

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089- 0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

5. Juni 2019

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
Lenvatinib (Schilddrüsenkarzinom,
Neubewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status)
veröffentlicht am 15. Mai 2019
Vorgangsnummer 2019-02-15-D-428
IQWiG Bericht Nr. 769**

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. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek

Vorsitzender

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Diana Lüftner

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397

Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754

IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF

info@dgho.de • www.dgho.de

1. Zusammenfassung

Die erneute frühe Nutzenbewertung von Lenvatinib (Lenvima®) als Arzneimittel zur Therapie des differenzierten, Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung ist durch die Aufhebung des Orphan-Drug-Status erforderlich geworden. Lenvatinib wurde vom G-BA zwischenzeitlich auch in der Therapie des fortgeschrittenen Nierenzell- und des fortgeschrittenen Leberzellkarzinom bewertet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine	Sorafenib	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Sorafenib ist eine angemessene Vergleichstherapie.
- Basis dieser Nutzenbewertung ist SELECT, eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit 417 Patienten.
- Lenvatinib führt gegenüber Placebo zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einem Hazard Ratio von 0,21. Weitere Parameter zum Patient-Reported-Outcome oder zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.
- Lenvatinib führt in der direkten Auswertung nicht zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, jedoch ist diese Aussage durch eine sehr hohe Rate von Switching-/Crossover-Patienten eingeschränkt.
- Nebenwirkungen sind unter Lenvatinib häufig und führten bei der Mehrzahl der Patienten in der Zulassungsstudie zu Dosisreduktionen bzw. Therapieunterbrechungen.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Lenvatinib in der Erstlinientherapie den Grad 2 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Mit Lenvatinib und Sorafenib stehen zwei wirksame Arzneimittel zur Therapie von Patienten mit progredientem, fortgeschrittenem, differenziertem, Radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom zur Verfügung. Im indirekten Vergleich erscheint Lenvatinib wirksamer als Sorafenib, belegt ist dieser Unterschied durch die bisher vorliegenden Daten nicht.

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 bei Ultraschalluntersuchung aus anderer Indikation diagnostiziert wurden.

Die Therapie erfolgt stadienabhängig. Im lokal begrenzten Stadium besteht eine hohe Heilungschance durch frühzeitige Operation, adjuvante Radiojodtherapie und konsekutive TSH-Suppression. Die krebspezifischen 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

5-10% der Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinom haben bei Diagnosestellung eine lokal fortgeschrittene Erkrankung, bei etwa 10% der Patienten treten Fernmetastasen auf. Häufigste Lokalisation von Fernmetastasen sind Lunge und Knochen. Standard in der Therapie des metastasierten, differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ist die Gabe von Radiojod. Bei Radiojod-refraktären Patienten ist Doxorubicin als einzige Chemotherapie in Deutschland zugelassen. Die Remissionsraten liegen <20% ohne Verlängerung der Überlebenszeit. Ein Vorteil von Kombinationschemotherapien gegenüber Doxorubicin Monotherapie ist nicht gesichert [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 α , 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 signifikant verlängert, siehe Tabelle 1.

Lenvatinib ist ein weiterer Multikinase-Inhibitor. Wirksamkeit und Sicherheit von Lenvatinib wurden zuerst in einer Phase-II-, anschließend in einer internationalen, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie getestet. Ergebnisse dieser Studie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Therapie mit Multikinase-Inhibitoren bei Patienten mit progredientem, differenziertem, Radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom

Erstautor / Jahr	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)	Switching ⁶
DECISION Brose [5] Dossier	Placebo	Sorafenib	417	0,5 vs 12,2 ⁷ p < 0,001	5,8 vs 12,8 0,59 ⁸ p < 0,0001	n.a. vs n.a. ⁹ 0,77 n. s.	71,4
SELECT Schlumberger [6]	Placebo	Lenvatinib	392	1,5 vs 64,8 p < 0,001	3,6 vs 18,3 0,21 p < 0,0001	n.b. vs n.b. ¹⁰ 0,80 n. s.	83

Dossier							
---------	--	--	--	--	--	--	--

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

Auf der Basis dieser Daten war Sorafenib im Mai 2014, Lenvatinib im Mai 2015 von der EMA zugelassen worden. Der G-BA legte im Dezember 2015 für Lenvatinib einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest.

4. Dossier und Bewertung von Lenvatinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Im ersten Verfahren hatte der G-BA aufgrund des Orphan-Drug-Status keine Vergleichstherapie festgelegt. Wir hielten den in derselben Indikation wie Lenvatinib zugelassenen Multikinase-Inhibitor Sorafenib als ZVT für geeignet. Dem ist der G-BA in diesem Verfahren gefolgt.

4. 2. Studien

Grundlagen der frühen Nutzenbewertung sind diese Studien:

- SELECT: Lenvatinib vs Placebo, 2:1 randomisiert, Datenschnitt 15. Juni 2014
- DECISION: Sorafenib vs Placebo, 1:1 randomisiert, letzter Datenschnitt 31. Juli 2015

In beiden Studien war - nach Abschluss der Randomisierungsphase - ein Wechsel vom Placebo- in den Verum-Arm möglich.

Mangels eines direkten Vergleichs von Lenvatinib gegenüber der ZVT führt der pU einen indirekten Vergleich durch. Dabei dient der Placebo-Arm als Brücken-Komparator. Aus der Studie SELECT werden hierfür nur die Patienten herangezogen, die keine Vortherapie mit einem Anti-VEGF/VEGFR-Arzneimittel erhalten hatten und damit den Einschlusskriterien der Studie DECISION entsprachen.

