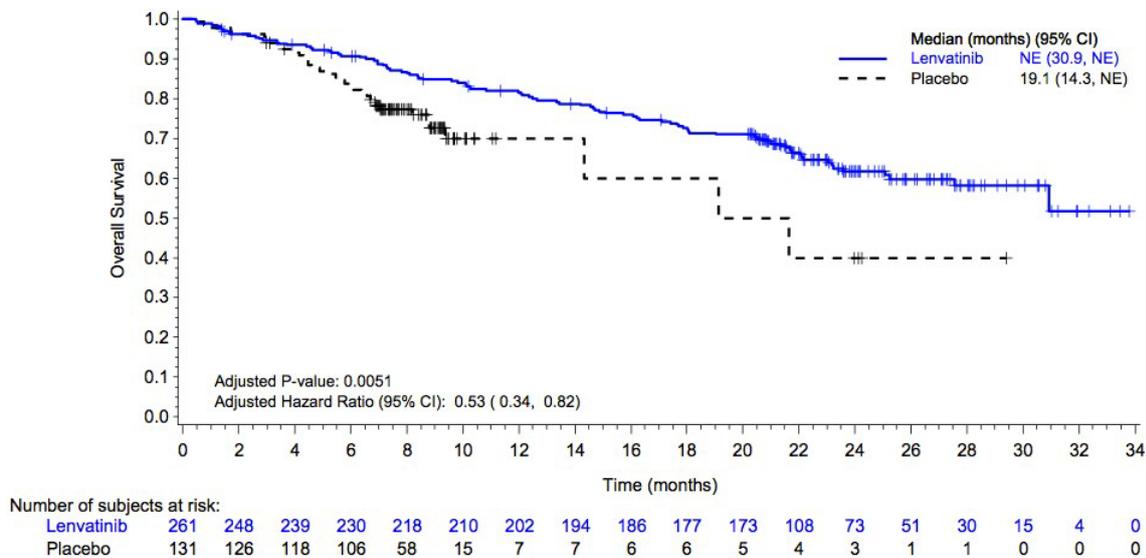


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (ITT-Population, Post-hoc-Analyse, adjustiert, Datenschnitt 15.06.2014)

Morbidität

Für die Einschätzung der Ergebnisse der Endpunktkategorie Morbidität werden die Ergebnisse des Endpunktes Progressionsfreies Überleben kursorisch dargestellt, da es sich um den primären Endpunkt der Studie PCYC-1112-CA handelt.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Die primäre Analyse für den Endpunkt PFS erfolgte zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts, basierend auf der ITT-Population. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 18,3 Monate im Lenvatinib-Arm und 3,6 Monate im Placebo-Arm ($p < 0,0001$). Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts hatten 107 Patienten im Lenvatinib-Arm und 113 Patienten im Placebo-Arm ein Ereignis (41,0 % vs. 86,3 %). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Primäranalyse; es erfolgte jedoch keine Darstellung in der Nutzenbewertung. Die Ergebnisse der primären Analyse für den Endpunkt PFS sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben (ITT-Population, Datenschnitt 15.11.2013)

Studie SELECT	Lenvatinib N = 261	Placebo N = 131
Median PFS, Monate [95 % KI] ¹⁾	18,3 [15,1; NE]	3,6 [2,2; 3,7]
Stratifizierter Log-Rank Test (<i>p</i> -Wert) ²⁾	$p < 0,0001$	
Unstratifizierter Log-Rank Test (<i>p</i> -Wert)	$p < 0,0001$	
Stratifizierter Hazard Ratio [99 % KI] ²⁾³⁾	0,21 [0,14; 0,31]	
PFS Rate, % [95 % KI]¹⁾		
6 Monate	77,5 [71,7; 82,3]	25,4 [18,0; 33,6]

Studie SELECT	Lenvatinib N = 261	Placebo N = 131
12 Monate	63,0 [56,5; 68,9]	10,5 [5,7; 16,9]
18 Monate	51,1 [43,3; 58,3]	3,8 [1,1; 9,2]
24 Monate	44,3 [35,1; 53,1]	NE [NE; NE]
Patienten mit Ereignis n (%)	107 (41,0)	113 (86,3)
Progression ⁴⁾	93 (35,6)	109 (83,2)
Tod	14 (5,4)	4 (3,1)
Zensierte Patienten n (%)	154 (59,0)	18 (13,7)
Keine Tumorbewertung ⁵⁾	3 (1,1)	0
Keine Progression	116 (44,4)	5 (3,8)
Tod oder Progression nach mehr als 1 fehlenden Bewertung	1 (0,4)	0
Neue Anti-Krebs-Behandlung begonnen	0	0
Absetzen der Behandlung nicht aufgrund Progression ⁴⁾	34 (13,0)	13 (9,9)

Quelle: CSR, S. 136-137, Tab. 29

¹⁾ Der Median wurde mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet, das 95 % KI mit der generalisierten Brookmeyer und Crowley Methode

²⁾ Stratifiziert nach geographischer Region, Altersgruppe und Anzahl vorheriger VEGF/VEGFR zielgerichteter Therapien

³⁾ Das HR wird ausgedrückt als Lenvatinib/Placebo und wurde mit einem Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet, stratifiziert nach IxRS Randomisierungsdaten

⁴⁾ Beurteilung der Krankheitsprogression der primären Analyse basierend auf bestätigtem IIR (independent imaging review) und FDA Leitlinie

⁵⁾ 3 Patienten im Lenvatinib-Arm wurden zensiert, da sie keine postbaseline Tumorbewertung erfolgte (Abbruch vor Woche 8)

Abkürzungen: PFS: Progressionsfreies Überleben

Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie SELECT nicht erhoben.

Sicherheit

Ausmaß der Exposition

Die mediane Dauer der Behandlung betrug zum Zeitpunkt der primären Analyse (1. Datenschnitt: 15. November 2013) im Lenvatinib-Arm 13,8 Monate und im Placebo-Arm 3,9 Monate.

Tabelle 16: Ausmaß der Exposition für die Studienmedikation (Safety Analysis Set, Datenschnitt 15.11.2013)

Studie SELECT	Lenvatinib N = 261	Placebo N = 131
Anzahl der erhaltenen Zyklen ¹⁾		
Median (min; max)	15,0 (1; 30)	5,0 (1; 26)
Behandlungsdauer (Monate)		
Median (min; max)	13,8 (0; 27)	3,9 (0; 24)

Studie SELECT	Lenvatinib N = 261	Placebo N = 131
Gesamtdosis pro Patient (mg)		
MW (SD)	5897,0 (3636,94)	4218,9 (3441,18)
Median (min; max)	5666,0 (168; 15384)	2856,0 (192; 16344)
Dosisintensität pro Patient (mg/day)		
MW (SD)	17,2 (5,05)	23,4 (1,69)
Median (min; max)	16,8 (6; 25)	24,0 (15; 24)

Quelle: CSR, S. 133, Tab. 28

¹⁾ Patienten wurden mit der maximalen Anzahl von erhaltenen Zyklen gezählt. „If a subject received any dose in a cycle, it was counted as having received that cycle.“

Dosismodifikationen waren in der Studie zugelassen und aufgrund von Toxizitäten häufig notwendig. Bei Dosisreduzierungen galten folgende Definitionen: erste Dosismengenreduktion auf 20 mg/Tag Lenvatinib, zweite Dosismengenreduktion auf 14 mg/Tag Lenvatinib, dritte Dosismengenreduktion auf 10 mg/Tag Lenvatinib. Wie Tabelle 17 zu entnehmen, war der prozentuale Anteil der Patienten mit einer Dosisreduzierung (78,5 % vs. 8,4 %) Dosisunterbrechung (56,3 % vs. 19,1 %) im Lenvatinib-Arm höher als im Placebo-Arm. Ebenfalls war der prozentuale Anteil der Patienten, bei denen es zum Absetzen der Studienmedikation aufgrund von Toxizitäten kam, im Lenvatinib-Arm höher als im Placebo-Arm (16,5 % vs. 4,6 %).

Tabelle 17: Dosisanpassungen: Dosisunterbrechungen und Dosisreduzierungen (Safety-Population, Datenschnitt 15.11.2013)

Studie SELECT	Lenvatinib N = 261	Placebo N = 131
Anzahl Patienten mit..., n (%)		
Dosisreduzierung	205 (78,5)	11 (8,4)
Dosisunterbrechung	147 (56,3)	25 (19,1)
Absetzen der Studienmedikation aufgrund von Toxizitäten ¹⁾	43 (16,5)	6 (4,6)
Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung (24→20 mg/day)/ Abbruch (Wochen) ²⁾		
n (%) ³⁾	223 (85,4)	13 (9,9)
Median [95 % KI] ⁴⁾	12,0 [8,1; 12,9]	8,1 [2,6; 15,6]
Zeit von der ersten zur zweiten Dosisreduzierung/Abbruch (Wochen) ²⁾		
n (%) ⁵⁾	166 (63,6)	5 (3,8)
Median [95 % KI] ⁴⁾	8,3 [7,1; 11,0]	9,0 [1,3; 14,9]

Studie SELECT	Lenvatinib N = 261	Placebo N = 131
Zeit von der zweiten zur dritten Dosisreduzierung/Abbruch (Wochen) ²⁾		
n (%) ⁶⁾	85 (32,6)	1 (0,8)
Median [95 % KI] ⁴⁾	8,3 [6,4; 10,9]	32,1 [NE; NE]

Quelle: CSR, S. 136-137, Tab. 29

¹⁾ Anzahl der Patienten mit Dosisunterbrechungen bedingt durch Toxizitäten bezieht sich auf Patienten mit "that were recorded as causing drug withdrawal in response to action taken and differs than the number of subjects with AEs recorded by the investigator as the primary reason for discontinuation".

²⁾ Bei der Berechnung der Zeit bis zur ersten, zweiten und dritten Dosisreduktion, Absetzen der Studienmedikation aufgrund von AE wurde als die schlimmste Form der Dosisreduktion in Betracht gezogen.

³⁾ n = Patienten mit erster Dosisreduktion oder Unterbrechung.

⁴⁾ Schätzung unter Verwendung der log-log Transformation des Kaplan-Meier-Modells

⁵⁾ n = Patienten mit zweiter Dosisreduktion oder Unterbrechung

⁶⁾ n = Patienten mit dritter Dosisreduktion oder Unterbrechung.

Unerwünschte Ereignisse

Alle UE wurden bis zu ihrer Besserung oder bis 30 Tage nach dem letzten Besuch des Patienten dokumentiert. Die vorliegende Analyse der UE wurde anhand der Daten bis zum Datenschnitt am 15. November 2013 und anhand der Safety-Population durchgeführt, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosierung einer Studienmedikation erhalten hatten (N = 392). Eine Zusammenfassung der UE, die während der verblindeten Behandlungsphase auftraten, zeigt Tabelle 18. UE, die bei mehr als 10 % der Patienten in einem der Behandlungsarme auftraten, sind in Tabelle 19 nach Systemorganklasse (SOC) nach MedDRA dargestellt.

Tabelle 18: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE (Safety-Population, Datenschnitt 15.11.2013)

Studie SELECT Patienten mit mindestens einem... n (%)	Lenvatinib N = 261 SY ¹⁾ = 0,9		Placebo N = 131 SY ¹⁾ = 5,0	
	n (%)	n (AE rate) ²⁾	n (%)	n (AE rate) ²⁾
Jegliche UE	260 (99,6)	6544 (25,09)	118 (90,1)	1032 (15,88)
Behandlungsbedingte UE ³⁾	254 (97,3)	4572 (17,53)	78 (59,5)	393 (6,05)
UE mit CTCAE Grade 3, 4, oder 5	223 (85,4)	705 (2,70)	39 (29,8)	82 (1,26)
Behandlungsbedingte UE mit CTCAE Grade 3, 4, oder 5 ³⁾	198 (75,9)	501 (1,92)	13 (9,9)	14 (0,22)
SUE	133 (51,0)	274 (1,05)	31 (23,7)	54 (0,83)
Jegliche tödliche UE ⁴⁾	20 (7,7)	21 (0,08)	6 (4,6)	7 (0,11)
Nichttödliche SUE	130 (49,8)	262 (1,00)	30 (22,9)	51 (0,78)
UE, das zu einer Dosismodifikation führte				
UE, das zu einem Studienabbruch	43 (16,5)	-	6 (4,6)	-
UE, das zu einer Dosisreduktion führte	177 (67,8)	-	6 (4,6)	-
UE, das zu einer Dosisunterbrechung führte	215 (82,4)	-	24 (18,3)	-

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Lenvatinib

Quelle: CSR, S. 138, Tab. 30

Prozentangaben basieren auf der Gesamtzahl der Patienten in dem entsprechenden Behandlungsarm.

Für jede Zeilenkategorie wurden Patienten mit ≥ 2 UE nur einmal gezählt in dieser Kategorie.

Unerwünschte Ereignisse wurden mit Common Toxicity Criteria (CTCAE) Version 4.0 dokumentiert.

¹⁾ Subject-years (SY): Summe der Behandlungszeit (in Jahren) für alle Patienten in jedem Behandlungsarm (einschließlich Dosisunterbrechung).

²⁾ AE Rate: Gesamt Auftreten von UE Episoden (n) dividiert durch die Gesamtbehandlungsdauer (SY) für alle Patienten in jedem Behandlungsarm. AE Episoden basieren auf MedDRA LLT. Eine einzige Episode umfasst den Zeitraum vom Beginn durch Auflösung oder, falls nicht abgeschlossen, vom Beginn bis zum Ende der Berichtsperiode.

³⁾ Im Zusammenhang mit der Behandlung beurteilt vom Prüfarzt. Inklusive TEAEs mit einer fehlenden Kausalitätsbewertung.

⁴⁾ Patienten konnten auch ein nicht-tödliches SUE aufweisen.

Abkürzungen: AE: Adverse Events; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; LLT: lower-level term; (S)UE: (Schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se; SY: Subject-years; TEAE: behandlungsbezogenes unerwünschtes Ereignis (Treatment Emergent Adverse Event)

Tabelle 19: UE mit Inzidenz ≥ 10 % (Safety-Population, Datenschnitt 15.11.2013)

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Lenvatinib N = 261 n (%) ¹⁾	Placebo N = 131 n (%) ¹⁾
Patienten mit jeglichem TEAE	260 (99,6)	118 (90,1)
Hypertonie	181 (69,3)	19 (14,5)
Diarrhoe	173 (66,3)	22 (16,8)
Verminderter Appetit	139 (53,3)	24 (18,3)
Gewichtsabnahme	132 (50,6)	19 (14,5)
Übelkeit	121 (46,4)	33 (25,2)
Fatigue	110 (42,1)	32 (24,4)
Kopfschmerz	100 (38,3)	15 (11,5)
Stomatitis	93 (35,6)	9 (6,9)
Erbrechen	92 (35,2)	19 (14,5)
Hand-Fuß-Syndrom	84 (32,2)	1 (0,8)
Proteinurie	84 (32,2)	4 (3,1)
Dysphonie	82 (31,4)	7 (5,3)
Verstopfung	74 (28,4)	20 (15,3)
Arthralgie	66 (25,3)	9 (6,9)
Asthenie	65 (24,9)	17 (13,0)
Husten	58 (22,2)	22 (16,8)
Myalgie	49 (18,8)	7 (5,3)
periphere Ödeme	49 (18,8)	10 (7,6)
Ausschlag	48 (18,4)	2 (1,5)
Dysgeusie	46 (17,6)	4 (3,1)
Rückenschmerzen	45 (17,2)	12 (9,2)
Trockener Mund	44 (16,9)	11 (8,4)
Schmerzen des Bewegungsapparates	42 (16,1)	10 (7,6)
Bauchschmerzen	42 (16,1)	5 (3,8)
Schmerzen im Oberbauch	40 (15,3)	10 (7,6)
Schmerzen in den Extremitäten	40 (15,3)	9 (6,9)
Schwindel	39 (14,9)	10 (7,6)
Dyspnoe	39 (14,9)	24 (18,3)
Oropharyngeale Schmerzen	36 (13,8)	2 (1,5)

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Lenvatinib N = 261 n (%) ¹⁾	Placebo N = 131 n (%) ¹⁾
Fieber	35 (13,4)	15 (11,5)
Hypokalzämie	34 (13,0)	0
Hypokaliämie	34 (13,0)	5 (3,8)
Dyspepsie	33 (12,6)	5 (3,8)
Alopecia	32 (12,3)	7 (5,3)
Nasenbluten	31 (11,9)	1 (0,8)
Dysphagie	29 (11,1)	10 (7,6)
Insomnie	29 (11,1)	4 (3,1)
Harnwegsinfekt	29 (11,1)	7 (5,3)
Trockene Haut	27 (10,3)	8 (6,1)
Muskel-Skelett-Schmerzen in der Brust	27 (10,3)	11 (8,4)
Nackenschmerzen	19 (7,3)	15 (11,5)

Quelle: CSR, S. 142-143, Tab. 32

Unerwünschte Ereignisse wurden mit Medical Dictionary für Drug Regulatory Affairs (MedDRA) Version 16.0 codiert. Für jede Zeilenkategorie, wurde ein Patient, mit 2 oder mehr TEAEs in dieser Kategorie nur einmal gezählt.

¹⁾ Prozentangaben basieren auf der Gesamtzahl der Patienten in dem entsprechenden Behandlungsarm.

Abkürzungen: TEAE: treatment-emergent adverse event, MedDRA : Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs

UE des CTCAE-Grades 3 oder 4

Insgesamt traten mehr unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 oder 4 im Lenvatinib-Arm (72,4 % bzw. 11,9 %) als im Placebo-Arm (22,1 % und 7,6 %) auf. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse vom Grad 3 (≥ 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm) in beiden Behandlungsarmen waren: Bluthochdruck (42,5 % vs. 3,8 %), Gewichtsverlust (11,9 % vs. 0,8 %), Proteinurie (10,0 % vs. 0), Diarrhoe (8,4 % vs. 0), Asthenie (5,7 % vs. 2,3 %) und verminderter Appetit (5,7 % vs. 0,8 %). Unerwünschte Ereignisse vom Grad 4, die bei mehr als einem Patienten in beiden Behandlungsarmen auftraten waren: Hypokalzämie (4 Patienten vs. 0 Patient), Lungenembolie (2 Patienten vs. 0 Patient), Sepsis (2 Patienten vs. 1 Patient), Harnsäure im Blut erhöht (3 Patienten vs. 1 Patient), Hyperurikämie (3 Patienten vs. 1 Patient), Lungenembolie (2 Patient vs. 0 Patient), respiratorische Insuffizienz (0 Patient vs. 2 Patienten) und Hypotonie (2 Patienten vs. 0 Patient).

Tabelle 20: Unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades 3 oder 4 in der Studie SELECT, die bei ≥ 2 % Patienten auftraten (Safety-Population, Datenschnitt 15.11.2013)

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Lenvatinib N=261 n (%) ¹⁾		Placebo N=131 n (%) ¹⁾	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Patienten mit jeglichem UE Grad 3 oder 4 TEAE	189 (72,4)	31 (11,9)	29 (22,1)	10 (7,6)
Gefäßerkrankungen	112 (42,9)	3 (1,1)	5 (3,8)	0
Hypertonie	111 (42,5)	1 (0,4)	5 (3,8)	0

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Lenvatinib N=261 n (%) ¹⁾		Placebo N=131 n (%) ¹⁾	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Untersuchungen	58 (22,2)	4 (1,5)	4 (3,1)	1 (0,8)
Gewichtsabnahme	31 (11,9)	0	1 (0,8)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	55 (21,1)	1 (0,4)	7 (5,3)	0
Diarrhoe	22 (8,4)	0	0	0
Stomatitis	11 (4,2)	0	0	0
Übelkeit	6 (2,3)	0	1 (0,8)	0
Dysphagie	3 (1,1)	1 (0,4)	4 (3,1)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	39 (14,9)	7 (2,7)	4 (3,1)	5 (3,8)
Verminderter Appetit	15 (5,7)	0	1 (0,8)	0
Hypokalzämie	10 (3,8)	4 (1,5)	0	0
Hypokaliämie	9 (3,4)	0	0	0
Dehydrierung	6 (2,3)	0	1 (0,8)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	36 (13,8)	2 (0,8)	6 (4,6)	0
Asthenie	15 (5,7)	0	3 (2,3)	0
Fatigue	12 (4,6)	0	2 (1,5)	0
Allgemeine körperliche Gesundheitsverschlechterung	5 (1,9)	1 (0,4)	0	0
Nieren und Harnwege	32 (12,3)	0	1 (0,8)	0
Proteinurie	26 (10,0)	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	31 (11,9)	3 (1,1)	5 (3,8)	1 (0,8)
Pneumonie	7 (2,7)	1 (0,4)	2 (1,5)	0
Erkrankungen des Nervensystems	22 (8,4)	2 (0,8)	3 (2,3)	0
Kopfschmerzen	8 (3,1)	0	1 (0,8)	0
Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	19 (7,3)	6 (2,3)	4 (3,1)	4 (3,1)
Lungenembolie	6 (2,3)	2 (0,8)	2 (1,5)	0
Dyspnoe	4 (1,5)	0	3 (2,3)	1 (0,8)
Haut und Unterhautzellgewebes	12 (4,6)	0	0	0
Palmoplantare Erythrodyssästhesie Syndrom	9 (3,4)	0	0	0

Quelle: CSR, S. 145, Tab. 33

Unerwünschte Ereignisse wurden mit Medical Dictionary für Drug Regulatory Affairs (MedDRA) Version 16.0 codiert.

Für jede Zeilenkategorie, wurde ein Patient, mit 2 oder mehr TEAEs in dieser Kategorie nur einmal gezählt.

¹⁾ Prozentangaben basieren auf der Gesamtzahl der Patienten in dem entsprechenden Behandlungsarm.

Abkürzungen: TEAE: treatment-emergent adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs

Schwerwiegende UE

SUE wurden insgesamt häufiger bei Patienten beobachtet, die mit Lenvatinib behandelt wurden, als bei Patienten, die im Placebo-Arm waren (51,0 % vs. 23,7 %). Die Inzidenz der für die Behandlungsdauer adjustierten SUE Episoden betrug 1,05 Episoden pro Patientenjahr im Lenvatinib-Arm und 0,83 im Placebo-Arm.

In Tabelle 21 sind die SUE aufgelistet, die bei mindestens zwei Patienten in einem der beiden Therapiearmen auftraten. Die häufigsten SUE im Lenvatinib-Arm und Placebo-Arm waren: Pneumonie (3,8 % vs. 2,3 %), Hypertension (3,4 % vs. 0), Dehydrierung (2,7 % vs. 0), allgemeine körperliche/gesundheitliche Verschlechterung (2,3 % vs. 0), Dyspnoe (1,1 % vs. 3,8 %), Dysphagie (1,1 % vs. 2,3 %), und Hämoptyse (0 vs. 2,3 %).

