

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8

10623 Berlin

22. Oktober 2015

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

**Lenvatinib**

**Vorgangsnummer 2015-07-01-D-164**

**G-BA Bericht vom 1. Oktober 2015**

**IQWiG Bericht Nr. 321, veröffentlicht am 27. August 2015**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Lenvatinib (Lenvima®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Überlebenszeit
    4. 3. 2. Progressionsfreies Überleben
    4. 3. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome (PRO)
    4. 3. 4. Nebenwirkungen
5. Bericht des G-BA
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

**1. Zusammenfassung**

Lenvatinib (Lenvima®) ist zugelassen für die Therapie des differenzierten, Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Lenvatinib hat den Status eines Medikamentes für seltene Leiden (Orphan Drug). Der Bericht wurde vom G-BA erstellt.

Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Festlegung eines erheblichen Zusatznutzens. Der Bericht des G-BA sieht einen statistisch signifikanten, positiven Effekt bei der adjustierten Gesamtüberlebenszeit, erkennt keine Parameter der Morbidität an und sieht negative Effekte bei den Nebenwirkungen. Unsere Anmerkungen sind:

- Lenvatinib ist ein weiterer hochwirksamer, Multikinase-Inhibitor (TKI) zur Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, progredientem, differenziertem und Radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom.
- Er ist das erste Arzneimittel, das in dieser Indikation zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit führt, ebenfalls zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,21).
- Untersuchungen zur Erfassung der Lebensqualität (Patient-Reported-Outcome) wurden in der Zulassungsstudie nicht durchgeführt.
- Nebenwirkungen sind unter Lenvatinib häufig und führten bei der Mehrzahl der Patienten in der Zulassungsstudie zu Dosisreduktionen bzw. Therapieunterbrechungen, wobei auch die reduzierte Dosis effektiv zu sein scheint. Die Nebenwirkungen sind Substanzklasseneffekte. Die Therapie-assoziierte Mortalität lag bei 2,3%.

Auch wenn ein Vergleich der jeweiligen Zulassungsstudien schwierig ist, scheint Lenvatinib deutlich wirksamer als Sorafenib zu sein.

## 2. Einleitung

Das Schilddrüsenkarzinom ist die häufigste, maligne Erkrankung des endokrinen Systems. In Deutschland erkranken pro Jahr etwa 7.000 Patienten [1]. Frauen sind häufiger als Männer betroffen. Die meisten Schilddrüsenkarzinome entstehen aus maligne transformierten, follikulären Zellen und werden histologisch in papilläre (72%), follikuläre (12%), Hürthle-Zell- und anaplastische Karzinome unterteilt. Die ersten drei Subentitäten werden auch unter dem Oberbegriff des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (engl.: Differentiated Thyroid Cancer (DTC)) zusammengefasst.

Die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinom ist in Deutschland und anderen Staaten der westlichen Welt in den letzten Jahren deutlich angestiegen, allerdings vor allem bei den papillären Karzinomen im Durchmesser <2 cm, die der Ultraschalluntersuchung aus anderer Indikation zugänglich sind.

Die Therapie erfolgt stadienabhängig. Im lokal begrenzten Stadium besteht eine hohe Heilungschance durch frühzeitige Operation, adjuvante Radiojodtherapie und konsekutive TSH-Suppression. Die krebsspezifischen 5-Jahres-Überlebensraten für alle Schilddrüsenkarzinome liegen in Deutschland bei über 90%. 7-23% der Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom entwickeln Fernmetastasen, von ihnen werden im Verlauf etwa zwei Drittel Radiojod-refraktär. Die 10-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit Radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom liegt bei etwa 10%, gemessen ab dem Zeitpunkt des Nachweises von Fernmetastasen [2, 3].

## 3. Stand des Wissens

Häufigste Lokalisation von Fernmetastasen sind Lunge und Knochen. Standard in der Therapie des metastasierten, differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ist die Gabe von Radiojod. Bei Radiojod-refraktären Patienten ist Doxorubicin als einzige Chemotherapie in Deutschland zugelassen. Die Remissionsraten liegen <20% ohne Verlängerung der Überlebenszeit, so dass Chemotherapie zuletzt auch in internationalen Leitlinien nicht mehr als Standard empfohlen wurde [4].

Die differenzierten Schilddrüsenkarzinome sind molekulargenetisch heterogen. Selbst die häufigsten, wiederkehrenden Aberrationen wie die Genumlagerungen RET/PTC oder PAX8/PPARc treten nur bei 10-20% der Patienten auf. In der Pathogenese metastasierter, differenzierter Schilddrüsenkarzinome

sind unterschiedliche Signalwege aktiviert. Dazu gehören die vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptoren (VEGF), FGFR, PDGFR $\alpha$ , BRAF, NRAS, KRAS, RET, KIT u. a.. Gezielte Kinase-Inhibitoren und vor allem Multikinase-Inhibitoren können diese Signalwege hemmen. Schon vor fast 10 Jahren wurde die Wirksamkeit von Sunitinib bei Patienten mit fortgeschrittenem, differenziertem Schilddrüsenkarzinom in Fallberichten publiziert. Das erste zugelassene Arzneimittel aus dieser Substanzklasse war Sorafenib. In der randomisierten DECISION-Studie erzielte Sorafenib eine Remissionsrate von 12,2% und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 10,8 vs 5,8 Monaten gegenüber Placebo [5]. Die Überlebenszeit war nicht verlängert, siehe Tabelle 1.

Lenvatinib ist ein neuer Multikinase-Inhibitor. Wirksamkeit und Sicherheit von Lenvatinib wurden zuerst in einer Phase-II-, anschließend in einer internationalen, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie getestet. Ergebnisse dieser Studie sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Therapie mit Multikinase-Inhibitoren bei Patienten mit progredientem, differenziertem, Radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom**

Erstautor / Jahr	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )	Switching <sup>6</sup>
Brose [4]	Placebo	Sorafenib	417	0,5 vs 12,2 <sup>7</sup> p < 0,001	5,8 vs 12,8 0,59 <sup>9</sup> p < 0,0001	0,80 p = 0,14	71,4
Schlumberger [5]	Placebo	Lenvatinib	392	1,5 vs 64,8 p < 0,001	3,6 vs 18,3 0,21 p < 0,001	19,1 vs n.b. <sup>8</sup> 0,53 p = 0,0051	83

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR - Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> Switching: geplanter Therapiewechsel vom Placebo- in den Sorafenib-Arm, in %; <sup>7</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ; <sup>8</sup> n.b. – nicht berechenbar; <sup>9</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie;

Auf der Basis dieser Daten wurde Sorafenib im Mai 2014, Lenvatinib im Mai 2015 von der EMA zugelassen.

#### 4. Dossier und Bewertung von Lenvatinib

##### 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bei Arzneimitteln im Status eines Orphan Drug wird vom G-BA keine Vergleichstherapie festgelegt. Von den in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln ist Sorafenib als Vergleichstherapie geeignet. Das ebenfalls zugelassene Doxorubicin wird aufgrund geringer Wirksamkeit und hoher Nebenwirkungsrate nicht mehr empfohlen.

##### 4.2. Studien

Grundlage von Zulassung und Nutzenbewertung ist die SELECT Studie [5]. In dieser Studie wurden Patienten im Verhältnis 2:1 zu Lenvatinib oder Placebo randomisiert. Nach Abschluss der Randomisierungsphase war ein Wechsel vom Placebo- in den Verum-Arm möglich. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert.

### **4. 3. Endpunkte**

#### **4. 3. 1. Gesamt-Überlebenszeit**

In der SELECT-Studie wurde die Überlebenszeit signifikant verlängert mit einem Hazard Ratio von 0,53. Die mittlere Überlebenszeit war zum Zeit des letzten Datenschnitts im Lenvatinib-Arm nicht erreicht. Die mittlere Überlebenszeit im Placebo-Arm liegt im Bereich des Kontrollarms der DECISION-Studie zur Wirksamkeit von Sorafenib, siehe Tabelle 1. Aufgrund des im Therapieprotokoll vorgesehen Switching vom Placebo- in den Lenvatinib-Arm wurde die Hauptanalyse zur Überlebenszeit adjustiert. Für diesen adjustierten Vergleich der Überlebenszeit in den beiden Studienarmen wurde das Rank Preserving Structural Failure Time Model verwendet. Diese Methode ist anerkannt, hat allerdings wie andere Methoden der Adjustierung auch Schwächen [7].

Aus klinischer Sicht bemerkenswert ist der signifikante Überlebensvorteil trotz der hohen Switching-Rate von 83%. Das zeigt nicht nur die hohe Wirksamkeit von Lenvatinib, sondern weist auch auf den Vorteil eines frühen gegenüber einem späten Behandlungsbeginn bei progredienter Erkrankung hin.

Unklar ist, ob Patienten der Zulassungsstudie auch Sorafenib in der Postprogressionstherapie erhalten haben.

#### **4. 3. 2. Progressionsfreies Überleben**

Das progressionsfreie Überleben war im Lenvatinib-Arm hoch signifikant und mit mehr als 1 Jahr auch klinisch relevant gegenüber dem Placebo-Arm verlängert. Der Hazard Ratio lag bei 0,21. Ein derartiger Unterschied wird auch bei den neuen Onkologika nur in wenigen Studien erreicht.

Das mittlere progressionsfreie Überleben im Placebo-Arm der SELECT-Studie war mit 3,6 Monaten kürzer als das progressionsfreie Überleben im Placebo-Arm der DECISION-Studie. Das kann an den stringenteren Einschlusskriterien der SELECT-Studie mit etwas kürzerem Intervall nach der letzten Radiojod-Therapie (12 Monate vs 13 Monate) und kürzerer Zeit zur Erfassung einer Progression (13 vs 16 Monate) liegen. In beiden Studien wurden die RECIST-Kriterien zur Beurteilung von Remission und Progress verwandt.

Der Unterschied zwischen Verum- und Placebo-Arm unter Lenvatinib ist mit 14,7 Monate deutlich größer als in der Sorafenib-Studie mit 7 Monaten.

#### **4. 3. 3. Lebensqualität / Patient-Reported-Outcome (PRO)**

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

#### **4. 3. 4. Nebenwirkungen**

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der mit Lenvatinib behandelten Patienten auftraten, waren Hypertonie (41,8%), Fatigue (9,2%), Gewichtsverlust (9,6%), Diarrhoe (8,0%) und Appetitlosigkeit (5,4%). Ein schweres Hand-Fuß-Syndrom trat bei 3,4% der Patienten auf. Laborchemisch wurde bei 10,0% der Patienten eine Proteinurie im Grad 3/4 festgestellt. Die Rate aller schweren Nebenwirkungen Grad 3/4 lag bei 75,9% gegenüber 9,9% im Placebo-Arm. 6 Todesfälle (2,3%) wurden als Therapie-assoziiert eingestuft.

Bei 14,2% der Patienten im Lenvatinib-Arm wurde die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen, bei 82,4% wurde sie unterbrochen, bei 67,8% mit reduzierter Dosis weitergeführt.

### **4. 4. Patientenzahl und Therapiedauer**

Die Zahl der zu behandelnden Patienten kann nur geschätzt werden. Auf der Basis der Inzidenz geht der pharmazeutische Unternehmer von 180 – 190 Patienten pro Jahr aus. Das IQWiG übernimmt diese Zahlen für seine Berechnung, weist aber gleichzeitig auf möglicherweise höhere Zahlen bei Berücksichtigung der Prävalenz von Patienten mit metastasiertem Schilddrüsenkarzinom hin.

## 5. Ausmaß des Zusatznutzens

Lenvatinib ist nach Sorafenib der zweite, für die Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten, differenzierten, Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinoms zugelassene Multikinase-Inhibitor. Lenvatinib führt zu einer hoch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und des progressionsfreien Überlebens gegenüber Placebo. Unter Berücksichtigung aller methodischen Probleme indirekter Vergleiche, erscheint Lenvatinib deutlich wirksamer als Sorafenib. Die Nebenwirkungen sind ausgeprägt mit einer hohen Rate von Therapieunterbrechungen bzw. Dosisreduktionen. Auch einzelne Therapie-assoziierte Todesfälle traten in der Zulassungsstudie auf. Dies erfordert eine engmaschige Überwachung der Patienten.

## 6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: Schilddrüse, 9. Ausgabe; 108 – 111, 2013.
2. Busaidy NL, Cabanillas ME. Differentiated thyroid cancer: management of patients with radioiodine nonresponsive disease. J Thyroid Res 2012;6:18985. 2012. DOI: [10.1155/2012/618985](https://doi.org/10.1155/2012/618985)
3. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al.: Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab 91:2892-2899, 2006. PMID: [16684830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16684830/)
4. Pacini F, Castagna MG, Brilli L et al.: Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 21 (suppl 5): v214-v219, 2010. DOI: [10.1093/annonc/mdq190](https://doi.org/10.1093/annonc/mdq190)
5. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al.: Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 384:319-328, 2014. DOI: [10.1016/S0140-6736\(14\)60421-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60421-9)
6. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ et al.: Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med 372:621-630, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1406470](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406470)
7. Latimer MR, Abrams K, Lambert P et al.: Adjusting for treatment switching in randomised controlled trials-a simulation study and a simplified two-stage method. Stat Methods Med Res 2014. pii: [0962280214557578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/0962280214557578/)

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Martin Fassnacht (Universitätsklinikum Würzburg, Klinik und Poliklinik I, Würzburg) und Prof. Dr. em. Hans-Joachim Schmoll (Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik für Innere Medizin IV, Halle) erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Mathias Freund  
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner  
Vorsitzende

Prof. Dr. med. Martin Wilhelm  
Mitglied im Vorstand - Sekretär