

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lenvatinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.02.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib im Vergleich mit Sorafenib als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-)Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lenvatinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	progressives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes differenziertes (papilläres / follikuläres / Hürthle-Zell-)Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat	Sorafenib

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden keine direkt vergleichenden Studien identifiziert. Der pU legt einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von RCTs über den Brückenkomparator Placebo mit jeweils einer Studie auf jeder Seite des indirekten Vergleichs vor.

Für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Lenvatinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib liegen aber keine geeigneten Daten aus den beiden Studien SELECT und DECISION vor (siehe unten).

SELECT (Studie mit Lenvatinib)

Die Studie SELECT ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische placebokontrollierte Studie mit Lenvatinib. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch gesicherter Diagnose eines DTC (papillär, follikulär oder Hürthle-Zell) eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten eine radiografisch messbare Erkrankung und eine Progression innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss aufweisen. Sie mussten ¹³¹Jod-refraktär oder –resistent sein und konnten maximal 1 vorangegangene Therapie mit einer gegen Endothelwachstumsfaktoren (VEGF; Vascular endothelial Growth Factor) bzw. deren Rezeptoren (VEGFR) zielgerichteten Therapie wie z. B. Sorafenib oder Sunitinib gehabt haben. Der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) sollte ≤ 2 sein. Patientinnen und Patienten, die eine Thyroxin-Suppressionstherapie erhielten, sollten keinen erhöhten Wert des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH $\leq 5,50$ μ IU/ml) aufweisen. Wenn es für die Patientinnen und Patienten verträglich war, sollte die Thyroxin-Dosis verändert werden, um eine TSH-Suppression zu erreichen (TSH $< 0,5$ μ IU/ml).

In die Studie wurden 392 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die randomisiert im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit 24 mg/Tag Lenvatinib (N = 261) oder einem entsprechenden Placebo (N = 131) zugeteilt wurden.

Die Behandlung erfolgte gemäß der Fachinformation. Beim Auftreten einer Krankheitsprogression konnten die Patientinnen und Patienten entblindet werden und, sofern sie dem Placeboarm angehörten, auf eine Behandlung mit Lenvatinib wechseln. Zum Zeitpunkt der primären Analyse hatten bereits 83 % der Patientinnen und Patienten aus dem Placeboarm zu einer Behandlung mit Lenvatinib gewechselt.

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse. Patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Relevante Teilpopulation für den indirekten Vergleich

Im Unterschied zur Studie DECISION (siehe unten) konnten in die Studie SELECT auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, die bereits eine gegen VEGF / VEGFR-zielgerichtete Therapie erhalten hatten. Dies war bei 23,7 % der Patientinnen und Patienten (25,3 % im Lenvatinib-Arm und 20,6 % im Placeboarm) der Fall. Um die Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich der Studien SELECT und DECISION zu verbessern, zieht der pU daher aus der Studie SELECT die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten heran, die noch keine gegen VEGF / VEGFR-zielgerichtete Therapie erhalten hatten.

DECISION (Studie mit Sorafenib)

Die Studie DECISION ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische placebokontrollierte Studie mit Sorafenib. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und

Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem DTC (papillär, follikulär, Hürthle-Zell oder gering differenziert) eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten eine radiografisch messbare Erkrankung und eine Progression innerhalb von 14 Monaten vor Studieneinschluss aufweisen. Sie mussten Jod-refraktär sein, eine vorangegangene Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren, monoklonalen Anti-VEGF / VEGFR-Antikörpern oder anderen zielgerichteten Therapien, zytotoxischen Chemotherapien oder Thalidomid und dessen Derivaten war nicht erlaubt. Der ECOG-PS sollte ≤ 2 und der TSH-Wert sollte $< 0,5$ mU/l sein.

In die Studie wurden 417 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Sorafenib (N = 207) oder einem entsprechenden Placebo (N = 210) zugeteilt wurden.

Die Behandlung erfolgte gemäß der Fachinformation. Beim Auftreten einer Krankheitsprogression konnten Patientinnen und Patienten entblindet werden und im Ermessen der Ärztin bzw. des Arztes, solange ein klinischer Nutzen zu beobachten war, die Behandlung mit Sorafenib fortsetzen oder aus dem Placeboarm zu einer Behandlung mit Sorafenib wechseln. Bereits zum Zeitpunkt der primären Analyse (31.08.2012; nach 267 Progressionsereignissen) waren 71 % der Patientinnen und Patienten aus dem Placeboarm zu einer Behandlung mit Sorafenib gewechselt. Zum finalen Datenschnitt vom 30.08.2017 waren dies 77 % der Patientinnen und Patienten. Im Sorafenib-Arm hatten zum primären Datenschnitt 43 % der Patientinnen und Patienten eine Progression und wurden entblindet, wobei 27 % der Patientinnen und Patienten die Behandlung mit Sorafenib unverblindet fortgesetzt hatten. Zum finalen Datenschnitt hatten 42 % der Patientinnen und Patienten die Behandlung mit Sorafenib unverblindet fortgesetzt.

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, der Gesundheitszustand erhoben mittels der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D), die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels Functional Assessment of Cancer Therapy General (FACT-G) und unerwünschte Ereignisse.

Die Studie wurde in Absprache mit der FDA zum Zeitpunkt der finalen Analyse des Gesamtüberlebens nach 210 eingetretenen Todesfällen beendet.

Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Die Studien SELECT und DECISION sind vom Design her vergleichbar.

In beiden Studien war es Patientinnen und Patienten des Placeboarms möglich, nach einem Krankheitsprogress aus dem Placeboarm zu einer Behandlung mit Lenvatinib bzw. Sorafenib zu wechseln. Der Anteil der Patientinnen und Patienten aus dem Placeboarm, die zu einer Behandlung mit Lenvatinib bzw. Sorafenib wechselten, ist bereits zum ersten verfügbaren Datenschnitt in beiden Studien ähnlich hoch.

In der Studie DECISION konnten Patientinnen und Patienten des Interventionsarms auch nach Krankheitsprogression und der darauffolgenden Entblindung im Ermessen der Ärztin bzw. des Arztes weiterhin mit Sorafenib behandelt werden, sofern ein klinischer Nutzen zu beobachten war. Diese Möglichkeit hatten zum primären Datenschnitt 27 % der Patientinnen und Patienten wahrgenommen und zum finalen Datenschnitt 42 %. In der Studie SELECT war eine Weiterbehandlung mit Lenvatinib nach Krankheitsprogression für Patientinnen und Patienten des Interventionsarms zwar nicht vorgesehen, andererseits waren die Folgetherapien nicht eingeschränkt. Trotzdem haben in der Studie SELECT nur wenige Patientinnen und Patienten nach Ende der Studienmedikation eine Folgetherapie begonnen (primärer Datenschnitt 15.11.2013: Lenvatinib 16 %, Placebo 12 % [ohne Lenvatinib]). Der unterschiedliche Anteil an Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie in der Studie DECISION im Vergleich zur Studie SELECT stellt die Ähnlichkeit der Studien nicht grundsätzlich infrage, ist aber bei der Interpretation der Ergebnisse des indirekten Vergleichs zu berücksichtigen.

Die mediane Behandlungsdauer im Brückenarm (Placebo) ist zum jeweiligen primären Datenschnitt hinreichend vergleichbar. Für darauffolgende Datenschnitte lagen nur unvollständig Informationen zur Behandlungsdauer vor. Jedoch waren bereits zum primären Datenschnitt in beiden Studien etwa 80 % der Patientinnen und Patienten aus dem Placeboarm zu einer Behandlung mit Lenvatinib bzw. Sorafenib gewechselt, sodass nicht davon auszugehen ist, dass sich die Behandlungsdauer in den Placeboarmen maßgeblich ändert.

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den Studienarmen der Studien SELECT und DECISION ausgewogen und zwischen den Studien SELECT und DECISION hinreichend ähnlich.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird sowohl für die Studie SELECT als auch für die Studie DECISION für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben als hoch bewertet. Grund dafür ist der hohe Anteil an Patientinnen und Patienten im Placeboarm, die nach Krankheitsprogression zu einer Behandlung mit Lenvatinib bzw. Sorafenib wechselten.

Für die anderen in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe unten). Daher wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte nicht bestimmt.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der eingeschlossenen Endpunkte sind aus den folgenden Gründen nicht verwertbar:

- Der indirekte Vergleich für den Endpunkt Gesamtmortalität basiert jeweils nur auf 1 Studie mit endpunktspezifisch hohem Verzerrungspotenzial für die zugrunde liegenden

direkten Vergleiche mit dem Brückenkomparator. Daher ist die Unsicherheit in den vorliegenden Daten zu hoch um valide Aussagen zum Zusatznutzen bzw. höheren Schaden von Lenvatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten zu können.

- Für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen für den indirekten Vergleich keine verwertbaren Daten vor, da nur in der Studie DECISION patientenrelevante Endpunkte in diesen Kategorien erhoben wurden.
- Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen (SUEs, Abbruch wegen UEs, schwere UEs [CTCAE \geq 3]) liegen ebenfalls keine verwertbaren Daten vor. Unerwünschte Ereignisse wurden in beiden Studien nur bis zum Ende der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) beobachtet. Es liegen jedoch keine zeitadjustierten Analysen vor, sondern nur Auswertungen, die auf dem Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis basieren (Effektmaß RR). Aufgrund des deutlichen Unterschieds in der medianen Behandlungsdauer zwischen Interventions- und Placeboarm in beiden relevanten Studien (SELECT [Gesamtpopulation]: 13,8 vs. 3,9 Monate; Anteil Placeboarm 28 %, DECISION: 10,6 vs. 6,5 Monate; Anteil Placeboarm 61 %) sind diese Auswertungen nicht adäquat.

Unabhängig davon zeigt sich bei keinem der genannten Endpunkte ein statistisch signifikanter Effekt im indirekten Vergleich.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Lenvatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Da für den adjustierten indirekten Vergleich von Lenvatinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib keine verwertbaren Daten vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Lenvatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
progressives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes differenziertes (papilläres / follikuläres / Hürthle-Zell-)Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat	Sorafenib	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2015 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Lenvatinib festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.