Tabelle 21: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens zwei Patienten in einem Behandlungsarm nach Systemorganklasse und Preferred Term aufgetreten waren (Safety-Population, Datenschnitt 15.11.2013)

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Lenvatinib N = 261 n (%)	Placebo N = 131 n (%)
Patienten mit jeglichem SUE	133 (51,0)	31 (23,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	32 (12,3)	7 (5,3)
Pneumonie	10 (3,8)	3 (2,3)
Sepsis	5 (1,9)	2 (1,5)
Infektionen der unteren Atemwege	4 (1,5)	0
Lungenentzündung	3 (1,1)	0
Harnwegsinfekt	3 (1,1)	0
Erkrankungen des Nervensystems	27 (10,3)	2 (1,5)
Kopfschmerzen	4 (1,5)	0
Krämpfe	3 (1,1)	0
Kompression des Rückenmarks	3 (1,1)	1 (0,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (8,0)	6 (4,6)
Erbrechen	4 (1,5)	0
Dysphagie	3 (1,1)	3 (2,3)
Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	19 (7,3)	11 (8,4)
Lungenembolie	5 (1,9)	2 (1,5)
Dyspnoe	3 (1,1)	5 (3,8)
Hämoptyse	0	3 (2,3)
Atemstillstand	0	2 (1,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (6,1)	3 (2,3)

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Lenvatinib N = 261 n (%)	Placebo N = 131 n (%)
Allgemeine körperliche/ gesundheitliche Verschlechterung	6 (2,3)	0
Fieber	3 (1,1)	1 (0,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	14 (5,4)	4 (3,1)
Rückenschmerzen	3 (1,1)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	13 (5,0)	2 (1,5)
Dehydrierung	7 (2,7)	0
Hypokalzämie	4 (1,5)	0
Gefäßerkrankungen	13 (5,0)	0
Hypertension	9 (3,4)	0
Hypotension	3 (1,1)	0
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	11 (4,2)	3 (2,3)
Krebsschmerzen	3 (1,1)	0
Malignen Pleuraerguss	3 (1,1)	1 (0,8)
Nieren und Harnwege	11 (4,2)	1 (0,8)
Akute Niereninsuffizienz	5 (1,9)	1 (0,8)

Quelle: CSR, S. 152, Tab. 38 (Vermutlich falsche Tabellenüberschrift im CSR: in at Least 1% of Subjects)
Abkürzungen: SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

UE, die zu einem Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation führten

UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, traten häufiger bei Patienten im Lenvatinib-Arm als bei Patienten im Placebo-Arm auf (16,5 % vs. 4,6 %). Die häufigsten UE (mindestens 1 Patient), die im Lenvatinib-Arm auftraten, waren Asthenie (3 Patienten), Hypertonie (3 Patienten), Tod (2 Patienten), Sepsis (2 Patienten), Proteinurie (2 Patienten), und akutes Nierenversagen (2 Patienten).

Tabelle 22: Unerwünschte Ereignisse, bei mindestens zwei Patienten in einem Behandlungsarm, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, nach Systemorganklasse und Preferred Term (Safety-Population, Datenschnitt 15.11.2013)

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Lenvatinib N = 261 n (%)	Placebo N = 131 n (%)
UE, das zum Behandlungsabbruch führte	43 (16,5)	6 (4,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (3,4)	2 (1,5)

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Lenvatinib

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Lenvatinib N = 261 n (%)	Placebo N = 131 n (%)
Asthenie	3 (1,1)	0
Tod	2 (0,8)	0
Nieren und Harnwege	4 (1,5)	0
Proteinurie	2 (0,8)	0
Akute Niereninsuffizienz	2 (0,8)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (1,1)	0
Sepsis	2 (0,8)	0
Gefäßerkrankungen	3 (1,1)	0
Hypertonie	3 (1,1)	0

Quelle: CSR, S. 155, Tab. 39

UE, die zu einer Dosisunterbrechung oder Dosisreduktion der Behandlung mit der Studienmedikation führten (Datenschnitt 15.11.2013)

UE, die zu einer Dosisreduktion oder Dosisunterbrechung führten, wurden im Lenvatinib-Arm häufiger als im Placebo-Arm berichtet (89,3 % vs. 19,1 %) (Tabelle 23). Die am häufigsten berichteten UE, eingeteilt nach Systemorganklasse (SOC), die zu einer Dosisreduktion oder Dosisunterbrechung im Lenvatinib-Arm führten, waren: gastrointestinale Erkrankungen (44,1 %), Untersuchungen (28,0 %), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (24,5 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (21,8 %), Durchblutungsstörungen (21,8 %) und Erkrankungen der Nieren- und Harnwege (21,1 %).

Die häufigsten UE (> 10 %), die zu einer Dosisreduktion oder Dosisunterbrechung führten, waren im Lenvatinib-Arm: Diarrhoe (22,6 %), Hypertonie (19,9 %), Proteinurie (18,8 %), verminderter Appetit (18,0 %), Übelkeit (13,8 %), Gewichtsverlust (13,4 %), Palmoplantare Erythrodysesthesie Syndrom (12,3 %) und Asthenie (10,0 %). Im Placebo-Arm waren die häufigsten UE, die zu einer Dosisreduktion oder Dosisunterbrechung führten und bei mehr als einem Patienten auftraten: Übelkeit (3 Patienten), Schluckbeschwerden (2 Patienten), Asthenie (2 Patienten), Pyrexie (2 Patienten), Appetitlosigkeit (2 Patienten), Hämoptyse (2 Patienten) und Lungenembolie (2 Patienten).

Post-hoc im Dossier dargestellte Auswertungen für die UE (Datenschnitt 15.03.2014)

Um den Effekt der längeren Dauer der Exposition im Lenvatinib-Arm zu berücksichtigen, führte der pU (Time-to-Event-) Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE durch (Tabelle 23). Diese Analysen wurden post-hoc durchgeführt und im Dossier dargestellt. Gemäß den Time-to-Event-Analysen zeigte sich in der SELECT Studie für alle Schadenendpunkte ein statistisch signifikanter Nachteil für Patienten im Lenvatinib-Arm im Vergleich zu den Patienten im Placebo-Arm. Bei der Einschätzung eines größeren Schadens ist zu berücksichtigen, dass der Vergleich in der SELECT Studie gegenüber Placebo und nicht gegen eine aktive Kontrolltherapie erfolgte, so dass ein höheres Schadensrisiko zu erwarten ist. Zudem werden

in Tabelle 24 die Time-to-Event-Analysen der häufigsten einzelnen UE mit einer Inzidenz von $\geq 30\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe dargestellt.

Tabelle 23: Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (Safety-Population, Datenschnitt 15.03.2014, Post-hoc-Analyse)

Studie SELECT Zeit bis zum ersten... (in Tagen)	Lenvatinib N=261	Placebo N=131	HR¹⁾ [95 % KI]
UE	260 (99,6)	118 (90,1)	1,11 [1,04; 1,17]
UE mit CTCAE Grad 3+4	224 (85,8)	39 (29,8)	2,88 [2,21; 3,77]
SUE	139 (53,3)	31 (23,7)	2,25 [1,62; 3,12]
UE, die zum Therapieabbruch führten	46 (17,6)	6 (4,6)	3,85 [1,69; 8,78]
Hypertonie	191 (73,2)	21 (16,0)	4,57 [3,06; 6,80]
Diarrhoe	176 (67,4)	22 (16,8)	4,02 [2,72; 5,93]
Verminderter Appetit	142 (54,4)	24 (18,3)	2,97 [2,03; 4,33]
Gewichtsabnahme	134 (51,3)	19 (14,5)	3,54 [2,30; 5,45]
Übelkeit	122 (46,7)	33 (25,2)	1,86 [1,34; 2,56]
Fatigue	176 (67,4)	46 (35,1)	1,92 [1,50; 2,46]
Kopfschmerz	101 (38,7)	15 (11,5)	3,38 [2,05; 5,57]
Stomatitis	120 (46,0)	11 (8,4)	5,48 [3,06; 9,79]
Erbrechen	93 (35,6)	19 (14,5)	2,46 [1,57; 3,84]
Hand-Fuß-Syndrom	88 (33,7)	1 (0,8)	44,17 [6,22; 313,52]
Proteinurie	88 (33,7)	4 (3,1)	11,04 [4,15; 29,41]
Dysphonie	82 (31,4)	7 (5,3)	5,88 [2,80; 12,36]

Quelle: Modul 5, Ordner Studienberichte, SELECT Studie Posthoc: T_Ger-03-01.

¹⁾ Die Schätzung des HR basiert auf einem nicht stratifizierten Cox-Modell. Die Analysen waren post-hoc.

Abkürzungen: CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; (S)UE: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

Tabelle 24: Zusammenfassung der UE (Safety-Population, Datenschnitt 15.03.2014, Post-hoc-Analyse)

Studie SELECT	Lenvatinib (N = 261) Median (Ereignisse/N)	Placebo (N = 131) Median (Ereignisse/N)	RR¹⁾ [95 % KI]
UE	5 (260/261)	15 (118/131)	2,63 [2,09; 3,32]
UE mit CTCAE Grad 3+4	43 (224/261)	n. b. (39/131)	5,41 [3,84; 7,64]
SUE	400 (139/261)	n. b. (31/131)	2,70 [1,83; 3,98]

Studie SELECT	Lenvatinib (N = 261) Median (Ereignisse/N)	Placebo (N = 131) Median (Ereignisse/N)	RR ¹ [95 % KI]
UE, die zum Therapieabbruch führten	n. b. (46/261)	n. b. (6/131)	4,10 [1,75; 9,61]
Hypertonie	29 (191/261)	n. b. (21/131)	8,02 [5,09; 12,63]
Diarrhoe	141 (176/261)	n. b. (22/131)	6,85 [4,37; 10,74]
Verminderter Appetit	170 (142/261)	n. b. (24/131)	4,14 [2,68; 6,38]
Gewichtsabnahme	223 (134/261)	n. b. (19/131)	5,21 [3,21; 8,45]
Übelkeit	328 (122/261)	n. b. (33/131)	2,17 [1,47; 3,19]
Fatigue	44 (176/261)	n. b. (46/131)	2,64 [1,90; 3,65]
Kopfschmerz	n. b. (101/261)	n. b. (15/131)	4,11 [2,39; 7,08]
Stomatitis	609 (120/261)	n. b. (11/131)	7,32 [3,95; 13,59]
Erbrechen	n. b. (93/261)	n. b. (19/131)	2,93 [1,79; 4,80]
Hand-Fuß-Syndrom	n. b. (88/261)	n. b. (1/131)	56,35 [7,85; 404,59]
Proteinurie	n. b. (88/261)	n. b. (4/131)	13,56 [4,98; 36,96]
Dysphonie	n. b. (82/261)	n. b. (7/131)	7,08 [3,27; 15,32]

Quelle: Modul 5, Ordner Studienberichte, SELECT Studie Posthoc: T_Ger-03-01.

¹⁾ Die Analysen waren post-hoc.

Abkürzungen: CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

2.7 Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pharmazeutischen Unternehmer

Der pU leitet aus den Daten der Studie SELECT insgesamt ein erheblicher Zusatznutzen für die Zielpopulation ab. Der pU begründet seine Einschätzung zusammengefasst wie folgt:

Mortalität

Für den Endpunkt OS ergibt sich für erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat, ein erheblicher Zusatznutzen aufgrund der statistisch signifikanten und klinisch relevanten längeren medianen Überlebenszeit von Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden. Die mediane Überlebensdauer für die Lenvatinib-Gruppe wurde auch zum letzten vorliegenden Datenschnitt noch nicht erreicht, die untere Grenze des 95 % KI liegt mit 30,9 Monaten dabei deutlich über dem medianen Überleben von 19,1 Monaten im Placeboarm. Sämtliche Sensitivitätsanalysen stützen dabei diesen Vorteil.

Morbidität

Für den Morbiditätsendpunkt PFS ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen zugunsten von Lenvatinib. Die Analysen ergeben eine statistisch signifikante und klinisch relevante längere Zeit bis zum Progress der Erkrankung von Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo. So beträgt die mediane Dauer bis zum Progress bei der Lenvatinib-Gruppe 18,3 Monate (95 % KI: 15,1; n. b.), bei der Placebo-Gruppe lediglich 3,6 Monate (95 % KI: 2,2; 3,7). Auch hier stützen sämtliche Sensitivitätsanalysen diesen Vorteil.

Nebenwirkungen

Auf der Schadenseite findet sich für alle Endpunkte der Verträglichkeit ein erheblich größerer Schaden für Patienten die mit Lenvatinib behandelt wurden. Da der Vergleich jedoch gegen Placebo durchgeführt wurde, ist ein höheres Schadenspotenzial zu erwarten. Zudem werden die unter der Therapie mit Lenvatinib beobachteten UE als überwiegend kontrollierbar und behandelbar eingestuft. Insgesamt ist das Sicherheitsprofil von Lenvatinib vorhersehbar und beherrschbar.

Zusammenfassung

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib, sowohl hinsichtlich der verlängerten Überlebenszeit, als auch insbesondere der stark verlängerten Zeit bis zum Eintritt eines Progresses, sowohl relativ (HR) als auch absolut (Unterschied der Mediane), ist unter Berücksichtigung der Kriterien in § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV erheblich, denn es wird eine nachhaltige, bisher nicht erreichte große deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im OS und PFS erreicht. Unter Beachtung der Schwere der Erkrankung sowie der mangelnden Therapieoptionen, verbunden mit dem dringenden Therapiebedarf und den Behandlungszielen für erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat, wird diese Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lenvatinib durch die Bewertung der Verträglichkeit verglichen mit Placebo nicht infrage gestellt und nicht eingeschränkt.

In der Gesamtschau ergibt sich damit für Lenvatinib ein erheblicher Zusatznutzen.

3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Lenvatinib

Lenvatinib ist zugelassen 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. Die empfohlene Dosis gemäß den Angaben der Fachinformation beträgt 24 mg Lenvatinib einmal täglich. Die Tagesdosis ist dem Bedarf entsprechend dem Dosis/Toxizitäts-Managementplan anzupassen.

3.2 Design und Methodik der Studie SELECT (E7080-G000-303)

Die Zulassungsstudie SELECT ist eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie mit dem Ziel die Wirksamkeit von 24 mg oral verabreichten Lenvatinib gegenüber Placebo, in Hinblick auf das progressionsfreie Überleben (PFS) von 392 Patienten mit 131radiojod-refraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom und unabhängig radiologisch belegter Krankheitsprogression innerhalb der letzten 12 Monate, zu vergleichen. Die Randomisierung erfolgte in beiden Studien über interaktive Antwortsysteme im Verhältnis 2:1, die Baseline-Charakteristika der Studiengruppen waren balanciert. Die Randomisierung war für drei Ausprägungen (geografische Region, Anzahl vorheriger VEGF/VEGFR zielgerichteter Therapien und Alter) stratifiziert. Als primärer Endpunkt wurde in der Studie SELECT das PFS erhoben. Beim Auftreten einer Progression (also nach Eintreten des Ereignisses des primären Endpunkts) beendeten die Patienten die Therapie mit der Studienmedikation (randomisierte Behandlungsphase). Patienten im Placebo-Arm, bei denen in der Randomisierungsphase ein Progress mittels IIR nachgewiesen wurde, hatten die Option im Rahmen der Extensionsphase open-label, mit Lenvatinib behandelt zu werden. Patienten, die sich gegen eine Open-Label-Behandlung mit Lenvatinib entschieden oder die die Behandlung mit Lenvatinib abgebrochen haben, sind direkt in den Nachbeobachtungszeitraum (Follow-up-Periode) übergegangen. Die Daten aller Patienten flossen auch nach dem Therapiewechsel beziehungsweise Cross-over in die Auswertung des Gesamtüberlebens ein.

Die Beobachtung der Patienten in der Studie war zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen. Die Analyse des primären Endpunkts PFS war geplant für den Zeitpunkt, an dem 214 Patienten ein Fortschreiten der Erkrankung zeigten oder verstorben waren. Dieser primäre Datenschnitt erfolgte für alle Endpunkte am 15. November 2013 (nachfolgend 1. Datenschnitt genannt). Zu diesem Zeitpunkt waren im Lenvatinib-Arm 27 % und im Placebo-Arm 36 % Todesfälle eingetreten, Dabei nahmen zum 1. Datenschnitt bereits 109 Patienten des Placebo-Arms (83 %) die Cross-over-Option in Anspruch.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie SELECT als gering eingeschätzt.

Auf Aufforderung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) wurden im Laufe des Zulassungsverfahrens zusätzlich die Auswertungen weiterer Folgebeobachtungen durchgeführt. Diese Auswertungen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung als

2. Datenschnitt (15. Juni 2014) bezeichnet. Zudem wurden für das Dossier für die Schadenendpunkte post-hoc zusätzliche Analysen dargestellt (Datenschnitt 15. März 2014).

3.3 Wirksamkeit

Mortalität

Gesamtmortalität war ein sekundärer Endpunkt der Studie SELECT und weist auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Zum Zeitpunkt der geplanten Auswertung (1. Datenschnitt) war das mediane Überleben weder im Lenvatinib- noch im Placebo-Arm erreicht. Bereits zu diesem Zeitpunkt hatten 83 % der Patienten des Placebo-Arms in den Lenvatinib-Arm gewechselt. Aus diesem Grund wurde von der EMA eine spezielle Analyse der OS-Daten angefragt. Um den Effekt des Behandlungswechsels zu berücksichtigen, wurde anhand des Rank Preserving Structural Failure Time Model eine adjustierte Analyse durchgeführt.

In der nicht adjustierten Analyse zeigte sich zu beiden Datenschnitten (15. November 2013 bzw. 15. Juni 2014) ein statistisch nicht signifikanter Vorteil, in den Überlebenszeitanalysen zugunsten von Lenvatinib: HR = 0,73 (95 % KI: [0,50; 1,07], $p = 0,1032$) bzw. HR = 0,80 (95 % KI: [0,57; 1,12], $p = 0,1993$). Die adjustierte Analyse des 1. Datenschnitts zeigte ebenfalls einen numerischen Vorteil zugunsten von Lenvatinib, aber keinen statistisch signifikanten Effekt: HR = 0,62 (95 % KI: [0,40; 1,00], $p = 0,0510$).

In der Post-hoc-Analyse (2. Datenschnitt) zeigte sich in der adjustierten Auswertung ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Lenvatinib: HR = 0,53 (95 % KI: [0,34; 0,82], $p = 0,0051$). Allerdings war die mediane Überlebensdauer in Monaten auch zu diesem Datenschnitt für Lenvatinib nicht berechenbar, da zu diesem Zeitpunkt weniger als 50 % der Patienten verstorben waren. Die untere Grenze des 95 % KI im Lenvatinib-Arm lag mit 30,9 Monaten jedoch deutlich über dem medianen OS der Placebo-Gruppe (19,1 Monate). Insgesamt traten zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts 118 Todesfälle und zum 2. Datenschnitt 148 Todesfälle auf.

Primärer Endpunkt – Progressionsfreies Überleben (PFS)

Der Endpunkt PFS besteht aus den beiden Komponenten Mortalität und Tumorkläsionen aufgrund bildgebender Verfahren, entsprechend der RECIST 1.1 Kriterien. Das PFS wird in dieser Operationalisierung nicht als patientenrelevant angesehen und die Mortalität zudem separat bewertet. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 18,3 Monate im Lenvatinib-Arm und 3,6 Monate im Placebo-Arm ($p < 0,0001$). Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts hatten 107 Patienten im Lenvatinib-Arm und 113 Patienten im Placebo-Arm ein Ereignis.

Als primärer Endpunkt der Studie wurde das Verzerrungspotential zwar bewertet und als gering eingeschätzt, aber die statistisch signifikanten Ergebnisse zugunsten von Lenvatinib werden wegen der fehlenden Relevanz nicht weiter kommentiert.

3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Der wichtigste patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkt der dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden Zulassungsstudie SELECT war die Gesamtmortalität (OS). Sowohl bei der a priori geplanten Auswertung (1. Datenschnitt), als auch bei der Post-hoc-Analyse (2. Datenschnitt) wird für den Endpunkt Gesamtmortalität von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen. Bereits zum ersten Datenschnitt hatten 83 % der Patienten des Placebo-Arms von der Möglichkeit eines cross-over gebraucht gemacht (88 % zum 2. Datenschnitt). Für beide Datenschnitte ergaben die Ergebnisse der nicht adjustierten Auswertung für die Gesamtstudienpopulation keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Lenvatinib (1. Datenschnitt: 27,2 % Todesfälle im Lenvatinib-Arm vs. 35,9 % Todesfälle im Placebo-Arm; 2. Datenschnitt: 35,6 % Todesfälle im Lenvatinib-Arm vs. 42,0 % Todesfälle im Placebo-Arm). Auch in der mittels Rank Preserving Structural Failure Time Model adjustierten Analyse zum 1. Datenschnitts zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt, aber numerischer Vorteil zugunsten von Lenvatinib (HR = 0,62). Im CSR wurde darauf hingewiesen, dass die Studie bedingt durch das cross-over Design nicht dafür konzipiert wurde, einen statistisch signifikanten Unterschied für die Gesamtmortalität zu zeigen. Zudem war die Studie nicht für den sekundären Endpunkt gepowert. Im EPAR wurde der Sachverhalt ebenfalls diskutiert: *“The overall survival analysis did not show a statistically significant difference between treatments but this is not surprising given the study was not powered for it. The results are also confounded by the fact that the majority of placebo subjects crossed over to lenvatinib after disease progression”* [4]. In der adjustierten Auswertung zum 2. Datenschnitt zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Lenvatinib: HR = 0,53 (95 % KI: [0,34; 0,82], p = 0,0051). Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 23,6 Monaten im Lenvatinib-Arm war die mediane Überlebensdauer in Monaten auch zu diesem Datenschnitt für Lenvatinib nicht berechenbar. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24,1 Monaten, betrug die mediane Überlebensdauer 19,1 Monate im Placebo-Arm. Obwohl das Rank Preserving Structural Failure Time Model eines der am häufigsten verwendeten Methoden ist, um die Überlebenszeit nach Behandlungswechsel zu schätzen, hat dieses Modell einige gravierende Limitationen [13]. Die methodischen Limitationen werden auch im EPAR adressiert, mit der Schlussfolgerung, dass die Ergebnisse der adjustierten Analyse lediglich als unterstützende Ergebnisse angesehen werden sollten: *„Although RPSFT model is one of the most commonly methods used to estimate survival time after treatment switching, it has some serious limitations. The main assumption in this model is that treatment effect is the same regardless of when the experimental treatment is initiated, e.g. delayed start of experimental treatment has the same effect as starting upfront. However, this structural assumption is untestable and, bearing in mind how a patient’s prognosis changes after disease progression, it is also likely to be untrue. This adjustment is therefore likely to result in a treatment effect over-estimation. The results are also sensitive to the method used for determination of acceleration factor F and the re-censoring is applied to all censored patients irrespectively of switch. Bearing all this in mind, the results from the adjusted model can only be used as supportive“* [4].

Der primäre Endpunkt (PFS) der Studie SELECT wird als nicht patientenrelevant angesehen. Deshalb werden die Ergebnisse dieses Wirksamkeitsendpunktes nur ergänzend deskriptiv im Kapitel 2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen dargestellt.

3.4 Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

3.4.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

3.5 Sicherheit

In der Fachinformation wird angemerkt, dass die Behandlung von Nebenwirkungen Therapieunterbrechungen, Dosisanpassungen oder ein Absetzen von Lenvatinib erforderlich machen kann. Die EMA befürwortete im EPAR die Gabe von unterstützenden Begleitmedikationen und die Anwendung eines Algorithmus für Dosisunterbrechungen/Reduktionen für die Behandlung von Toxizitäten.

Die Erhebung der UE erfolgte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) unter Verwendung der Systemorganklasse (SOC) und den Preferred Terms (PT). Die mediane Dauer der Exposition mit der Studienmedikation bis zum Datenschnitt am 15. November 2013 war 13,8 Monate für den Lenvatinib-Arm gegenüber 3,9 Monate für den Placebo-Arm. Um den Effekt der längeren Dauer der Exposition im Lenvatinib-Arm zu berücksichtigen, führte der pU Time-to-Event-Analysen durch. UE wurden von der erstmaligen Verabreichung der Studienmedikation bis zu 30 Tage nach Verabreichung der letzten Studienmedikation bzw. bis zum Datenschnitt erfasst. Die Analyse der UE wurde anhand der Safety-Population durchgeführt, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten hatten (N = 392). Im Placebo-Arm erlebten Patienten 118 (90,1 %) und im Lenvatinib-Arm 260 Patienten (99,6 %) ein UE.

Die fünf häufigsten UE, die bei mehr als 10 % der Patienten in einem der Behandlungsarme auftraten, waren Hypertonie (69,3 % bei Patienten im Lenvatinib-Arm vs. 14,5 % der mit Placebo behandelten Patienten), Diarrhoe (66,3 % vs. 16,8 %), verminderter Appetit (53,3 % vs. 18,3 %), Gewichtsverlust (50,6 % vs. 14,5 %) und Übelkeit (46,4 % vs. 25,2 %).

SUE traten bei 51 % der Patienten im Lenvatinib-Arm und bei 23,7 % der Patienten im Placebo-Arm auf. Die Inzidenz der für die Behandlungsdauer adjustierten SUE Episoden war im Lenvatinib-Arm (1,05 Episoden/Patientenjahre), etwas höher verglichen mit dem Placebo-Arm (0,83 Episoden/Patientenjahre).

UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, traten bei 16,5 % der Patienten im Lenvatinib-Arm und bei 4,6 % der Patienten im Placebo-Arm auf (0,20 Episoden/Patientenjahre vs. 0,11 Episoden/Patientenjahre). UE, die zu Dosismodifikationen führten, traten bei 89,3 % der Patienten im Lenvatinib-Arm und bei 19,1 % der Patienten im Placebo-

Arm auf. Die fünf häufigsten UE (> 10 %), die im Lenvatinib-Arm zu einer Dosismodifikation führten, waren Diarrhoe, Hypertonie, Proteinurie, verminderter Appetit und Übelkeit.

In der Safety-Population verstarben bis zum Datenschnitt am 15. November 2013 118 Patienten, 71 im Lenvatinib-Arm (27,2 %) und 47 im Placebo-Arm (35,9 %). In beiden Behandlungsarmen waren die meisten Todesfälle durch Krankheitsprogression bedingt, 53 im Lenvatinib-Arm (74,6 %) und 35 im Placebo-Arm (74,4 %). Insgesamt 29 Patienten verstarben ≤ 30 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation, 23 im Lenvatinib-Arm (8,8 %) und 6 im Placebo-Arm (4,6 %). Von den insgesamt 29 Patienten, die ≤ 30 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation verstarben, waren 12 Patienten (52,2 %) im Lenvatinib-Arm und 3 Patienten (50 %) im Placebo-Arm aufgrund einer Krankheitsprogression verstorben.

Als UE von besonderem Interesse wurden gemäß den Angaben des CSR folgende Nebenwirkungen untersucht: Hypertonie, Proteinurie, Gastrointestinale Ereignisse (Bauchschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Verstopfung, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen), Fatigue, Gewichtsabnahme, hämorrhagische Ereignisse, Magen-Darm-Perforation und Fistelbildung, arterielle Thrombose, Ereignisse der Bauchspeicheldrüse sowie Ereignisse der Nieren. Diese UE traten im Lenvatinib-Arm häufiger als im Placebo-Arm auf.

3.5.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Für alle Schadenendpunkte (UE, UE mit CTCAE Grad 3+4, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten) zeigte sich in den Time-to-Event-Analysen ein statistisch signifikanter Nachteil für Lenvatinib im Vergleich zu Placebo. Aufgrund des Studiendesigns konnte jedoch von einem erhöhten Schadenpotential zuungunsten von Lenvatinib ausgegangen werden. Gemäß den Angaben der Fachinformation waren Nebenwirkungen, die am häufigsten (bei ≥ 5 % der Patienten) zu einer Dosisreduktion führten, Hypertonie, Proteinurie, Diarrhoe, Müdigkeit, PPE, Gewichtsverlust und Appetitlosigkeit. Proteinurie, Asthenie, Hypertonie, Schlaganfall, Diarrhoe und Lungenembolie waren die Nebenwirkungen, die am häufigsten zum Absetzen von Lenvatinib führten. Gemäß der Einschätzung der EMA wurde das Sicherheitsprofil von Lenvatinib gut und umfassend dokumentiert: *Overall, the safety profile of lenvatinib was consistent across studies in patients with thyroid cancer and is in line with safety profile of other multiple kinase inhibitors targeting VEGFRs and other receptor tyrosine kinases. The toxicity was considered acceptable and manageable with the starting dose of daily 24 mg and prospectively studied algorithm of dose reductions/interruptions and discontinuation of the drug depending on grade of observed toxicity. This supported long duration of exposure to lenvatinib, in comparison to placebo. Dose reductions/interruptions were needed in the majority of patients and about one fifth of patients discontinued treatment due to toxicity across the studies. Therefore, there is a need to further study an optimal starting dose for the overall target population.*

4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Behandlung mit Lenvatinib sollte von einem qualifizierten Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Tumorbehandlung besitzt.

5. Zusammenfassung der Bewertung

Lenvatinib (Lenvima[®]) ist zugelassen 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. Die Nutzenbewertung von Lenvatinib basiert auf der zulassungsbegründenden Studie SELECT (E7080-G000-303). Es handelt sich bei der Studie SELECT um eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie mit dem Ziel, die Wirksamkeit von 24 mg oral verabreichten Lenvatinib gegenüber Placebo, in Hinblick auf das progressionsfreie Überleben (PFS) von 392 Patienten mit ¹³¹radiojod-refraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom und unabhängig radiologisch belegter Krankheitsprogression innerhalb der letzten 12 Monate, zu untersuchen. Die Extensionsphase der Studie SELECT ist noch nicht abgeschlossen, wobei die primäre Datenauswertung bereits erfolgt ist.

Die Ergebnisse der Studie SELECT (E7080-G000-303) werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Lenvatinib ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 25: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse

Endpunkt	Lenvatinib 24 mg ¹⁾ vs. Placebo	Effekt
Mortalität		
1. Datenschnitt ²⁾³⁾		
Gesamtüberleben, n (%)	71 (27,2) vs. 47 (35,9)	
Unadjustierte mediane Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (M)	n. b. vs. n. b.	↔
Adjustierte mediane Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (M) ⁴⁾	n. b. vs. n. b.	↔
2. Datenschnitt ⁵⁾⁶⁾		
Gesamtüberleben, n (%)	93 (35,6) vs. 55 (42,0)	
Unadjustierte mediane Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (M)	n. b. vs. n. b.	↔
Adjustierte mediane Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (M) ⁴⁾	n. b. vs. 19,1	↑
Morbidität		
<i>keine bewertungsrelevanten Daten</i>		
Lebensqualität		
<i>keine bewertungsrelevanten Daten</i>		
Sicherheit⁷⁾⁸⁾		
Gesamtzahl UE, n (%)	260 (99,6) vs. 118 (90,1)	↓↓

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Lenvatinib

Endpunkt	Lenvatinib 24 mg ¹⁾ vs. Placebo	Effekt
UE mit CTCAE Grad 3+4, n (%)	224 (85,8) vs. 39 (29,8)	↓↓
SUE, n (%)	139 (53,3) vs. 31 (23,7)	↓↓
UE, die zum Therapieabbruch führten, n (%)	46 (17,6) vs. 6 (4,6)	↓↓

¹⁾ Dosis zu Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation; Dosisanpassungen waren im Verlauf der Studie möglich.

²⁾ Datenschnitt am 15. November 2013, a priori geplant.

³⁾ Anzahl der Cross-over-Patienten im Lenvatinib-Arm: n = 109 (83,2 %).

⁴⁾ Adjustierte Analyse mit Rank Preserving Structural Failure Time Model.

⁵⁾ Datenschnitt am 15. Juni 2014, Post-hoc-Analyse.

⁶⁾ Anzahl der Cross-over-Patienten im Lenvatinib-Arm: n = 115 (87,8 %).

⁷⁾ Erfasst jeweils bis 30 Tage nach Ende der Behandlung mit der Studienmedikation; die mediane Dauer der Exposition mit der Studienmedikation war 13,8 Monate für den Lenvatinib-Arm und 3,9 Monate für den Placebo-Arm.

⁸⁾ Datenschnitt am 15. März 2014, Post-hoc-Analyse.

Abkürzungen: M: Monate; n. b.: nicht berechenbar; (S)UE: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

Referenzen

1. **Bible KC, Suman VJ, Molina JR, Smallridge RC, Maples WJ, Menefee ME, Rubin J, Sideras K, Morris JC, III, McIver B, Burton JK, Webster KP, Bieber C, Traynor AM, Flynn PJ, Goh BC, Tang H, Ivy SP, Erlichman C.** Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol* 2010; 11 (10): 962-72.
2. **Brito JP, Morris JC, Montori VM.** Thyroid cancer: zealous imaging has increased detection and treatment of low risk tumours. *BMJ* 2013; 347: f4706.
3. **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).** Regulators' Assessment for Marketing Authorization Decisions. <https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3002/BfArM.pdf>, Zugriff am 16.04.2015.
4. **Committee for Medical Products of Human Use (CHMP).** CHMP assessment report. Levima. Stand 26. März 2015 (CHMP assessment report, EMA/CHMP/41593/2015). London (GBR): Euroean Medicines Agency (EMA), 2015.
5. **Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM.** Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19 (11): 1167-214.
6. **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. Berlin (GER): DGHO, 2013. (Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO ; Bd. 2). http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf, Zugriff am 16.04.2015.
7. **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45 (2): 228-47.
8. **European Medicines Agency (EMA), Oncology Working Party.** Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Stand 13. Dezember 2012. London (GBR): Euroean Medicines Agency (EMA), 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/W/C500137128.pdf, Zugriff am 11.03.2015.
9. **Gild ML, Bullock M, Robinson BG, Clifton-Bligh R.** Multikinase inhibitors: a new option for the treatment of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7 (10): 617-24.
10. **Gutman SI, Piper M, Grant MD, Basch E, Oliansky DM, Aronson N.** Progression-Free Survival: What Does It Mean for Psychological Well-Being or Quality of Life? (AHRQ Publication ; No. 13-EHC074-EF). Rockville (USA): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), 2013.

- <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/463/1461/Progression-free-survival-QOL-methods-130410.pdf>, Zugriff am 03.08.2015.
11. **Herold G.** Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung 2015. Köln: Herold, 2015.
 12. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Rapid Report. Vers. 1.1. Stand 21.11.2011. Köln (GER): IQWiG, 2011. https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf, Zugriff am 26.05.2015.
 13. **Morden JP, Lambert PC, Latimer N, Abrams KR, Wailoo AJ.** Assessing methods for dealing with treatment switching in randomised controlled trials: a simulation study. BMC Med Res Methodol 2011; 11: 4.
 14. **National Cancer Institute (NCI).** Thyroid Cancer Treatment (PDQ). Rockville (USA): NCI, 2015. http://www.cancer.gov/types/thyroid/hp/thyroid-treatment-pdq#section/_1, Zugriff am 28.07.2015.
 15. **Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Hrsg.).** Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Berlin (GER): RKI 2013.
 16. **ThyCa: Thyroid Cancer Survivors' Association.** Thyroid Cancer Basics. New York (USA): ThyCa: Thyroid Cancer Survivors' Association, 2011. <http://www.thyca.org/download/document/350/TCBasics.pdf>, Zugriff am 15.07.2015.

Anhang

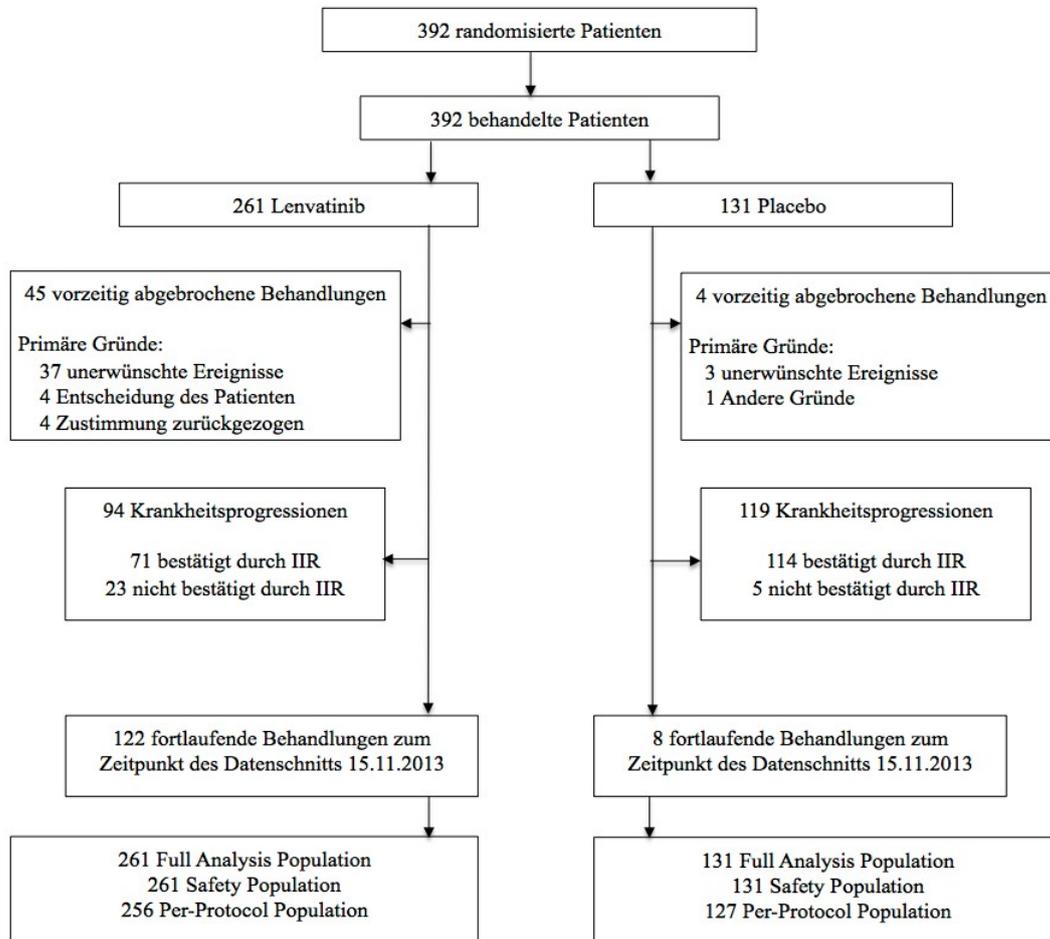


Abbildung 4: Studienfluss der Studie SELECT (E7080-G000-303)