Die Ergebnisse beider Studien wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5, 6].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit wurde in der SELECT-Studie nicht signifikant verlängert. Der pU führt zusätzlich einen adjustierten Vergleich zur Berücksichtigung der hohen Switching-Rate durch. Er entscheidet sich für das Rank Preserving Structural Failure Time Model (RPSFT). Bei Verwendung der RPSFT zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Lenvatinib gegenüber Placebo (HR 0,53; p=0,0051).

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

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

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

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. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

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

4. 3. 3. 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. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Patienten erstellt. Das IQWiG hält die beiden Studien Studien SELECT und DECISION für vergleichbar, lehnt aber den indirekten Vergleich aus drei Gründen ab:

- a. Der Vergleich für den Endpunkt Gesamtmortalität basiert jeweils auf nur einer Studie.
- b. Daten zur Lebensqualität wurden nur in DECISION erhoben.
- c. Bei den Nebenwirkungen liegen keine zeitadjustierten Analysen vor.

Diese Haltung ist bedenklich. Die Bedenken sind

- a. In den meisten onkologischen Indikationen liegt nur eine randomisierte Studie vor.
- b. Das Nichtvorliegen von Daten zu einem validen Endpunkt schließt eine Auswertung nicht aus.
- c. Die Nebenwirkungen sind ein zentraler Punkt beim Vergleich von Lenvatinib und Sorafenib. Viele Nebenwirkungen treten im ersten Behandlungszyklus auf und sind damit analysierbar. Zeitadjustierte Analysen sind sinnvoll und sollten ggf. angefordert werden.

Darüberhinaus scheint das IQWiG weiterhin keine Methodik zu haben, um eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einem Hazard Ratio von 0,21 als patientenrelevant zu bewerten.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen

wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Lenvatinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [7, 8].

ESMO-MCBS v1.1 Lenvatinib: 2

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Lenvatinib war nach Sorafenib der zweite, für die Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten, differenzierten, Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinoms zugelassene Multikinase-Inhibitor. Für eine valide Nutzenbewertung ist ein direkter Vergleich der beiden Arzneimittel erforderlich. Der pU nimmt hier einen indirekten Vergleich mittels des jeweiligen Placebo-Arms als Brückenkomparator vor. Daraus ergeben sich folgende Beobachtungen:

Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist unter Lenvatinib nicht statistisch signifikant gegenüber Placebo verlängert. Ein wesentlicher, verzerrender Faktor ist die hohe Rate an Crossover/Switching-Patienten. Der pU führt deshalb einen adjustierten Vergleich durch und hat sich für das Rank Preserving Structural Failure Time Model (RPSFTM) entschieden. Im ersten Verfahren hatten wir diese Berechnung akzeptiert und die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit als wichtigen Parameter für den Wert von Lenvatinib gewertet. Inzwischen ist klarer geworden, dass die zum Umgang mit Daten aus Crossover-Studien entwickelten statistischen Verfahren wie Rank Preserving Structural Failure Time Model (RPSFTM), Inverse Probability of Censoring Weighted Analysis (IPCW) oder das Two-Stage-Model zwar Hinweise auf einen wahren Unterschied geben können, im Methodenvergleich aber nicht zu identischen Ergebnissen führen [9]. Deshalb ist auch der für Lenvatinib berechnete Überlebensvorteil gegenüber Placebo mit Zurückhaltung zu bewerten. Gegenüber Sorafenib zeigt sich kein deutlicher Vorteil.

Progressionsfreie Überlebenszeit

Lenvatinib führt zu einer hoch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, deutlich länger als unter Sorafenib. Bei Patienten mit langer Gesamtüberlebenszeit ist eine Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit von hohem Wert, vor allem wenn sie mit Symptomlinderung oder einer Verzögerung der Zeit bis zum Auftreten belastender Symptome assoziiert ist. Diese Daten zum Patient-Reported-Outcome einschl. Daten zur Lebensqualität wurden leider in SELECT nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Sowohl Lenvatinib als auch Sorafenib ist mit einer hohen Rate schwerer Nebenwirkungen belastet. Die Nebenwirkungen sind unterschiedlich [4]. Bei beiden Arzneimitteln ist häufig eine Dosisanpassung erforderlich. Auch einzelne Therapie-assoziierte Todesfälle traten in der Zulassungsstudie auf. Dies erfordert eine engmaschige Überwachung der Patienten.

Subjektiv ist für die Patienten häufig Lenvatinib das besser verträgliche Medikament, da das sehr belastende Hand-Fuß-Syndrom deutlich seltener als unter Sorafenib auftritt. Die unter Lenvatinib häufige, arterielle Hypertonie ist subjektiv wenig belastend und internistisch-medikamentös gut behandelbar.

Die Verfügbarkeit von zwei wirksamen Arzneimitteln zur Therapie von Patienten mit progredientem, fortgeschrittenem, differenziertem, Radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom ermöglicht dem behandelnden Arzt die Auswahl des geeigneten Arzneimittels unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und

Komedikationen. Im indirekten Vergleich erscheint Lenvatinib wirksamer als Sorafenib, belegt ist dieser Unterschied durch die bisher vorliegenden Daten nicht.

6. Literatur

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

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Martin Fassnacht (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Endokrinologie und Diabetologie, Würzburg) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand