

IQWiG-Berichte – Nr. 769

**Lenvatinib  
(Schilddrüsenkarzinom) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A19-19  
Version: 1.0  
Stand: 13.05.2019

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Lenvatinib (Schilddrüsenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

15.02.2019

**Interne Auftragsnummer:**

A19-19

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Ingo Schmidt-Wolf, Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:**

- Virginia Seiffart
- Ulrich Grouven
- Marco Knelangen
- Sabine Ostlender
- Min Ripoll
- Cornelia Rüdig
- Corinna ten Thoren
- Volker Vervölgyi

**Schlagwörter:** Lenvatinib, Schilddrüsentumoren, Nutzenbewertung, NCT01321554, NCT00984282

**Keywords:** Lenvatinib, Thyroid Neoplasms, Benefit Assessment, NCT01321554, NCT00984282

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>9</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>9</b>
2.3.1 Eingeschlossene Studien .....	10
2.3.2 Studiencharakteristika .....	11
2.3.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich .....	25
2.3.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) .....	26
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>27</b>
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	27
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	28
2.4.3 Ergebnisse .....	30
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	31
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>31</b>
<b>2.6 Liste der eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>32</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>34</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	34
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A) .....	34
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A) .....	35
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung .....	35
2.7.3.2 Studienpool .....	37
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A) .....	38
2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A) .....	38
2.7.5.1 Studiendesign und Population .....	38

2.7.5.2	Verzerrungspotenzial.....	39
2.7.5.3	Ergebnisse.....	41
2.7.5.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse .....	41
2.7.5.3.2	Berücksichtigte Endpunkte .....	42
2.7.5.3.3	Studienergebnisse.....	44
2.7.5.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	44
2.7.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A) .....	45
2.7.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	45
2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	45
2.7.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	45
2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	46
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A) .....	47
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	47
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	47
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ....	47
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	47
<b>3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie .....</b>	<b>48</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>48</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	48
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	48
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	48
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	50
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>51</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	51
3.2.2	Verbrauch .....	51
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	51
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	51
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	51

3.2.6	Versorgungsanteile .....	51
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>51</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>53</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>53</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>53</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>53</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>54</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>54</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>70</b>
<b>Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven.....</b>		<b>73</b>
<b>Anhang B – Ergebnisse .....</b>		<b>74</b>
<b>Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....</b>		<b>75</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lenvatinib .....	3
Tabelle 3: Lenvatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lenvatinib .....	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib.....	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib .....	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib.....	14
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib.....	18
Tabelle 9: Übersicht über die Datenschnitte und vorliegenden Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib .....	19
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib .....	21
Tabelle 11: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib .....	24
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib .....	27
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib....	28
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib .....	29
Tabelle 15: Lenvatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	31
Tabelle 16: Lenvatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	53
Tabelle 17: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	53
Tabelle 18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient .....	54
Tabelle 19: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib .....	74

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Lenvatinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib .....	11
Abbildung 2: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Lenvatinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib .....	38
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie SELECT, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten ohne vorangegangene VEGF / VEGFR-zielgerichtete Therapie; Datenschnitt 15.06.2014 (nicht adjustiert) .....	73
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie DECISION; Datenschnitt 31.05.2013 (nicht adjustiert); Abbildung aus dem European Public Assessment Report (EPAR) .....	73



### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DTC	Differentiated Thyroid Cancer (differenziertes Schilddrüsenkarzinom)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EMA	European Medicines Agency (europäische Arzneimittel-Agentur)
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
PFS	Progression free survival (progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RAI	Radiojodtherapie
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RPSFTM	Rank preserving Structural Failure Time Model
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
VEGF	Vascular endothelial Growth Factor
VEGFR	VEGF-Rezeptor

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lenvatinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.02.2019 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 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 <sup>a</sup>
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 <sup>131</sup>Jod-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  $\leq 2$  sein. Patientinnen und Patienten, die eine Thyroxin-Suppressionstherapie erhielten, sollten keinen erhöhten Wert des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH  $\leq 5,50$   $\mu$ 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  $< 0,5$   $\mu$ 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  $\leq 2$  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 <sup>a</sup>	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.

## 2.2 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 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lenvatinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
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 benennt Sorafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

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

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Lenvatinib (Stand zum 01.12.2018)
- bibliografische Recherche zu Lenvatinib (letzte Suche am 27.11.2018)
- Suche in Studienregistern zu Lenvatinib (letzte Suche am 28.11.2018)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 27.11.2018)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 28.11.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Lenvatinib (letzte Suche am 11.03.2019)
- Suche in Studienregistern zu Sorafenib (letzte Suche am 22.03.2019)

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung keine relevante RCT zum direkten Vergleich von Lenvatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Der pU stellt jedoch die Ergebnisse der placebokontrollierten Studie SELECT dar. Da diese Studie aber keine Aussagen gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie enthält, zieht er die Ergebnisse nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.

Für einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von RCTs identifiziert der pU 2 Studien. Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden für den vom pU vorgelegten indirekten Vergleich (siehe Abschnitt 2.3.1) keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert.

### 2.3.1 Eingeschlossene Studien

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Placebo mit jeweils einer Studie auf jeder Seite des indirekten Vergleichs vor. Da im relevanten Anwendungsgebiet nur 1 RCT mit Lenvatinib vorliegt und in dieser RCT Placebo als Vergleich eingesetzt wurde, kommt übereinstimmend mit dem pU für einen adjustierten indirekten Vergleich ausschließlich Placebo als Brückenkompator infrage.

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
<b>Studie mit Lenvatinib</b>			
E7080-G000-303 (SELECT <sup>b</sup> )	ja	ja	nein
<b>Studie mit Sorafenib</b>			
DECISION	ja	nein	ja
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Der Studienpool für die Nutzenbewertung stimmt mit dem des pU überein. Der indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

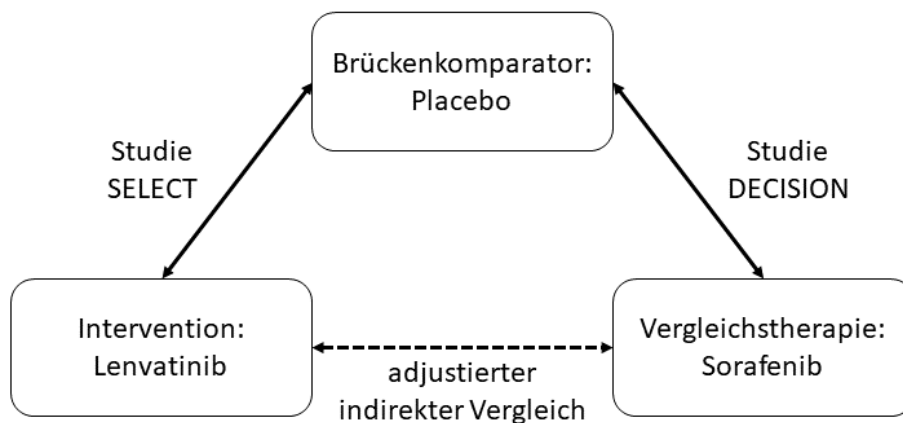


Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Lenvatinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib

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 (zur Begründung siehe Abschnitte 2.4.2, 2.4.3, 2.7.5.2).

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

### 2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Studie mit Lenvatinib</b>						
SELECT	RCT, doppelblind, placebo-kontrolliert; mit optionalem Behandlungswechsel <sup>b</sup>	Erwachsene mit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ histologisch oder zytologisch bestätigtem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom<sup>c</sup>, das Radiojod-refraktär ist</li> <li>▪ bestätigter Krankheitsprogression<sup>d</sup></li> <li>▪ ≤ 1 vorherige VEGF / VEGFR zielgerichtete Therapie</li> <li>▪ TSH ≤ 5,5 µIU/ml<sup>e</sup></li> <li>▪ ECOG-PS ≤ 2</li> </ul>	Lenvatinib (N = 261) Placebo (N = 131)  Davon für den indirekten Vergleich herangezogene Teilpopulation <sup>f</sup> : Lenvatinib (n = 195) Placebo (n = 104)	Screening: bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn  Behandlung mit Studienmedikation: bis zum bestätigtem Progress, unzumutbarer Toxizität, Rückzug der Einwilligungserklärung oder bis zur primären Analyse  Nachbeobachtung: endpunktspezifisch <sup>g</sup> , bis zum Tod oder Studienende	117 Zentren in Europa, Nordamerika, Asiatisch-Pazifischer Raum, Japan und Lateinamerika  07/2011–laufend  Datenschnitte: 1. Datenschnitt: 15.11.2013 <sup>h</sup> 2. Datenschnitt: 15.03.2014 <sup>i</sup> 3. Datenschnitt: 15.06.2014 <sup>j</sup>	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, UEs
<b>Studie mit Sorafenib</b>						
DECISION	RCT, doppelblind, placebo-kontrolliert; mit optionalem Behandlungswechsel <sup>b</sup>	Erwachsene mit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Schilddrüsenkarzinom<sup>c</sup>, das Radiojod-refraktär ist</li> <li>▪ bestätigter Krankheitsprogression<sup>d</sup></li> <li>▪ keine vorherige Krebstherapie<sup>k</sup></li> <li>▪ TSH &lt; 0,5 µIU/ml</li> <li>▪ ECOG-PS ≤ 2<sup>l</sup></li> </ul>	Sorafenib (N = 207) Placebo (N = 210)	Screening: k. A.  Behandlung mit Studienmedikation: bis zum bestätigtem Progress, unzumutbarer Toxizität, Rückzug der Einwilligungserklärung oder bis zur primären Analyse  Nachbeobachtung: endpunktspezifisch <sup>g</sup> , bzw. bis zum Tod oder Studienende	91 Zentren in Europa, Nordamerika und Asien  10/2009–08/2017  1. Datenschnitt: 31.08.2012 <sup>m</sup> 2. Datenschnitt: 31.05.2013 3. Datenschnitt: 31.07.2015 4. Datenschnitt: 30.08.2017 <sup>n</sup>	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib (Fortsetzung)

<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Patientinnen und Patienten konnten bei bestätigter Krankheitsprogression aus dem Placeboarm zu einer unverblindeten Behandlung mit Lenvatinib (SELECT) bzw. Sorafenib (DECISION) wechseln. In der Studie DECISION konnten Patientinnen und Patienten des Sorafenib-Arms bei bestätigter Krankheitsprogression im Ermessen der Ärztin bzw. des Arztes weiter mit Sorafenib behandelt werden, solange ein klinischer Nutzen zu beobachten war.</p> <p>c: beinhaltet in der Studie SELECT die Unterformen papilläres und follikuläres (inklusive Hürthle-Zellkarzinom) Schilddrüsenkarzinom, sowie in der Studie DECISION zusätzlich das gering differenzierte Schilddrüsenkarzinom</p> <p>d: gemäß der RECIST Kriterien Version 1.1 (SELECT) bzw. 1.0 (DECISION) und bestätigt durch eine radiologische Bewertung von CT- und / oder MRT-Befunden innerhalb der letzten 12 (SELECT) bzw. 14 (DECISION) Monate vor der informierten Einwilligung zur Studienteilnahme</p> <p>e: Die Thyroxin-Dosis wurde verändert um eine TSH Suppression (TSH &lt; 0,5 µIU/ml) zu erreichen, sofern für die Patientinnen und Patienten verträglich.</p> <p>f: In die Studie SELECT wurden auch Patientinnen und Patienten mit 1 vorherigen VEGF / VEGFR zielgerichteten Therapie eingeschlossen. Um eine hinreichende Ähnlichkeit der Patientenpopulationen für einen indirekten Vergleich herzustellen, wurden für den indirekten Vergleich Patientinnen und Patienten mit einer vorherigen VEGF / VEGFR zielgerichteten Therapie ausgeschlossen.</p> <p>g: endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben</p> <p>h: Primäranalyse nach 214 bestätigten Progressionsereignissen oder dem Tod vor Eintritt des Progresses</p> <p>i: zusätzliche Sicherheitsanalyse auf Anforderung der FDA</p> <p>j: zusätzliche Analyse des Gesamtüberlebens auf Anforderung der EMA</p> <p>k: beinhaltet die zielgerichtete Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren, gegen VEGF / VEGFR gerichtete Therapien, zytotoxische Chemotherapeutika und Thalidomid</p> <p>l: unterschiedliche Angaben in den Publikationen: Brose et al. 2011, Worden et al. 2015, EMA 2014 geben ECOG-PS ≤ 2 an [3-5], Brose et al. 2014 gibt ECOG-PS 0–1 an [6]</p> <p>m: Primäranalyse nach 267 bestätigten Progressionsereignissen</p> <p>n: finale Analyse nach 210 Todesfällen</p> <p>CT: Computertomografie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; IU: Internationale Einheit; k. A.: keine Angabe; MRT: Magnetresonanztomografie; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; UE: unerwünschtes Ereignis; VEGF: Vascular endothelial Growth Factor; VEGFR: VEGF-Rezeptor; vs.: versus</p>
--

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkompator
<b>Studie mit Lenvatinib</b>		
SELECT	Lenvatinib 24 mg (2-mal 10 mg + 1-mal 4 mg Hartkapsel), oral, 1-mal täglich morgens <sup>a</sup>	Placebo für Lenvatinib (2 + 1 Hartkapsel), oral, 1-mal täglich morgens <sup>a</sup>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosisanpassungen, Therapieunterbrechungen oder das Absetzen der Lenvatinib-Therapie aufgrund von Unverträglichkeiten waren erlaubt<sup>b</sup></li> </ul>	
	<p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &gt; 1 VEGF / VEGFR-zielgerichtete Therapie<sup>c</sup></li> <li>▪ Lenvatinib, eine Krebstherapie ≤ 21 Tage oder die Behandlung mit einem Prüfwerkstoff ≤ 30 Tage vor der 1. Studienmedikation (ausgenommen: Therapie mit TSH-suppressiven Schilddrüsenhormonen)</li> <li>▪ Antikoagulantien (z. B. Warfarin), ausgenommen die Behandlung mit niedermolekularem Heparin</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ alle Medikamente, die für die Gesundheit der Patientinnen und Patienten erforderlich waren und nicht mit der Studienintervention interagierten</li> <li>▪ Behandlung von Komplikationen und UEs sowie eine Therapie zur Linderung der Symptome (z. B. Blutprodukte, Bluttransfusionen, Antibiotika, Antidiarrhoika) im Ermessen des Prüfarztes</li> <li>▪ mit Vorsicht: NSAIDs, niedermolekulares Heparin, über CYP3A4 metabolisierte Medikamente sowie CYP3A4-Inhibitoren oder Induktoren (inklusive pflanzliche Präparaten oder Grapefruit)</li> <li>▪ G-CSF und Erythropoietin</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere Anti-Tumortherapien (ausgenommen: Therapie mit TSH-suppressiven Schilddrüsenhormonen)</li> </ul>	
<b>Studie mit Sorafenib</b>		
DECISION	Sorafenib 2-mal 400 mg / Tag (2-mal 200 mg Tablette) im Abstand von 12 Stunden, oral <sup>a</sup>	Placebo für Sorafenib, 2-mal jeweils 2 Tabletten / Tag im Abstand von 12 Stunden, oral <sup>a</sup>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapieunterbrechungen, sequenzielle Dosisreduktionen oder das Absetzen der Sorafenib-Therapie aufgrund von Unverträglichkeiten waren erlaubt<sup>b</sup></li> </ul>	
	<p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zielgerichtete Therapien (z. B. Tyrosinkinaseinhibitoren, monoklonale Antikörper gegen VEGF / VEGFR), Thalidomid oder zytotoxische Chemotherapeutika<sup>d</sup></li> <li>▪ CYP3A4-Induktoren (z. B. Johanniskraut, Dexamethason &gt; 16 mg / Tag, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital) innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung</li> </ul> <p><b>Begleitbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Medikamente mit engem, therapeutischem Index (z. B. Warfarin) sowie Medikamente, die über die Leber metabolisiert werden</li> </ul>	
<p>a: ein Behandlungszyklus wurde als 28 aufeinanderfolgende Tage definiert  b: Angaben entsprechen den Vorgaben der Fachinformation  c: Um eine hinreichende Ähnlichkeit der Patientenpopulationen für einen indirekten Vergleich herzustellen, wurde für den indirekten Vergleich eine Teilpopulation der Studie SELECT ohne vorherige VEGF / VEGFR zielgerichtete Therapie herangezogen.  d: gering dosierte Chemotherapie für Radiosensibilisierung war erlaubt  CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor; NSAIDs: Nichtsteroidale antiinflammatorische Agenzien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; UE: unerwünschtes Ereignis; VEGF: Vascular endothelial Growth Factor; VEGFR: VEGF-Rezeptor; vs.: versus</p>		

## Studiendesign

### *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 <sup>131</sup>Jod-refraktär oder -resistent sein. Jod-Refraktärität bzw. -Resistenz war definiert durch mindestens eines der folgenden Kriterien:

- a) Eine oder mehrere messbare Läsionen, die auf keinem Radiojodscan eine Jodaufnahme zeigen.
- b) Eine oder mehrere messbare Läsionen, die gemäß RECIST 1.1 innerhalb von zwölf Monaten einer Radiojodtherapie einen Progress zeigen, trotz des Nachweises von Radiojod-Avidität durch prä- oder post-Behandlungsscans während der Behandlung. Für diese Patientinnen und Patienten sollte eine mögliche kurative Operation nicht geeignet sein.
- c) Kumulative Aktivität von Radiojod von > 600 mCi oder 22 GBq, bei Gabe der letzten Dosis mindestens 6 Monate vor Studieneintritt.

Die Patientinnen und Patienten konnten mit maximal 1 vorangegangenen Therapie mit einer gegen VEGF / VEGFR-zielgerichteten Therapie wie z. B. Sorafenib oder Sunitinib vorbehandelt sein. Der ECOG-PS sollte  $\leq 2$  sein. Patientinnen und Patienten, die eine Thyroxin-Suppressionstherapie erhielten, sollten keinen erhöhten Wert des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH  $\leq 5,5$   $\mu$ 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  $\mu$ 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. Stratifizierungsfaktoren waren geografische Region (Europa / Nordamerika / andere), vorangegangene gegen VEGF / VEGFR-zielgerichtete Therapie (0 / 1) und Alter ( $\leq 65$  / > 65).

Die Behandlung erfolgte wie in Tabelle 7 dargestellt. Behandelt wurden die Patientinnen und Patienten bis zur Krankheitsprogression (der Fachinformation nach soll behandelt werden solange ein klinischer Nutzen zu beobachten ist [7]), dem Auftreten inakzeptabler Toxizität oder der Rücknahme der Einverständniserklärung. Einschränkungen hinsichtlich Folge-therapien gab es nicht. 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 (nach 214 Progressionsereignissen) wurden alle Patientinnen und Patienten entblindet. Patientinnen und



Patienten des Placeboarms, die bisher keine Krankheitsprogression gehabt hatten, konnten dann ebenfalls zu einer 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. Jod-Refraktärität war definiert als die Anwesenheit einer oder mehrerer erkennbarer Zielläsionen, die auf einem Radiojod-Scan nach RAI bei jodarmer Ernährung und ausreichender TSH-Erhöhung oder rekombinanter Human TSH-Stimulation (rhTSH) keine Jodaufnahme zeigen. Patientinnen und Patienten, deren Tumor eine Jodaufnahme zeigte, wurden nur unter bestimmten Umständen in die Studie aufgenommen:

- a) wenn sie mit nur 1 RAI ( $\geq 3,7$  GBq [ $\geq 100$  mCi])) innerhalb der letzten 16 Monate behandelt wurden und dennoch eine Krankheitsprogression aufwiesen,
- b) wenn sie mit 2 RAI im Abstand von 16 Monaten behandelt wurden und die letzte RAI mehr als 16 Monate zurücklag und sie nach jeder der beiden Radiojodtherapien ( $\geq 3,7$  GBq [ $\geq 100$  mCi] jeweils) eine Krankheitsprogression zeigten und
- c) wenn sie eine kumulative Radiojodtherapie Dosis von  $\geq 22,2$  GBq ( $\geq 600$  mCi) erhalten hatten.

Eine vorangegangene Behandlung der Patientinnen und Patienten mit Tyrosinkinase-inhibitoren, monoklonalen Anti-VEGF / VEGFR-Antikörpern oder anderen zielgerichteten

Therapien, zytotoxischen Chemotherapien oder Thalidomid und dessen Derivaten war nicht erlaubt. Der ECOG-PS sollte  $\leq 2$  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 400 mg/Tag Sorafenib (N = 207) oder einem entsprechenden Placebo (N = 210) zugeteilt wurden. Stratifizierungsfaktoren waren Alter ( $\leq 60$  /  $> 60$ ) und geografische Region (Europa / Nordamerika / Asien).

Die Behandlung erfolgte wie in Tabelle 7 dargestellt. Behandelt wurden die Patientinnen und Patienten bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten inakzeptabler Toxizität oder der Rücknahme der Einverständniserklärung. Einschränkungen hinsichtlich Folgetherapien gab es nicht. 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. Nach der primären Analyse (31.08.2012) wurde mit Amendment 9 (26.02.2013) des Studienprotokolls für Patientinnen und Patienten des Placeboarms auch vor einer Krankheitsprogression die Behandlung mit Sorafenib ermöglicht. 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 [8]. 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.

### **Geplante Dauer der Nachbeobachtung**

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib

<b>Studie</b> <b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b>	<b>Geplante Nachbeobachtung</b>
<b>Studie mit Lenvatinib</b>	
<b>SELECT</b>	
Mortalität Gesamtüberleben	alle 3 Monate bis zum Tod oder bis zur Beendigung der Studie durch den Sponsor
Morbidität Symptome / Gesundheitszustand	keine verwertbaren Daten <sup>a</sup> bzw. nicht erhoben
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	nicht erhoben
Nebenwirkungen alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
<b>Studie mit Sorafenib</b>	
<b>DECISION</b>	
Mortalität Gesamtüberleben	alle 3 Monate
Morbidität Symptome / Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten <sup>a</sup> bzw. k. A.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G)	k. A.
Nebenwirkungen alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
a: Es wurden keine patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte erhoben (siehe Abschnitt 2.7.5.3.2). EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; k. A.: keine Angabe; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden. Für die Endpunkte Gesundheitszustand sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität, die nur in der Studie DECISION erhoben wurden, lagen keine Angaben zur Nachbeobachtung vor.

### **Vorliegende und für den indirekten Vergleich herangezogene Datenschnitte**

Für die Studie SELECT wurden 3 Datenschnitte durchgeführt, für die Studie DECISION wurden 4 Datenschnitte durchgeführt. Die nachfolgende Tabelle 9 zeigt eine Übersicht über die Datenschnitte und die dazu berichteten Endpunkte.

Tabelle 9: Übersicht über die Datenschnitte und vorliegenden Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib

	SELECT			DECISION			
	15.11.2013 <sup>a</sup>	15.03.2014 <sup>b</sup>	15.06.2014 <sup>c</sup>	31.08.2012 <sup>d</sup>	31.05.2013 <sup>e</sup>	31.07.2015	30.08.2017 <sup>e</sup>
Gesamtüberleben	●	–	● <sup>f, g</sup>	● <sup>f, g</sup>	● <sup>f, g</sup>	● <sup>f, g</sup>	● <sup>g</sup>
Morbidität	●	–	–	●	–	–	–
gesundheits- bezogene Lebensqualität	Endpunkt wurde in der Studie SELECT nicht erhoben			●	–	–	–
Nebenwirkungen	●	● <sup>h</sup>	–	● <sup>h</sup>	–	–	–

a: Primäre Analyse nach 214 bestätigten Progressionsereignissen oder dem Tod vor Eintritt des Progresses  
b: zusätzliche Sicherheitsanalyse auf Anforderung der FDA  
c: zusätzliche Analyse des Gesamtüberlebens auf Anforderung der EMA  
d: Primäre Analyse nach 267 bestätigten Progressionsereignissen oder dem Tod vor Eintritt des Progresses  
e: Finale Analyse in Absprache mit der FDA nach 210 eingetretenen Todesfällen  
f: Hauptanalyse des pU im Dossier zum Gesamtüberleben (adjustiert mittels RPSFTM)  
g: Sensitivitätsanalyse des pU im Dossier zum Gesamtüberleben (nicht adjustiert)  
h: Hauptanalyse des pU im Dossier zu Endpunkten zu Nebenwirkungen  
EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RPSFTM: Rank Preserving Structural Failure Time Model;  
vs.: versus

Der 1. Datenschnitt der Studie SELECT zum 15.11.2013 war als primäre Analyse a priori geplant, sobald 214 Ereignisse zum Endpunkt PFS aufgetreten waren. Zu diesem Datenschnitt liegen Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Nebenwirkungen vor.

Auf Anforderung der Zulassungsbehörden wurden 2 weitere Datenschnitte durchgeführt: am 15.03.2014 zur Analyse der Sicherheit (Food and Drug Administration, FDA) und am 15.06.2014 zur Analyse des Gesamtüberlebens (European Medicines Agency, EMA). Interimsanalysen waren nicht geplant und wurden auch nicht durchgeführt.

In der Studie DECISION war der 1. Datenschnitt zum 31.08.2012 ebenfalls als primäre Analyse a priori geplant. Er sollte durchgeführt werden, sobald etwa 267 PFS-Ereignisse aufgetreten waren. Zu diesem Datenschnitt liegen Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Ein weiterer Datenschnitt wurde am 31.5.2013 vermutlich auf Aufforderung durch die EMA zur Analyse des Gesamtüberlebens durchgeführt. Ein 3. Datenschnitt wurde im Juli 2013 durchgeführt, hierfür liegen Daten zum Gesamtüberleben vor. Für diesen Datenschnitt liegen im Dossier keine Informationen über den Grund der Durchführung vor. Der finale Datenschnitt wurde am 30.08.2017 nach 210 eingetretenen Todesfällen nach Absprache mit der FDA durchgeführt.

Aus der Studie SELECT werden für den adjustierten indirekten Vergleich für das Gesamtüberleben die Daten vom Datenschnitt vom 15.06.2014 herangezogen und für Nebenwirkungen die Daten vom Datenschnitt vom 15.03.2014. Diese beiden aktuellsten

Datenschnitte waren zwar nicht a priori geplant, wurden aber auf Aufforderung der Zulassungsbehörden durchgeführt. Eine ergebnisgesteuerte Durchführung der Datenschnitte kann daher ausgeschlossen werden.

Aus der Studie DECISION werden für den adjustierten indirekten Vergleich für das Gesamtüberleben die Daten des finalen Datenschnitts vom 30.08.2017 herangezogen, da dies der aktuellste Datenschnitt ist. Für Nebenwirkungen liegen aus keinem der durchgeführten Datenschnitte verwertbare Daten vor.

### **Studienpopulation**

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich:  
Lenvatinib vs. Sorafenib

Studie Charakteristika Kategorie	SELECT		DECISION	
	Lenvatinib	Placebo	Sorafenib	Placebo
	N <sup>a</sup> = 195	N <sup>a</sup> = 104	N <sup>b</sup> = 207	N <sup>b</sup> = 210
Geschlecht [w / m], %	50 / 50	45 / 55	50 / 50	55 / 45
Alter [Jahre], MW (SD)	62 (11)	62 (10)	62 (11)	62 (12)
Region, n (%)				
Europa	94 (48,2)	48 (46,2)	124 (59,9)	125 (59,5)
Nordamerika	53 (27,2)	29 (27,9)	36 (17,4)	36 (17,1)
Asien	39 (20,0)	20 (19,2)	47 (22,7)	49 (23,3)
Andere	9 (4,6)	7 (6,7)	0	0
Ethnie, n (%)				
Weiße	148 (75,9)	80 (76,9)	123 (59,4)	128 (61,0)
Schwarze oder Afroamerikaner	3 (1,5)	2 (1,9)	6 (2,9)	5 (2,4)
Asiaten	42 (21,5)	22 (21,2)	47 (22,7)	52 (24,8)
Hispanoamerikaner	2 (1,0)	0	2 (1,0)	2 (1,0)
keine Angabe	0	0	29 (14,0)	23 (11,0)
ECOG-PS, n (%)				
0	113 (57,9)	54 (51,9)	130 (62,8)	129 (61,4)
1	74 (37,9)	48 (46,2)	69 (33,3)	74 (35,2)
2	8 (4,1)	2 (1,9)	7 (3,4)	6 (2,9)
Metastasen, n (%)				
Lokal fortgeschritten	3 (1,5)	0	7 (3,4)	8 (3,8)
Metastasierend	192 (98,5)	104 (100)	200 (96,6)	202 (96,2)
Ort der Metastasen				
Lebermetastasen	37 (19,0)	22 (21,2)	28 (13,5)	30 (14,3)
Lungenmetastasen	174 (89,2)	99 (95,2)	178 (86,0)	181 (86,2)
Knochenmetastasen	73 (37,4)	35 (33,7)	57 (27,5)	56 (26,7)
Hirnmetastasen	4 (2,1)	4 (3,8)	k. A.	k. A.
Muskuloskelettale(nicht Knochen)- Metastasen / Hautmetastasen	8 (4,1)	3 (2,9)	k. A.	k. A.
Lymphknotenmetastasen	91 (46,7)	50 (48,1)	113 (54,6)	101 (48,1)
Pleurametastasen	32 (16,4)	14 (13,5)	40 (19,3)	24 (11,4)
Metastasen des Pericardiums / intra-abdominale Masse	15 (7,7)	8 (7,7)	k. A.	k. A.
Kopf und Hals	k. A.	k. A.	33 (15,9)	34 (16,2)
Zeit ab Diagnose, Monate				
MW (SD)	88,2 (86,8)	82,4 (66,9)	k. A.	k. A.
Median	59,3	66,2	66,2	66,9
Q1; Q3	32,3; 110,7	36,3; 106,6	k. A.	k. A.
Min; Max	0,4; 573,6	6,0; 484,8	3,9; 362,4	6,6; 401,8

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich:  
Lenvatinib vs. Sorafenib (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	SELECT		DECISION	
	Lenvatinib	Placebo	Sorafenib	Placebo
	N <sup>a</sup> = 195	N <sup>a</sup> = 104	N <sup>b</sup> = 207	N <sup>b</sup> = 210
Histologie mittels zentraler Untersuchung, n (%)				
Papillär	123 (63,1)	72 (69,2)	118 (57,0)	119 (56,7)
Follikulär <sup>c</sup>	72 (36,9)	32 (30,8)	50 (24,2)	56 (26,7)
Gering differenziert	k. A.	k. A.	24 (11,6)	16 (7,6)
Gut differenziert	k. A.	k. A.	2 (1,0)	1 (0,5)
Non-Thyroid	k. A.	k. A.	0	1 (0,5)
Medullär	k. A.	k. A.	0	1 (0,5)
Onkozytäres Karzinom	k. A.	k. A.	2 (1,0)	0
Karzinom, NOS	k. A.	k. A.	0	3 (1,4)
Fehlend / nicht diagnostiziert	k. A.	k. A.	13 (6,3)	14 (6,7)
Kumulative RAI (mCi)				
MW (SD)	425,6 (327,1)	435,3 (332,6)	k. A.	k. A.
Median	301,0	319,1	400	376
Q1; Q3	200,0; 530,8	204,1; 509,3	k. A.	k. A.
Min; Max	1,0; 1730,0	50,0; 1784,0	k. A.	k. A.
< 600, n (%)	140 (71,8)	80 (76,9)	k. A.	k. A.
≥ 600, n (%)	44 (22,6)	20 (19,2)	k. A.	k. A.
Vorangegangene systemische Krebstherapie, n (%)				
Ja	19 (9,7)	10 (9,6)	7 (3,4)	6 (2,9)
Nein	176 (90,3)	94 (90,4)	200 (96,6)	204 (97,1)
Vorangegangene Radiotherapie, n (%)				
Ja	94 (48,2)	56 (53,8)	83 (40,1)	91 (43,3)
Nein	101 (51,8)	48 (46,2)	124 (59,9)	119 (56,7)
Therapieabbruch <sup>d</sup> , n (%)	k. A. <sup>e</sup>	k. A. <sup>e</sup>	75 (36,2)	22 (10,5)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
a: relevante Teilpopulation (keine vorherige VEGF / VEGFR-zielgerichtete Therapie)				
b: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant				
c: einschließlich die Hürthle-Zell-Variante des follikulären Schilddrüsenkarzinoms				
d: während Verblindung				
e: In der Gesamtpopulation haben 45 (17,2 %) der Patientinnen und Patienten im Lenvatinib-Arm und 4 (3,1 %) der Patientinnen und Patienten im Placeboarm die Therapie abgebrochen.				
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; mCi: mCurie; OS: Nicht weiter spezifiziert; Q: Quartile; RAI: Radiojodtherapie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VEGF: Vascular endothelial Growth Factor; VEGFR: VEGF Rezeptor; vs.: versus; w: weiblich				

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den Armen der einzelnen Studien jeweils hinreichend vergleichbar.

In der Studie SELECT waren die Patientinnen und Patienten der Teilpopulation ohne vorangegangene gegen VEGF / VEGFR-zielgerichtete Therapie im Mittel 62 Jahre alt, überwiegend aus Europa und Weiß. Sie hatten fast alle ein metastasiertes DTC, wobei am häufigsten die Lunge und Lymphknoten von Metastasen betroffen waren. Die meisten Patientinnen und Patienten hatten keine vorangegangene systemische Therapie erhalten, etwa die Hälfte hatte eine Radiotherapie erhalten. Der Allgemeinzustand war bei etwa der Hälfte der Patientinnen und Patienten gut (ECOG-PS 0), einen ECOG-PS von 2 hatten nur wenige Patientinnen und Patienten. Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, die die Therapie oder die Studie abgebrochen hatten, lagen für die Teilpopulation nicht vor.

In der Studie DECISION waren die Patientinnen und Patienten ebenfalls im Mittel 62 Jahre alt, etwa 60 % waren aus Europa und Weiß. Auch in der Studie DECISION hatten die Patientinnen und Patienten fast alle ein metastasiertes DTC, am häufigsten betroffen waren die Lunge und Lymphknoten. Die meisten Patientinnen und Patienten hatten keine vorangegangene systemische Therapie erhalten, etwa 40 % hatten eine Radiotherapie erhalten. Der Allgemeinzustand war bei etwa 60 % der Patientinnen und Patienten gut (ECOG-PS 0), einen ECOG-PS von 2 hatten nur wenige Patientinnen und Patienten. Während der verblindeten Therapiephase hatte ca. 1 Drittel der Patientinnen und Patienten im Sorafenib-Arm die Behandlung abgebrochen, im Placeboarm hatten dagegen etwa 10 % die Behandlung ohne Entblindung abgebrochen. Darin sind nicht die Patientinnen und Patienten enthalten, die nach einer Krankheitsprogression eine offene Behandlung mit Sorafenib begannen. Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, die die Studie abgebrochen hatten, lagen nicht vor.

Die Brückenarme der beiden Studien sind hinreichend vergleichbar.

### **Behandlungs- und Beobachtungsdauer**

Tabelle 11 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.



Tabelle 11: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Lenvatinib bzw. Sorafenib	Placebo
<b>Studie mit Lenvatinib</b>		
<b>SELECT</b>	N = 261 <sup>a</sup>	N = 131 <sup>a</sup>
Behandlungsdauer [Monate]		
Datenschnitt 15.11.2013		
Median [Q1; Q3]	13,8 [5,9; 16,7]	3,9 [2,1; 8,1]
Mittelwert (SD)	12,0 (6,75)	6,0 (4,97)
Datenschnitt 15.03.2014		
Median [Q1; Q3]	16,1 [5,9; 19,6]	3,9 [2,1; 8,1]
Mittelwert (SD)	13,7 (8,24)	6,1 (5,47)
<u>Teilpopulation ohne VEGF/VEGFR zielgerichtete Therapie:</u>		
Median [Q1; Q3]	16,9 [k. A.]	4,2 [k. A.]
Datenschnitt 15.06.2014		
	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Datenschnitt 15.11.2013		
Median [Q1; Q3]	17,1 [14,4; 20,4]	17,4 [14,8; 20,4]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Datenschnitt 15.06.2014		
Median [Q1; Q3]	23,6 [k. A.]	24,1 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben	
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
<b>Studie mit Sorafenib</b>		
<b>DECISION</b>	N = 207	N = 210
Behandlungsdauer [Monate]		
Datenschnitt 31.08.2012		
Median [Q1; Q3]	10,6 [5,3; 15,7]	6,5 [3,3; 12,9]
Datenschnitt 30.08.2017		
	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Datenschnitt 31.08.2012		
Median [Min; Max]	k. A. <sup>b</sup>	k. A. <sup>b</sup>
Datenschnitt 30.08.2017		
	k. A.	k. A.
Morbidität (Gesundheitszustand), gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen (Datenschnitt 31.08.2012)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib (Fortsetzung)

a: Angaben der Studie SELECT beziehen sich auf die Gesamtpopulation.  
b: Es liegen nur Angaben zur mediane Beobachtungsdauer aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten aus beiden Studienarmen vor: 16,2 [0,03; 33,2].  
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: unteres Quartil; Q3: oberes Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus

Für die Studie SELECT unterscheidet sich zum primären Datenschnitt (15.11.2013) wie auch zum Datenschnitt vom 15.03.2014 die mittlere und mediane Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen. Die mediane Behandlungsdauer von Patientinnen und Patienten im Placeboarm betrug in der Gesamtpopulation der Studie bzw. in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die noch keine gegen VEGF / VEGFR-zielgerichtete Therapie erhalten hatten, 28 % bzw. 25 % der Behandlungsdauer im Lenvatinib-Arm. Dabei ist für den Placeboarm nicht die Behandlung nach einem Wechsel zu Lenvatinib berücksichtigt. Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben hingegen unterscheidet sich nicht zwischen den Behandlungsarmen. Zu den Beobachtungsdauern der Endpunkte zu Nebenwirkungen liegen im Dossier keine Angaben vor.

Für die Studie DECISION unterscheidet sich die mediane Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen ebenfalls zum primären Datenschnitt (31.08.2012). Die mediane Behandlungsdauer von Patientinnen und Patienten im Placeboarm betrug 61 % der Behandlungsdauer im Sorafenib-Arm. Auch hier ist für den Placeboarm nicht die Behandlung nach Wechsel zu Sorafenib berücksichtigt. Für den finalen Datenschnitt vom 30.08.2017 liegen keine Angaben zur Behandlungsdauer vor. Für die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben liegen keine Angaben für die einzelnen Behandlungsgruppen vor. Zu den Beobachtungsdauern der anderen Endpunkte liegen im Dossier keine Angaben vor.

### 2.3.3 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 ist mit 3,9 Monaten in der Gesamtpopulation bzw. 4,2 Monaten in der Teilpopulation in der Studie SELECT und 6,5 Monaten in der Studie DECISION 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. In der Studie DECISION sollten die Patientinnen und Patienten einen TSH-Wert von  $< 0,5 \mu\text{IU/ml}$  aufweisen um in die Studie aufgenommen zu werden, während in der Studie SELECT die TSH-Werte nicht erhöht ( $\geq 5,5 \mu\text{IU/ml}$ ) sein durften. Aus den Angaben zu den Patientencharakteristika der Studie SELECT geht jedoch hervor, dass ca. 90 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation einen TSH-Wert von  $\leq 0,5 \mu\text{IU/ml}$  zu Studienbeginn aufweisen, sodass dieser Unterschied in den Einschlusskriterien für die Bewertung nicht relevant ist. Außerdem war die Vorbehandlung mit einer Chemotherapie nur in der Studie SELECT erlaubt, es wurden jedoch bezogen auf die Gesamtpopulation pro Studienarm nur ca. 10 % mit einer Chemotherapie vorbehandelte Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen, sodass dieser Unterschied in den Einschlusskriterien für die Bewertung ebenfalls nicht relevant ist.

#### **2.3.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)**

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
<b>Studie mit Lenvatinib</b>							
SELECT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Studie mit Sorafenib</b>							
DECISION	ja	ja	ja	ja	unklar	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.5.3.2):

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
  - Schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events[CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
  - Gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.5.3.2).

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib

Studie	Endpunkte						
	Gesamtüberleben	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	Weitere spezifische UEs
<b>Studie mit Lenvatinib</b>							
SELECT	ja	nein <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	nein <sup>c</sup>	nein <sup>c</sup>	nein <sup>c</sup>	nein <sup>c</sup>
<b>Studie mit Sorafenib</b>							
DECISION	ja	ja <sup>d</sup>	ja <sup>d</sup>	nein <sup>c</sup>	nein <sup>c</sup>	nein <sup>c</sup>	nein <sup>c</sup>
<p>a: Es wurden keine patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte erhoben (siehe Abschnitt 2.7.5.3.2).                      b: Endpunkt nicht erhoben                      c: Für UEs liegen nur Auswertungen zum relativen Risiko bei stark abweichenden Behandlungsdauern zwischen den Armen vor. Es sind keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vorhanden (siehe Abschnitte 2.7.5.2 und 2.7.5.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung).                      d: Morbidität (Gesundheitszustand) erhoben über EQ-5D VAS, gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über FACT-G. Diese Endpunkte wurden nur in der Studie DECISION erhoben. Daher liegen für den indirekten Vergleich keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

## 2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib

Studie	Studienebene	Endpunkte						
		Gesamtüberleben	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	Weitere spezifische UEs
<b>Studie mit Lenvatinib</b>								
SELECT	N	H <sup>a</sup>	_b	_c	_d	_d	_d	_d
<b>Studie mit Sorafenib</b>								
DECISION	N	H <sup>a</sup>	_e	_e	_d	_d	_d	_d
<p>a: hoher Anteil an Patientinnen und Patienten, die nach Progression aus dem Placeboarm in den Interventionsarm wechseln (SELECT: keine Angabe für die relevante Teilpopulation; 88 % in der Gesamtpopulation, Datenschnitt vom 15.06.2014; DECISION: 77 %, Datenschnitt vom 30.08.2017).</p> <p>b: Es wurden keine patientenrelevanten Morbiditätsempunkte erhoben (siehe Abschnitt 2.7.5.3.2).</p> <p>c: Endpunkt nicht erhoben</p> <p>d: Für UEs liegen nur Auswertungen zum relativen Risiko bei stark abweichenden Behandlungsdauern zwischen den Armen vor. Es sind keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vorhanden (siehe Abschnitte 2.7.5.2 und 2.7.5.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung).</p> <p>e: Morbidität (Gesundheitszustand) erhoben über EQ-5D VAS, gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über FACT-G. Diese Endpunkte wurden nur in der Studie DECISION erhoben. Daher liegen für den indirekten Vergleich keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>								

Sowohl für die Studie SELECT als auch für die Studie DECISION wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial 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. Bereits zum primären Datenschnitt hatten in der Studie SELECT 83 % der Patientinnen und Patienten des Placeboarms zu Lenvatinib gewechselt, in der Studie DECISION hatten 71 % zu Sorafenib gewechselt. Zum herangezogenen Datenschnitt vom 15.06.2014 der Studie SELECT hatten 88 % der Patientinnen und Patienten im Placeboarm zu Lenvatinib gewechselt, zum finalen Datenschnitt vom 30.08.2017 der Studie DECISION hatten 77 % aus dem Placeboarm zu Sorafenib gewechselt. Dies weicht von der Einschätzung des pU

ab, der diesen Endpunkt aufgrund der angewendeten Adjustierung in beiden Studien als niedrig verzerrt ansieht (weitere Information zur Adjustierung siehe Abschnitt 2.7.5.3.1).

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 SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UEs liegen für den indirekten Vergleich 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. Abweichend sieht der pU die Daten zu diesen Endpunkten als geeignet für einen indirekten Vergleich an. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) bewertet er als niedrig.

### 2.4.3 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 (siehe Abschnitt 2.7.5.2).
- Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen (SUEs, Abbruch wegen UEs, schwere UEs [CTCAE  $\geq 3$ ]) sowie zu den Endpunkten Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.5.3).

Unabhängig davon zeigt sich bei keinem der genannten Endpunkte ein statistisch signifikanter Effekt im indirekten Vergleich. Die Ergebnisse der eingeschlossenen Endpunkte der Studien SELECT und DECISION sind in Anhang B in Tabelle 19 dargestellt, Kaplan-Meier-Kurven zu den für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Ereigniszeitanalysen befinden sich in Anhang A.

#### 2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Zu den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkten liegen keine Subgruppenanalysen vor. Diese wären allerdings aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse der Endpunkte auch nicht sinnvoll interpretierbar.

#### 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Tabelle 15: Lenvatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	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		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs von Lenvatinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

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.



## 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

### DECISION

Bayer. A double-blind, randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of sorafenib compared to placebo in locally advanced/metastatic RAI-refractory differentiated thyroid cancer: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 17.02.2019 [Zugriff: 25.03.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-012007-25/results>.

Bayer. A double-blind, randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of sorafenib compared to placebo in locally advanced/metastatic RAI-refractory differentiated thyroid cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 25.03.2019]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-012007-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012007-25).

Bayer. Nexavar versus placebo in locally advanced/metastatic RAI-refractory differentiated thyroid cancer: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.09.2018 [Zugriff: 25.03.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00984282>.

Bayer. Dies ist eine doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sorafenib im Vergleich zu Placebo bei lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Radioaktives-Jod-(RAI)- refraktären differenzierten Schilddrüsenkarzinom [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. [Zugriff: 25.03.2019]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00005542>.

Bayer. Nexavar versus placebo in locally advanced/metastatic RAI-refractory differentiated thyroid cancer: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.09.2018 [Zugriff: 25.03.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00984282>.

Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384(9940): 319-328.

Brose MS, Nutting CM, Sherman SI, Shong YK, Smit JW, Reike G et al. Rationale and design of decision: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial evaluating the efficacy and safety of sorafenib in patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine (RAI)-refractory, differentiated thyroid cancer. *BMC Cancer* 2011; 11: 349.

European Medicines Agency. Nexavar: European public assessment report; variation EMEA/H/C/000690/II/0035 [online]. 25.04.2014 [Zugriff: 24.04.2019]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nexavar-h-c-690-ii-35-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nexavar-h-c-690-ii-35-epar-assessment-report-variation_en.pdf).

Worden F, Fassnacht M, Shi Y, Hadjieva T, Bonichon F, Gao M et al. Safety and tolerability of sorafenib in patients with radioiodine-refractory thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22(6): 877-887.

## SELECT

Eisai. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of lenvatinib (E7080) in 131I-refractory differentiated thyroid cancer (DTC) (SELECT): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.01.2019 [Zugriff: 18.03.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01321554>.

Eisai. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of lenvatinib (E7080) in 131I-refractory differentiated thyroid cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 18.03.2019]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-023783-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023783-41).

Eisai. Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Phase 3 Studie zu Lenvatinib (E7080) bei 131I- refraktärem, differenziertem Schilddrüsenkrebs [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. [Zugriff: 18.03.2019]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00005522>.

Eisai. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of E7080 in 131-I-refractory differentiated thyroid cancer [online]. In: JAPIC Clinical Trials Information. 10.11.2015 [Zugriff: 18.03.2019]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?japicId=JapicCTI-111573>.

Eisai. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of lenvatinib (E7080) in 131I-refractory differentiated thyroid cancer (DTC) (SELECT): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.01.2019 [Zugriff: 18.03.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01321554>.

Eisai. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of lenvatinib (E7080) in 131I-refractory differentiated thyroid cancer: the 'SELECT' trial; study E7080-G000-303; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2013.

Eisai. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of lenvatinib (E7080) in 131I-refractory differentiated thyroid cancer: the 'SELECT' trial; study E7080-G000-303; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Eisai. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of lenvatinib (E7080) in 131I-refractory differentiated thyroid cancer: the 'SELECT' trial; study E7080-G000-303; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2014.

Eisai. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of lenvatinib (E7080) in 131I-refractory differentiated thyroid cancer: the 'SELECT' trial; study E7080-G000-303; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med 2015; 372(7): 621-630.

## **2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt Sorafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-)DTC, das nicht auf eine RAI angesprochen hat. Dies entspricht der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib durchgeführt.

### **2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

#### **Fragestellung**

Die Fragestellung des pU beinhaltet die Bewertung der quantitativen und qualitativen Evidenz aus RCTs hinsichtlich eines Zusatznutzens von Lenvatinib als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-)DTC, das nicht auf eine RAI angesprochen hat, im Vergleich zu Sorafenib. Die Bewertung soll patientenrelevante Endpunkte der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen umfassen.

Es bleibt unklar, was der pU mit qualitativer Evidenz meint. Davon abgesehen ist die Fragestellung sachgerecht.

#### **Einschlusskriterien**

Die vom pU aufgeführten Einschlusskriterien für einen adjustierten indirekten Vergleich sind weitgehend sachgerecht. Hinsichtlich des Studienstatus gibt der pU an lediglich abgeschlossene Studien einschließen zu wollen. Jedoch können auch aus noch laufenden Studien Ergebnisse zur Verfügung stehen, die so nicht berücksichtigt würden. Da der pU aber aufgrund dieses Kriteriums keine relevante laufende Studie, für die Ergebnisse vorliegen, ausschließt, bleibt dies ohne Konsequenz.

#### **Endpunkte**

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.5.3.2 zu finden.

### **2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)**

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

#### **Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

##### ***Studienliste des pU***

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

##### ***Bibliografische Recherche***

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE, Embase sowie Central in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.

Der pU hat die Suchen mit den Suchzeilen zum lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Schilddrüsenkarzinom stark eingeschränkt (z. B. MEDLINE, Modul 4 A, Anhang 4-A1, S. 210, Suchzeile 21). Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind. Beispielsweise werden Publikationen [9,10] aus systematischen Übersichten zur gleichen Indikation nicht gefunden.

Zudem hat der pU in MEDLINE die Suche mit der Limitierung auf „Humans“ eingeschränkt. Aktuelle und noch nicht verschlagwortete Publikationen konnten beispielsweise dadurch vom pU nicht identifiziert werden [11].

Darüber hinaus hat der pU den Studienfilter für Embase von Wong 2006 [12] in MEDLINE verwendet und nicht einen für die Datenbank spezifisch entwickelten und validierten Studienfilter (Modul 4 A, Anhang 4-A1, S. 211, Suchzeilen 22-25).

##### ***Suche in Studienregistern***

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

### ***Zusammenfassung***

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der bibliografischen Recherche nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Durch die Überprüfung wurde keine relevante direkt vergleichende Studie identifiziert.

### **Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Der pU hat für Lenvatinib gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs durchgeführt. Die Prüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten.

### ***Studienliste des pU***

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU für den indirekten Vergleich unvollständig ist.

### ***Bibliografische Recherche***

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib durchgeführt.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE, Embase sowie Central in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.

Der pU hat die Suchen mit einem Suchblock zum differenzierten Schilddrüsenkarzinom stark eingeschränkt (z. B. MEDLINE, Modul 4 A, Anhang 4-A1, S. 215, Suchzeilen 1-7).

Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind. Beispielsweise werden Publikationen [9,13] aus systematischen Übersichten zur gleichen Indikation mit diesem Suchblock nicht gefunden.

Der pU hat den Studienfilter für Embase von Wong 2006 [12] in MEDLINE verwendet und nicht einen für die Datenbank spezifisch entwickelten und validierten Studienfilter (Modul 4 A, Anhang 4-A1, S. 215, Suchzeilen 8-11).

### ***Suche in Studienregistern***

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib durchgeführt.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

### ***Zusammenfassung***

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Lenvatinib findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für den indirekten Vergleich ergab keine zusätzliche relevante Studie.

Die Informationsbeschaffung des pU zu Sorafenib ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der bibliografischen Recherche nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie für den adjustierten indirekten Vergleich identifiziert.

### **2.7.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

### **Direkte Vergleiche**

Der pU identifiziert keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Lenvatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU stellt die Ergebnisse der placebokontrollierten Studie SELECT dar. Da diese Studie aber keine Aussagen gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie enthält, zieht er die Ergebnisse nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.

### **Indirekte Vergleiche**

Der pU zieht zur Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo heran. In seinen Studienpool schließt er 2 RCTs ein.

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 2 dargestellt.

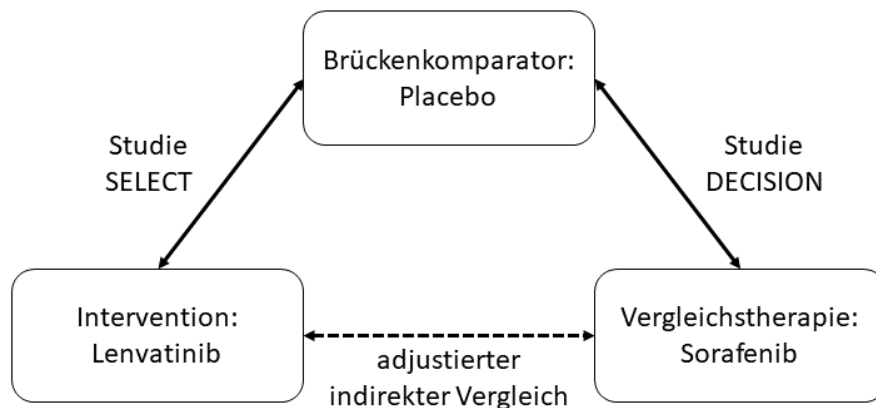


Abbildung 2: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Lenvatinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib

Auf der Interventionsseite schließt der pU die Studie SELECT zum Vergleich von Lenvatinib mit Placebo ein. Die Studie entspricht den Ein- und Ausschlusskriterien der Nutzenbewertung und ist für einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib geeignet. Auf der Komparatorseite identifiziert der pU die Studie DECISION zum Vergleich von Sorafenib mit Placebo. Auch die Studie DECISION entspricht den Ein- und Ausschlusskriterien der Nutzenbewertung und ist für einen indirekten Vergleich gegenüber Lenvatinib geeignet.

Weitere relevante Studien für einen indirekten Vergleich wurden nicht identifiziert (siehe Abschnitt 2.7.3.1). Die vorliegende Nutzenbewertung wird auf Basis des Studienpools des pU durchgeführt.

#### **2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)**

Im Dossier wurden keine direkt vergleichenden RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Lenvatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA herangezogen.

#### **2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)**

##### **2.7.5.1 Studiendesign und Population**

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5, 4.3.2.1.2) des Dossiers.

##### **Studiendesign**

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib einen adjustierten indirekten Vergleich vor. Er gibt an, die Beschreibung der eingeschlossenen Studien gemäß des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials(CONSORT)-Statements

(Items 2b bis 14 und Flowchart) vorzunehmen. Diese Methodik ist adäquat. Das Studiendesign der beiden eingeschlossenen Studien SELECT und DECISION ist im Dossier des pU nachvollziehbar beschrieben.

### **Population**

Der pU nennt in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.2) eine Reihe von demografischen und krankheitsspezifischen Merkmalen zur Charakterisierung der Studienpopulationen der beiden Studien. In Abschnitt 4.3.2.1.2 führt er weitere Merkmale dazu auf. Die Angaben des pU zu den Patientencharakteristika beschreiben die Studienpopulationen weitgehend ausreichend. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind in Tabelle 10 nur diejenigen Patientencharakteristika dargestellt, die für die Bewertung von Bedeutung sind.

In beide Studien wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-)DTC, das nicht auf eine RAI angesprochen hat, eingeschlossen.

In die Studie SELECT konnten auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, die zuvor bereits mit 1 gegen VEGF / VEGFR zielgerichteten Therapie behandelt worden waren. Insgesamt hatten 24 % der Patientinnen und Patienten eine solche Therapie erhalten. In der Studie DECISION war eine derartige Vortherapie ausgeschlossen. Um die Populationen der Studien vergleichen zu können, zieht der pU eine Teilpopulation der Studie SELECT heran: die Patientinnen und Patienten, die noch keine gegen VEGF / VEGFR-zielgerichtete Therapie erhalten hatten. Dieses Vorgehen des pU ist sachgerecht.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Der pU bewertet in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.1.2.1) die Ergebnisse der Studien SELECT und DECISION als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Er begründet dies zum einen damit, dass die Studien unter anderem in Deutschland, sowie weiteren Industrieländern in Europa und Nordamerika durchgeführt wurden und der überwiegende Teil der Studienpopulation der ethnischen Gruppe „Weiße“ zuzuordnen seien. Zum anderen hätten Dosierungen und Behandlungsalgorithmen den Vorgaben der Fachinformationen entsprochen. Demnach gäbe es keine Hinweise darauf, dass die Ergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

### **2.7.5.2 Verzerrungspotenzial**

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten und der Ergebnissicherheit befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.



Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbogen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Das geplante Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.1.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.2.1.3., Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials ist für alle Studien, die in den indirekten Vergleichen (siehe Abschnitt 2.7.5.3.1) berücksichtigt werden (SELECT und DECISION), vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU schätzt das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig ein. Diese Bewertung ist sachgerecht.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben präsentiert der pU für die Studien SELECT und DECISION jeweils Ergebnisse aus Intent-to-treat (ITT)-Analysen sowie adjustierter Analysen mittels Rank Preserving Structural Failure Time Modellen (RPSFTM). Beide Studien weisen bereits zum primären Datenschnitt einen hohen Anteil von Behandlungswechslern auf (SELECT 83 %, DECISION 71 %). Der pU bewertet die Ergebnisse der ITT-Auswertungen als hoch verzerrt zuungunsten von Lenvatinib. Dieser Einschätzung wird bei der gegebenen Datenlage gefolgt. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des RPSFTM stuft der pU als niedrig ein. Dies ist nicht sachgerecht. Aufgrund der inhärenten starken Unsicherheiten adjustierter Analysen bei Vorliegen von Behandlungswechsel ist von einem hohen Verzerrungspotenzial der resultierenden Ergebnisse auszugehen (siehe Abschnitt 2.7.5.3). Dies deckt sich mit der Einschätzung der EMA [14] sowie der FDA [15] zur Studie SELECT.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen bewertet der pU als niedrig. Diese Bewertung ist nicht sachgerecht. Für die genannten Endpunkte liegen 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: 13,8 vs. 3,9 Monate [Anteil Placeboarm 28 %], DECISION: 10,6 vs. 6,5 Monate [Anteil Placeboarm 61 %]) sind diese Auswertungen nicht adäquat. Für die Endpunkte SUE, UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  und Abbruch wegen UE liegen daher keine verwertbaren Daten vor.

Da der indirekte Vergleich für den Endpunkt Gesamtüberleben jeweils nur auf 1 Studie mit endpunktspezifisch hohem Verzerrungspotenzial für die zugrunde liegenden direkten Vergleiche mit dem Brückenkomparator basiert, ist insgesamt die Unsicherheit in den vorliegenden Daten zu hoch, um valide Aussagen zum Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten zu können (siehe 2.7.5.3). Für alle anderen eingeschlossenen Endpunkten liegen keine verwertbaren Daten vor. Unabhängig davon zeigt

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

### **2.7.5.3 Ergebnisse**

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.1.3) des Dossiers.

#### **2.7.5.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse**

##### **Statistische Methodik und Effektmaße**

Der pU verwendet zur Auswertung des Gesamtüberlebens Ereigniszeitanalysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR). Er stellt zum einen Auswertungen der ITT-Population dar und zum anderen präsentiert er aufgrund des hohen Anteils von Behandlungswechslern adjustierte Analysen mittels RPSFTM. In der Studie SELECT waren diese Analysen vorab geplant und sind ausreichend präzise beschrieben. In der Studie DECISION wurden die Analysen mittels RPSFTM post hoc durchgeführt, eine nähere Beschreibung des methodischen Vorgehens liegt nicht vor. Auswertungen zu einem Datenschnitt ohne bzw. mit vernachlässigbarem Anteil von Behandlungswechslern liegen nicht vor. Das RPFSTM ist ein mögliches, gängiges Verfahren zur Auswertung von Studien mit Behandlungswechsel. Das RPFSTM basiert auf restriktiven Modellannahmen („Common Treatment Effect“), die mithilfe der beobachteten Daten nicht testbar und inhaltlich häufig fragwürdig sind. Es bleibt insgesamt festzuhalten, dass derzeit keine statistische Methodik mit ausreichender Ergebnissicherheit existiert. Die resultierenden Ergebnisse haben maximal eine geringe Ergebnissicherheit [16].

Für die Auswertung binärer Endpunkte zieht der pU das relative Risiko (RR) basierend auf dem Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis als Effektmaß heran. Aufgrund der großen Unterschiede in den Behandlungs- bzw. Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen in beiden Studien SELECT und DECISION ist dies nicht sachgerecht.

##### **Sensitivitätsanalysen**

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zur Durchführung von Sensitivitätsanalysen. Der pU präsentiert für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Studien SELECT und DECISION sowohl nicht adjustierte (ITT-Analyse) als auch adjustierte Analysen (mittels RPSFTM) jeweils für verschiedene Datenschnitte. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

##### **Indirekte Vergleiche**

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.6 Angaben dazu, welche Methodik zur Durchführung indirekter Vergleiche eingesetzt wurde. Die vom pU durchgeführten indirekten Vergleiche folgen dem methodischen Ansatz von Bucher [17]. Die Durchführung der indirekten Vergleiche ist ausreichend präzise formuliert. Die Methodik ist sachgerecht.

Die Untersuchung der zentralen Annahme der Ähnlichkeit ist im Wesentlichen ausreichend beschrieben und sachgerecht. Der pU merkt korrekterweise an, dass eine Überprüfung der

Homogenitätsannahme sowie der Konsistenz aufgrund der Datenlage nicht notwendig bzw. nicht möglich ist.

Ergebnisse aus adjustierten indirekten Vergleichen weisen per se eine geringe Ergebnissicherheit auf. Ausschließlich adjustierte indirekte Vergleiche mit einer besonders guten methodischen Qualität und einer ausreichenden Zahl an Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial, bei denen eine valide Überprüfung der Homogenitäts- und Konsistenzannahme durchgeführt wurde, können als mäßig ergebnissicher angesehen werden. Liegt für die direkten Vergleiche von Intervention bzw. Kontrolle mit dem Brückenkomparator nur jeweils 1 Studie vor und hat mindestens einer der direkten Vergleiche eine nur geringe Ergebnissicherheit, so wird regelhaft kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. höheren / geringeren Schaden abgeleitet. Diese Situation liegt für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Deshalb liegen insgesamt für den indirekten Vergleich keine verwertbaren Daten vor.

### ***Sensitivitätsanalysen***

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zur Durchführung von Sensitivitätsanalysen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben führt der pU für verschiedene Datenschnitte indirekte Vergleiche basierend auf adjustierten und nicht adjustierten Auswertungen (ITT-Analyse, RPSFTM) durch. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

### **2.7.5.3.2 Berücksichtigte Endpunkte**

#### ***Mortalität***

- Gesamtüberleben: eingeschossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. In der Studie SELECT sowie in der Studie DECISION war der Endpunkt definiert als Zeit ab der Randomisierung bis zum Versterben aufgrund jeglicher Ursache.

In beiden Studien konnten Patientinnen und Patienten aus dem Placeboarm nach einer Krankheitsprogression zu einer Behandlung mit Lenvatinib bzw. Sorafenib wechseln, in der Studie SELECT nach der primären Analyse auch bevor eine Krankheitsprogression auftrat. Bereits zum primären Datenschnitt hatten in der Studie SELECT 83 % der Patientinnen und Patienten des Placeboarms zu Lenvatinib gewechselt, in der Studie DECISION hatten 71 % zu Sorafenib gewechselt. Zum herangezogenen Datenschnitt vom 15.06.2014 der Studie SELECT hatten 88 % der Patientinnen und Patienten im Placeboarm zu Lenvatinib gewechselt, zum finalen Datenschnitt vom 30.08.2017 der Studie DECISION hatten 77 % aus dem Placeboarm zu Sorafenib gewechselt. Sowohl für die Studie SELECT als auch für die Studie DECISION wird daher das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben als hoch bewertet (siehe Abschnitte 2.4.2 und 2.7.5.2).

Um die Verzerrung der Ergebnisse des Gesamtüberlebens aufgrund des hohen Anteils von Behandlungswechslern zu umgehen, adjustiert der pU die Ergebnisse mittels RPSFTM. Jedoch ist dieses Modell nicht ausreichend ergebnissicher (siehe dazu Abschnitt 2.7.5.3.1), sodass auch die Ergebnisse aus diesem Modell nur eine geringe Ergebnissicherheit haben.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben, werden diese im Rahmen der indirekten Vergleiche nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

### ***Morbidität***

- Progressionsfreies Überleben (PFS): nicht eingeschlossen

Das PFS war in der Studie SELECT und in der Studie DECISION definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Auftreten einer dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Versterben aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Der pU sieht das PFS als patientenrelevant an. Diese Einschätzung wird nicht geteilt. Die Operationalisierung des PFS in den Studien SELECT und DECISION stützt sich auf bildgebende Verfahren und nicht auf eine von den Patientinnen und Patienten wahrgenommene Symptomatik. In der vorliegenden Operationalisierung ist das PFS somit nicht patientenrelevant. Der Endpunkt wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

- Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D): eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten für den indirekten Vergleich vorhanden

Der Gesundheitszustand wurde nur in der Studie DECISION erhoben und zwar über die EQ-5D VAS. Die Erhebung erfolgt anhand einer Skala von 0 bis 100, auf welcher die Patientinnen und Patienten die Frage zu ihrem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantworten. Dabei stehen 0 für den schlechtesten und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Die Erfassung des Gesundheitszustandes mittels einer VAS wird als patientenrelevant angesehen. Da dieser Endpunkt nur in der Studie DECISION, aber nicht in der Studie SELECT erhoben wurde, kann der Endpunkt für den indirekten Vergleich nicht herangezogen werden. Auch der pU führt für diesen Endpunkt entsprechend keinen indirekten Vergleich durch.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels FACT-G: eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten für den indirekten Vergleich vorhanden

Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie DECISION mittels FACT-G erhoben. FACT-G ist ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Fragebogen umfasst die 4 Subskalen physisches Wohlbefinden, funktionales Wohlbefinden und soziales Wohlbefinden mit jeweils 7 Items sowie die Subskala emotionales Wohlbefinden mit 6 Items. Alle Items haben jeweils 5 Antwortkategorien von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr viel).

Da dieser Endpunkt nur in der Studie DECISION aber nicht in der Studie SELECT erhoben wurde, kann der Endpunkt für den indirekten Vergleich nicht herangezogen werden. Auch der pU führt für diesen Endpunkt entsprechend keinen indirekten Vergleich durch.

### ***Nebenwirkungen***

In den beiden Studien liegen große Unterschiede in den Behandlungsdauern zwischen den Interventionsarmen und den Placeboarmen vor. Es liegen für die Endpunkte zu Nebenwirkungen 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. Die Ergebnisse für die Endpunkte SUEs, UEs mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  und Abbruch wegen UEs werden aufgrund der nicht ausreichenden Ergebnissicherheit nicht herangezogen.

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UEs: eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten vorhanden
- Spezifische UEs: eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten vorhanden

Der pU stellt ergänzend einzelne UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) für den indirekten Vergleich dar. Die Auswahl beruht nach Angaben des pU auf den in den Publikationen der Studie DECISION berichteten UEs nach MedDRA PT. Da sich dadurch eine Verzerrung in der Selektion der UEs ergibt, stellt der pU spezifische UEs nur deskriptiv dar, zieht sie aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.

Da darüber hinaus die Ergebnisse aller Endpunkte zu Nebenwirkungen wie oben beschrieben für einen indirekten Vergleich als nicht verwertbar angesehen werden, wird in der vorliegenden Nutzenbewertung auf die Auswahl und Darstellung spezifischer UEs verzichtet.

### **2.7.5.3.3 Studienergebnisse**

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.4 hinausgehenden Anmerkungen.

### **2.7.5.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Der pU gibt an, Subgruppenanalysen für die Endpunkte darzustellen, für die entsprechende Informationen aus beiden Studien, die in den indirekten Vergleich eingehen, vorlagen.

Interaktionstests hat der pU nicht berechnet, da sie aus seiner Sicht im Rahmen adjustierter indirekter Vergleich nicht interpretierbar sind.

Da zu patientenrelevanten Endpunkten keine Subgruppenanalysen vorliegen und diese aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse der Endpunkte nicht sinnvoll interpretierbar wären, wird auf die weitere Kommentierung verzichtet.

#### **2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Lenvatinib herangezogen.

#### **2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)**

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Lenvatinib herangezogen.

#### **2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)**

##### **2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU zieht für die Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo heran. Die von ihm in den indirekten Vergleich eingeschlossenen RCTs SELECT und DECISION ordnet der pU der Evidenzstufe Ib zu und stuft das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig ein. Die Studien hätten somit eine hohe Aussagesicherheit. In beiden Studien sei das Ergebnis des Endpunkts Gesamtüberleben durch den Wechsel von Patientinnen und Patienten des Placeboarms zu einer Behandlung mit Lenvatinib bzw. Sorafenib potenziell verzerrt, die Ergebnisse seien aber entsprechend adjustiert worden. Die betrachteten Populationen (aus der Studie SELECT die Teilpopulation ohne vorangegangene VEGF / VEGFR-zielgerichtete Therapie) seien untereinander hinsichtlich demografischer und klinischer Charakteristika weitgehend homogen.

Die Ergebnissicherheit des adjustierten indirekten Vergleichs setzt der pU auf einen Anhaltspunkt fest, da einem adjustierten indirekten Vergleich eine niedrigere Ergebnissicherheit als den zugrunde liegenden Studien inhärent sei und aus den beiden Studien, die in den Vergleich eingehen, jeweils ein Hinweis abgeleitet werden könne.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben stuft der pU für beide Studien aufgrund des Wechsels von Patientinnen und Patienten des Placeboarms zu einer

Behandlung mit Lenvatinib bzw. Sorafenib als hoch ein. Das Verzerrungspotenzial der mittels RPSFTM adjustierten Analyse stuft er aber als niedrig ein. Ebenso stuft der pU das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts PFS und der Endpunkte zu Nebenwirkungen als niedrig ein. Die Ergebnissicherheit des adjustierten indirekten Vergleichs sei damit hoch und für eine valide Beurteilung des Zusatznutzens von Lenvatinib geeignet.

Der pU beansprucht daher für die Aussagen zum Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis des vorgelegten adjustierten indirekten Vergleichs einen Anhaltspunkt.

Die Einschätzung des pU zur Eignung der Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleichs wird geteilt. Mit Hinblick auf das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird dem pU ebenfalls zugestimmt. Die Einschätzung der Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials des pU wird nur teilweise geteilt (siehe Abschnitt 2.7.5.3.2). Abweichend vom pU werden die Ergebnisse der Endpunkte der Kategorie Mortalität als hoch verzerrt und damit für einen indirekten Vergleich als nicht verwertbar angesehen. Für Endpunkte zu Nebenwirkungen sowie zum Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor. Unabhängig davon zeigen die vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche für keinen der relevanten Endpunkte statistisch signifikante Ergebnisse.

#### **2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

In der Gesamtschau leitet der pU aus dem indirekten Vergleich basierend auf den Studien SELECT und DECISION für Lenvatinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-)DTC, das nicht auf eine RAI angesprochen hat, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Sorafenib ab. Er begründet seine Einschätzung mit sehr deutlichen Vorteilen von Lenvatinib im Aufhalten der Progression (Endpunkt PFS), das sich in numerischen Vorteilen im Gesamtüberleben widerspiegelt. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben würden aufgrund der erhöhten Unsicherheit und Varianz durch den Wechsel von Patientinnen und Patienten des Placeboarms zu einer Behandlung mit Lenvatinib bzw. Sorafenib keine Signifikanz erreichen. Da aber die Patientenrelevanz des Endpunkts PFS unterschiedlich eingeschätzt würde und im Gesamtüberleben Unsicherheiten bestünden, ergibt sich für den pU ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz und Interpretierbarkeit der Ergebnisse (siehe Abschnitt 2.7.5.3.2). In der vorliegenden Datensituation, in der keine für den indirekten Vergleich verwertbaren Daten vorliegen, wird kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet.

Die zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.5 dargestellt.

## **2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)**

### **2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage des adjustierten indirekten Vergleichs mit dem Fehlen direkt vergleichender Studien von Lenvatinib mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib im Anwendungsgebiet. Der Brückenkomparator Placebo stelle dabei den einzig möglichen Brückenkomparator dar. Um eine adäquate Homogenität zwischen den beiden identifizierten Studien SELECT und DECISION sicherzustellen, zieht der pU aus der Studie SELECT die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten heran, die keine vorangegangene VEGF / VEGFR-zielgerichtete Therapie erhalten hatten. Die Begründung und das Vorgehen des pU sind adäquat.

### **2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Lenvatinib herangezogen.

### **2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

### **2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.5.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.



### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Erkrankung Schilddrüsenkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation als erwachsene Patientinnen und Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-)Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat [7].

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU stellt dar, dass für Patientinnen und Patienten mit DTC ein dringender Therapiebedarf bei gleichzeitig eingeschränkter Anzahl an Therapieoptionen bestehe. Lenvatinib stelle eine etablierte Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit progressivem radiojodrefraktärem DTC dar.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in mehreren Schritten:

###### **1.) Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom**

Für die Grundgesamtheit der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom zieht der pU zum einen die Angaben der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) heran [18]. Gemäß der Hochrechnung der erfassten Fallzahlen lag die Inzidenz im Jahr 2014 bei 5944 Patientinnen und Patienten. Zum anderen gewinnt der pU Angaben aus dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2013 / 2014“ des Robert Koch-Instituts (RKI, [19]). Hiernach sind im Jahr 2014 insgesamt 6120 Patientinnen und Patienten neu an Schilddrüsenkrebs erkrankt. Diese Werte nutzt der pU als Ober- und Untergrenze einer Spanne.

###### **2.) Patientinnen und Patienten mit DTC**

Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten entnimmt der pU aus dem Tumorregister München [20]. Hiernach beträgt der Anteil des DTC an allen Schilddrüsenkarzinomen 88,1 % wobei 76,6 % eine papilläre und 11,5 % eine follikuläre Histologie aufweisen. Hürthle-Zell-Schilddrüsenkarzinom ist ein Subtyp des follikulären Schilddrüsenkarzinoms.

### 3.) Patientinnen und Patienten mit Progression

Anschließend setzt der pU einen Anteil von 9,8 % mit progressivem Schilddrüsenkarzinom an. Dieser Wert ist den Angaben aus dem Tumorregister München zum beobachteten Überleben des Schilddrüsenkarzinoms entnommen, welche auf Daten von 6220 zwischen 1998 und 2016 beobachteten Patientinnen und Patienten basieren [20].

### 4.) Patientinnen und Patienten mit radiojodrefraktärem Schilddrüsenkarzinom

Den Anteil der radiojodrefraktären Schilddrüsenkarzinome entnimmt der pU einer retrospektiven Analyse der Krankheitsverläufe von 732 zwischen 1961 und 1998 behandelten Patientinnen und Patienten mit DTC in der Uniklinik Hamburg [21]. Demnach wurde bei 31 % der Patientinnen und Patienten mit papillärem und bei 35 % der Patientinnen und Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom ein jodnegatives Rezidiv oder eine jodnegative Metastasierung diagnostiziert.

### 5.) Inzidente Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation

Insgesamt berechnet der pU somit 162 bis 167 neu erkrankte Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

### 6.) Berücksichtigung der prävalenten Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation

Für die Schätzung des gesamten Umfangs der Zielpopulation berücksichtigt der pU neben den inzidenten auch die prävalenten Fälle. Da es für Patientinnen und Patienten mit progressivem, radiojodrefraktärem DTC keine Angaben zur Prävalenz in Registern gibt, verwendet der pU die Formel  $P_{n+1} = P_n + I - (P_n + I) * 1\text{-Jahres-Sterberate}$ . Dabei steht  $P_n$  für die Prävalenz nach  $n$  Jahren und  $I$  für die Inzidenz und es wird eine konstante Überlebenswahrscheinlichkeit und Neuerkrankungsrate angenommen. Für das erste Jahr wird die Inzidenz mit der Prävalenz gleichgesetzt. Die 1-Jahres-Sterberate wird auf Basis des medianen Überlebens berechnet. Der Publikation des Tumorregisters München entnimmt der pU, dass das mediane Überleben der Patienten mit Schilddrüsenkarzinom nach einer Krankheitsprogression rund 4 Jahre beträgt [20]. Diese Angabe bezieht sich auf 610 zwischen 1998 und 2016 beobachtete Patientinnen und Patienten mit Progression. Es ergibt sich eine 1-Jahres-Sterberate von rund 16 %. Der pU extrapoliert die Anzahl der Patientinnen und Patienten über einen Zeitraum von 80 Jahren und berechnet so eine Gesamtzahl von 850 bis 877 Patientinnen und Patienten.

Bei Annahme eines GKV-Anteils von 87,25 % berechnet der pU somit zwischen 742 und 765 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Die Angaben des pU zur Bestimmung der Zielpopulation sind nachvollziehbar und in der Größenordnung plausibel, allerdings mit Unsicherheit behaftet:

In Berechnungsschritt 3 bezieht sich der vom pU angesetzte Anteil von 9,8 % auf alle Patientinnen und Patienten, bei denen ein Progressionsereignis im Krankheitsverlauf

dokumentiert wurde. Hierbei bleiben Fälle, bei denen die Progression erst mit der Todesbescheinigung bekannt wurde, unberücksichtigt [20] und es ergibt sich eine leichte Unterschätzung der progredienten Verläufe.

In Berechnungsschritt 4 könnten die angenommenen Anteile der radiojodrefraktären Schilddrüsenkarzinome von 31 % bzw. 35 % eine Unterschätzung darstellen, da sich die Angaben der Publikation von Klutmann et al. (2001) lediglich auf Rezidive und Metastasen mit fehlender Jodaufnahme beziehen [21]. Für die Zulassung von Lenvatinib war ein radiojodrefraktäres Schilddrüsenkarzinom jedoch überdies definiert als eine Krankheitsprogression innerhalb eines Jahres nach RAI oder mit einer kumulativen RAI-Aktivität von > 600 mCi oder 22 GBq [7]. Es ist zudem fraglich, ob die Beobachtungen an den zwischen 1961 und 1998 behandelten Patientinnen und Patienten auf die heutige Versorgungssituation übertragbar sind.

In Berechnungsschritt 6 beeinflusst die angesetzte Sterberate wesentlich das Gesamtergebnis. Der pU geht von einem medianen Überleben von rund 4 Jahren aus. Der entsprechenden Abbildung in der Publikation des Tumorregisters München [20] ist allerdings zu entnehmen, dass das mediane Überleben aller Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom und Progressionsereignis in der Auswertung des Tumorregister München eher bei fast 5 Jahren liegt. Hieraus würde sich eine niedrigere Sterberate und entsprechend mehr Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation ergeben. Allerdings ist für die Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation aufgrund des fehlenden Ansprechens auf eine RAI von einem geringeren Überleben auszugehen.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU prognostiziert die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms basierend auf der altersstandardisierten Erkrankungsrate [18] und den Varianten 1 und 2 der Bevölkerungsvorausberechnung des statistischen Bundesamtes [22,23] als Ober- und Untergrenze einer Spanne. Hierbei ergibt sich bis 2023 eine leichte Abnahme der Neuerkrankungen bei den Frauen. Bei den Männern zeigt sich in der Untergrenze ebenfalls eine leichte Abnahme der Neuerkrankungen, in der Obergrenze hingegen zunächst ein leichter Anstieg dann ebenfalls eine leichte Abnahme.

Die 5-Jahres-Prävalenz prognostiziert der pU über die 5-Jahres-Prävalenz im Jahr 2014 [19] im Verhältnis zur Größe der Bevölkerung im Jahr 2013 [22,23]. Es zeigt sich eine leichte Abnahme der 5-Jahres-Prävalenz bei den Frauen. Bei den Männern zeigt sich in der Untergrenze ebenfalls eine leichte Abnahme, in der Obergrenze zunächst ein leichter Anstieg dann ebenfalls eine leichte Abnahme.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen den Fachinformationen [7,24].

#### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen den Fachinformationen [7,24].

#### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.11.2018 wieder.

#### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU berücksichtigt keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Bei Lenvatinib können zusätzliche Ziffern gemäß dem EBM angesetzt werden wie beispielsweise eine Kontrolle der Leberfunktionswerte [7].

#### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Lenvatinib sind in der Größenordnung plausibel, die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Sorafenib sind plausibel.

#### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU schätzt in einer linearen Hochrechnung die Gesamtmenge der zulasten der GKV abgegebenen Packungen von Lenvatinib von Januar bis Juli 2018. Hierbei liegen die Annahmen einer Behandlungsdauer von 365 Tagen pro Patient sowie eines Verbrauchs von 17 mg pro Tag zugrunde. Für das Jahr 2018 ergeben sich seiner Aussage nach 200 Patientenjahre. Der pU schränkt die Aussagekraft seiner Berechnung der Versorgungsanteile ein, da Informationen zum Anteil der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation, die eine systemische Therapie erhalten, sowie zur Adhärenz der behandelten Patientinnen und Patienten fehlen. Er geht weiterhin davon aus, dass die geschätzte Größenordnung von 200 Patientenjahre im Jahr 2019 um bis zu einem Fünftel höher ausfallen wird.

### **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind in der Größenordnung plausibel, allerdings mit Unsicherheit behaftet.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Lenvatinib sind in der Größenordnung plausibel. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Sorafenib sind plausibel.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Lenvatinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Lenvatinib ist indiziert als Monotherapie 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.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 16 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 16: Lenvatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	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.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 17: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Lenvatinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-)Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat	742 bis 765	Die Angaben des pU sind in der Größenordnung plausibel, allerdings mit Unsicherheit versehen.
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Lenvatinib	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-)Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat	76 269,67	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Lenvatinib sind in der Größenordnung plausibel. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Sorafenib sind plausibel.
Sorafenib		59 931,04	
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Die folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Lenvatinib wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation von Lenvima® (Lenvatinib) mit Stand Oktober 2018 übernommen.*

##### ***Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen***

*Die Behandlung mit Lenvima® sollte von einem qualifizierten Arzt überwacht werden, der Erfahrung in der Tumorbehandlung besitzt.*

##### ***Dosierung, Art und Dauer der Anwendung***

###### *Dosierung und Dauer der Anwendung*

*Die empfohlene Tagesdosis von Lenvatinib beträgt 24 mg (zwei 10 mg Kapseln und eine 4 mg Kapsel) einmal täglich. Die Tagesdosis ist bei Bedarf gemäß dem Dosis- / Toxizitäts-Managementplan anzupassen.*

*Wenn ein Patient eine Dosis vergisst und diese nicht innerhalb von 12 Stunden eingenommen werden kann, sollte diese Dosis ausgelassen und die nächste Dosis dann zum üblichen Einnahmezeitpunkt eingenommen werden.*

*Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis eine nicht akzeptable Toxizität auftritt.*

*Vor jedem Absetzen oder einer Dosisreduktion von Lenvatinib sollte eine optimale medizinische Behandlung von Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe erfolgen. Gastrointestinale Toxizitäten müssen aktiv behandelt werden, um das Risiko einer Niereninsuffizienz oder eines Nierenversagens zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4 „Nierenversagen und Nierenfunktionsstörung“ der Fachinformation).*

#### *Art der Anwendung*

*Lenvatinib ist zum Einnehmen. Die Kapseln sollen jeden Tag etwa zur gleichen Tageszeit, mit einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten, eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Kapseln sollten unzerkaut mit Wasser geschluckt werden. Pflegepersonen sollen die Kapseln nicht öffnen, um den wiederholten Kontakt mit dem Kapselinhalt zu vermeiden.*

*Alternativ können die Lenvatinib Kapseln, ohne sie zu brechen oder zu zerkleinern in ein kleines Glas mit einem Esslöffel Wasser oder Apfelsaft gegeben werden, um eine Suspension herzustellen. Die Kapseln müssen mindestens 10 Minuten in der Flüssigkeit belassen und mindestens 3 Minuten gerührt werden, damit sich die Kapselhüllen auflösen. Die Suspension muss dann getrunken werden. Anschließend muss die gleiche Menge Wasser oder Apfelsaft (ein Esslöffel) in das Glas gegeben und das Glas einige Male geschwenkt werden. Die zusätzliche Flüssigkeit ist ebenfalls zu trinken.*

#### *Dosisanpassung und Behandlungsabbruch*

*Die Behandlung von Nebenwirkungen kann eine Therapieunterbrechung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Lenvatinib-Therapie erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). 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 Besserung der Nebenwirkung auf Grad 0-1 oder den Ausgangswert.*

*Bei Auftreten von Toxizitäten, die mit Lenvatinib in Zusammenhang stehen (siehe Tabelle 1-D), soll die Behandlung nach Rückbildung / Besserung der unerwünschten Wirkung auf Grad 0-1 oder den Ausgangswert mit einer reduzierten Dosis von Lenvatinib gemäß den Empfehlungen in Tabelle 1-E 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 1-D: Unerwünschte Wirkungen, die eine Dosisanpassung von Lenvatinib beim DTC und HCC erfordern

Unerwünschte Wirkung	Schweregrad	Maßnahme	Dosisreduktion und Wiederaufnahme der Lenvatinib-Behandlung
Hypertonie	Grad 3 (trotz optimaler antihypertensiver Therapie)	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf Grad 0, 1 oder 2 Siehe ausführliche Hinweise in Tabelle 4, Abschnitt 4.4. der Fachinformation
	Grad 4	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
Proteinurie	$\geq 2$ g/24 Stunden	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf weniger als 2 g/24 Stunden

Unerwünschte Wirkung	Schweregrad	Maßnahme	Dosisreduktion und Wiederaufnahme der Lenvatinib-Behandlung
Nephrotisches Syndrom	–	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
Nierenfunktionsstörung oder Nierenversagen	Grad 3	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert
	Grad 4*	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
Funktionsstörungen des Herzens	Grad 3	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert
	Grad 4	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
PRES / RPLS	Alle Grade	Behandlungsunterbrechung	Bei Rückbildung auf Grad 0–1 Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis erwägen
Hepatotoxizität	Grad 3	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert
	Grad 4*	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
Arterielle Thromboembolien	Alle Grade	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
Blutungen	Grad 3	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf Grad 0–1
	Grad 4	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
Gastrointestinale Perforation oder Fistel	Grad 3	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert
	Grad 4	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
Fisteln, die nicht den Gastrointestinal-Trakt betreffen	Grad 4	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
QT-Zeit-Verlängerung	> 500 ms	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf < 480 ms oder den Ausgangswert
Diarrhoe	Grad 3	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert
	Grad 4 (trotz medikamentöser Behandlung)	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
<p>*Laborwertabweichungen von Grad 4, die als nicht lebensbedrohlich eingestuft werden, können wie schwere Reaktionen (z. B. Grad 3) behandelt werden. PRES: Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom; RPLS: Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom</p>			

Tabelle 1-E: Dosisanpassungen der empfohlenen Tagesdosis von Lenvatinib bei DTC-Patienten<sup>a</sup>

Dosierungsstufe	Tagesdosis	Anzahl der Kapseln
Empfohlene Tagesdosis	24 mg oral, einmal täglich	Zwei 10 mg Kapseln und eine 4 mg Kapsel
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 <sup>a</sup>	Eine 10 mg Kapsel
<sup>a</sup> : Weitere Dosisreduktionen sind im Einzelfall zu erwägen, da nur wenige Daten für Dosen unter 10 mg vorliegen.		

### Spezielle Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

*Es scheint, dass Patienten  $\geq 75$  Jahre sowie Patienten asiatischer Abstammung, mit Begleiterkrankungen (wie z. B. Hypertonie und Leber- und / oder Nierenfunktionsstörungen) oder einem Körpergewicht unter 60 kg Lenvatinib schlechter vertragen (siehe Abschnitt 4.8 „Andere spezielle Patientengruppen“ der Fachinformation). Patienten sollten die Behandlung mit der empfohlenen Dosis von 24 mg beginnen, ausgenommen davon sind Patienten mit schweren Leber- und / oder Nierenfunktionsstörungen. Die Dosis sollte auf Basis der individuellen Verträglichkeit weiter angepasst werden.*

#### *Patienten mit Hypertonie*

*Der Blutdruck sollte vor der Behandlung mit Lenvatinib gut eingestellt sein und während der Behandlung regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Siehe auch Abschnitt 4.8 „Andere spezielle Patientengruppen“ der Fachinformation.*

#### *Patienten mit Leberfunktionsstörungen*

*Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A) oder mittelschwerer (Child-Pugh B) Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) beträgt die empfohlene Anfangsdosis 14 mg einmal täglich. Möglicherweise sind je nach individueller Verträglichkeit weitere Dosis-anpassungen erforderlich (siehe auch Abschnitt 4.8 „Andere spezielle Patientengruppen“ der Fachinformation).*

#### *Patienten mit Nierenfunktionsstörungen*

*Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung beträgt die empfohlene Anfangsdosis 14 mg einmal täglich. Möglicherweise sind je nach individueller Verträglichkeit weitere Dosisanpassungen erforderlich. Patienten mit einer*

*terminalen Niereninsuffizienz wurden nicht untersucht, sodass die Anwendung von Lenvatinib bei diesen Patienten nicht empfohlen wird (siehe auch Abschnitt 4.8 „Andere spezielle Patientengruppen“ der Fachinformation).*

#### *Ältere Patienten*

*Es ist keine Anpassung der Anfangsdosis auf Grund des Lebensalters erforderlich. Über die Anwendung bei Patienten  $\geq 75$  Jahre liegen nur begrenzte Daten vor (siehe auch Abschnitt 4.8 „Andere spezielle Patientengruppen“ der Fachinformation).*

#### *Kinder und Jugendliche*

*Lenvatinib soll bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden, da Sicherheitsbedenken aus juvenilen Tierstudien abzuleiten sind (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lenvatinib bei Kindern im Alter von 2 bis < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Es liegen keine Daten vor.*

#### *Ethnische Abstammung*

*Es ist keine Anpassung der Anfangsdosis aufgrund der ethnischen Abstammung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Über die Anwendung bei Patienten anderer ethnischer Abstammung als die einer europäischen oder asiatischen liegen bisher nur begrenzte Daten vor (siehe auch Abschnitt 4.8 „Andere spezielle Patientengruppen“ der Fachinformation).*

#### **Gegenanzeigen**

*Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.*

*Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).*

#### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### **▪ Hinweis:**

*In den hier dargestellten Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung wird mehrfach auf den Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen der aktuell gültigen Fachinformation von Lenvima® (Lenvatinib) mit Stand Oktober 2018 verwiesen. Das Sicherheitsprofil von Lenvatinib basiert auf den Daten von 452 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC) und 496 HCC-Patienten und erlaubt nur eine Charakterisierung von häufigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei DTC- und HCC-Patienten. Die in Abschnitt 4.8 der Fachinformation aufgeführten Nebenwirkungen*

*basieren auf Sicherheitsdaten von sowohl DTC- als auch HCC-Patienten (siehe auch Abschnitt 5.1 der Fachinformation).*

#### *Hypertonie*

*Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über eine in der Regel früh im Behandlungsverlauf auftretende Hypertonie berichtet (siehe Abschnitt 4.8 „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ der Fachinformation). Der Blutdruck sollte vor der Behandlung mit Lenvatinib gut eingestellt werden und Patienten mit bekannter Hypertonie sollten vor Beginn der Lenvatinib-Behandlung für mindestens 1 Woche eine antihypertensive Behandlung in stabiler Dosierung erhalten haben. Es wurde über schwere Komplikationen einer schlecht eingestellten Hypertonie, darunter Aortendissektion, berichtet. Die frühzeitige Erkennung und wirksame Behandlung der Hypertonie sind wichtig, um ein vorübergehendes Absetzen oder Dosisreduktionen von Lenvatinib möglichst zu vermeiden. Die Behandlung mit Antihypertensiva sollte begonnen werden, sobald das Vorliegen einer Hypertonie bestätigt ist. Der Blutdruck sollte nach der ersten Behandlungswoche mit Lenvatinib kontrolliert werden, anschließend in den ersten 2 Monaten alle 2 Wochen und dann sollte die Kontrolle monatlich erfolgen. Die Wahl der antihypertensiven Behandlung sollte individuell auf die klinische Situation des Patienten abgestimmt werden und sich an dem medizinischen Standard orientieren. Bei bisher normotensiven Patienten sollte eine Monotherapie mit einem Standard-Antihypertensivum begonnen werden, sobald eine Hypertonie festgestellt wird. Bei denjenigen Patienten, die bereits eine antihypertensive Medikation erhalten, kann die Dosis des angewendeten Arzneimittels erhöht werden, wenn es angemessen ist, oder es können zusätzlich ein oder mehrere Arzneimittel einer anderen Klasse von Antihypertensiva gegeben werden. Sofern erforderlich, sollte die Behandlung der Hypertonie nach den Empfehlungen in Tabelle 1-F durchgeführt werden.*

Tabelle 1-F: Empfohlene Hypertonie-Behandlung

Blutdruckwerte (BD)	Empfohlene Maßnahme
Systolischer BD $\geq$ 140 mmHg bis $<$ 160 mmHg oder diastolischer BD $\geq$ 90 mmHg bis $<$ 100 mmHg	Weiterbehandlung mit Lenvatinib und Beginn einer antihypertensiven Therapie, sofern diese nicht bereits erfolgt  ODER Weiterbehandlung mit Lenvatinib und Erhöhung der Dosis der aktuellen antihypertensiven Therapie oder Gabe einer zusätzlichen antihypertensiven Therapie.
Systolischer BD $\geq$ 160 mmHg oder diastolischer BD $\geq$ 100 mmHg trotz optimaler antihypertensiver Therapie	1. Vorübergehendes Absetzen von Lenvatinib 2. Wenn der systolische BD $\leq$ 150 mmHg, der diastolische BD $\leq$ 95 mmHg ist und der Patient mindestens 48 Stunden lang eine konstante Dosis einer antihypertensiven Therapie erhalten hat, kann die Behandlung mit Lenvatinib mit reduzierter Dosis fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation)
Lebensbedrohliche Folgen (maligne Hypertonie, neurologisches Defizit oder hypertensive Krise)	Eine Notfallbehandlung ist indiziert. Lenvatinib absetzen und eine adäquate medizinische Behandlung durchführen.
BD: Blutdruckwerte; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule	

### Proteinurie

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über eine in der Regel früh im Behandlungsverlauf auftretende Proteinurie berichtet (siehe Abschnitt 4.8 „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ der Fachinformation). Der Urin sollte regelmäßig auf Proteine kontrolliert werden. Wenn mit dem Urin-Teststreifen eine Proteinurie von  $\geq$  2+ festgestellt wird, ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von nephrotischem Syndrom berichtet. Bei Auftreten eines nephrotischen Syndroms soll Lenvatinib abgesetzt werden.

### Hepatotoxizität

Bei DTC-Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde am häufigsten über einen Anstieg von Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST) und Bilirubin im Blut als Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Leber berichtet. Bei DTC-Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von Leberversagen und akuter Hepatitis berichtet ( $<$  1 %; siehe Abschnitt 4.8 „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ der Fachinformation). Die Fälle von Leberversagen wurden im Allgemeinen bei Patienten mit fortschreitender Lebermetastasierung berichtet.

*Eine engmaschige Überwachung der allgemeinen Therapiesicherheit wird für Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberinsuffizienz empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation). Die Leberfunktionswerte sollten vor Beginn der Behandlung kontrolliert werden, anschließend sollte die Kontrolle in den ersten 2 Monaten alle 2 Wochen und danach monatlich während der Behandlung erfolgen. Patienten mit HCC sollten im Hinblick auf eine Verschlechterung der Leberfunktion überwacht werden, einschließlich einer hepatischen Enzephalopathie. Bei Hepatotoxizität ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

#### *Nierenversagen und Nierenfunktionsstörung*

*Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Nierenfunktionsstörungen und Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.8 „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ der Fachinformation). Als Hauptrisikofaktor wurde eine Dehydrierung und / oder Hypovolämie aufgrund von gastrointestinaler Toxizität ermittelt. Die gastrointestinale Toxizität muss aktiv behandelt werden, um das Risiko einer Nierenfunktionsstörung oder eines Nierenversagens zu reduzieren. Möglicherweise ist eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

*Bei schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die Anfangsdosis von Lenvatinib angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2 der Fachinformation).*

#### *Diarrhoe*

*Es wurde häufig über das Auftreten von Diarrhoen während der Behandlung mit Lenvatinib berichtet, die in der Regel bereits im frühen Behandlungsverlauf eintreten (siehe Abschnitt 4.8, „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ der Fachinformation). Zur Vermeidung von Dehydratation sollte umgehend eine medikamentöse Behandlung der Diarrhoe eingeleitet werden. Im Fall von Diarrhoe von Grad 4, die trotz medizinischer Behandlung fortbesteht, sollte Lenvatinib abgesetzt werden.*

#### *Funktionsstörungen des Herzens*

*Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über eine Herzinsuffizienz (< 1 %) und eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion berichtet (siehe Abschnitt 4.8 „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ der Fachinformation). Die Patienten sollten hinsichtlich klinischer Symptome und Anzeichen für eine kardiale Dekompensation überwacht werden, da eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich sein könnte (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*



*Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) / reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS)*

*Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über das Auftreten von PRES, auch bekannt als RPLS, berichtet (< 1 %; siehe Abschnitt 4.8 „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ der Fachinformation). PRES ist eine neurologische Störung, die mit Kopfschmerzen, Krampfanfällen, Lethargie, Verwirrtheit, veränderter mentaler Funktion, Blindheit und anderen Sehstörungen oder neurologischen Störungen einhergehen kann. Es kann eine leichte bis schwere Hypertonie vorliegen. Die Diagnose eines PRES muss durch eine Magnetresonanztomographie bestätigt werden. Es sollten geeignete Maßnahmen zur Blutdruckeinstellung getroffen werden (siehe Abschnitt 4.4 „Hypertonie“ der Fachinformation). Bei Patienten mit Anzeichen oder Symptomen eines PRES ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

*Arterielle Thromboembolien*

*Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von arteriellen Thromboembolien (Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke und Myokardinfarkt) berichtet (siehe Abschnitt 4.8, „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ der Fachinformation). Lenvatinib wurde bei Patienten, bei denen in den vergangenen 6 Monaten eine arterielle Thromboembolie aufgetreten war, nicht untersucht. Lenvatinib sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Die Behandlungsentscheidung sollte auf Basis des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses des jeweiligen Patienten getroffen werden. Nach dem Auftreten einer arteriellen Thromboembolie soll Lenvatinib abgesetzt werden.*

*Gebärfähige Frauen*

*Gebärfähige Frauen müssen während der Einnahme von Lenvatinib sowie einen Monat lang nach Therapieende eine hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Es ist bisher nicht bekannt, ob Lenvatinib das Risiko für thromboembolische Ereignisse erhöht, wenn es in Kombination mit oral verabreichten Kontrazeptiva angewendet wird.*

*Blutungen*

*In klinischen Studien sind schwerwiegende tumorbedingte Blutungen, einschließlich tödlich verlaufende Blutungen, aufgetreten und es liegen auch entsprechende Berichte in Zusammenhang mit Anwendungsbeobachtungen nach dem Inverkehrbringen vor (siehe Abschnitt 4.8 „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ der Fachinformation). Im Rahmen der Marktüberwachung wurden schwerwiegende und tödlich verlaufene Karotis-Blutungen bei Patienten mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom (ATC) häufiger beobachtet, als bei Patienten mit DTC oder anderen Tumorarten. Der Grad der*

*Tumorinvasion / -infiltration von wichtigen Blutgefäßen (wie z. B. der Arteria carotis) sollte berücksichtigt werden, weil durch Schrumpfen / Nekrose des Tumors nach der Lenvatinib-Behandlung ein Risiko für schwere Blutungen bestehen kann. Infolge des Schrumpfens des Tumors und Fistelbildung, wie z. B. Ösophago-trachealfisteln, kam es zu einigen Blutungsfällen. Fälle von tödlich verlaufenen intrakraniellen Blutungen wurden bei einigen Patienten mit oder ohne Hirnmetastasen gemeldet. Es liegen auch Berichte über Blutungen in anderen Körperregionen außer dem Gehirn vor (z. B. in der Trachea, innerhalb des Abdomens oder in der Lunge). Bei einem Patienten mit HCC kam es zu einem tödlichen Fall einer Blutung des Lebertumors.*

*Vor Beginn einer Therapie mit Lenvatinib muss als Bestandteil der Standardversorgung ein Screening auf bzw. eine Behandlung von Ösophagusvarizen durchgeführt werden.*

*Bei Auftreten von Blutungen kann eine Behandlungsunterbrechung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

#### *Auftreten einer gastrointestinalen Perforation oder Fistel*

*Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von gastrointestinalen Perforationen oder Fisteln berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). In den meisten Fällen traten gastrointestinale Perforation oder Fisteln bei Patienten mit Risikofaktoren wie einer vorausgegangenen Operation oder einer Strahlentherapie auf. Bei einer gastrointestinalen Perforation oder Fistel ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

#### *Fisteln, die nicht den Gastrointestinaltrakt betreffen*

*Die Patienten können während der Behandlung mit Lenvatinib einem erhöhten Risiko für die Bildung von Fisteln ausgesetzt sein. In klinischen Studien und im Rahmen der Anwendungsbeobachtung nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle von Fistelbildung oder Fistelvergrößerung in anderen Körperregionen außer dem Magen oder Darm beobachtet (z. B. Trachealfisteln, Ösophago-trachealfisteln, Ösophagusfisteln, Hautfisteln, Fisteln im weiblichen Genitaltrakt). Außerdem wurde über Pneumothorax mit und ohne eindeutigen Nachweis einer Bronchopleuralfistel berichtet. Einige berichtete Fälle von Fisteln und Pneumothorax traten im Zusammenhang mit einer Tumorregression oder -nekrose auf. Frühere Operationen oder Radiotherapien können Risikofaktoren sein, die zu diesem Geschehen beitragen. Lungenmetastasen können ebenfalls das Risiko eines Pneumothorax erhöhen. Bei Patienten mit Fisteln sollte keine Behandlung mit Lenvatinib begonnen werden, um eine Verschlimmerung der Fisteln zu vermeiden; bei Patienten mit Beteiligung der Speiseröhre oder des Tracheobronchialtrakts und Fisteln jeglicher Art von Grad 4 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) soll die Behandlung mit Lenvatinib dauerhaft*

*abgesetzt werden. Über den Nutzen einer Behandlungsunterbrechung oder Dosisreduktion beim Management von anderen Ereignissen stehen nur begrenzte Informationen zur Verfügung, aber in manchen Fällen wurde eine Zustandsverschlechterung beobachtet und es ist daher Vorsicht geboten. Wie andere Wirkstoffe der gleichen Klasse, kann auch Lenvatinib die Wundheilung ungünstig beeinflussen.*

#### *Verlängerung der QT-Zeit*

*Eine Verlängerung der QT-/QTc-Zeit wurde häufiger bei Patienten berichtet, die mit Lenvatinib behandelt wurden, als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8 „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ der Fachinformation). Bei allen Patienten, unter besonderer Berücksichtigung derjenigen mit kongenitalem Long-QT-Syndrom, Myokardinsuffizienz und Bradyarrhythmien, und bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie die QT-Zeit verlängern (z. B. Antiarrhythmika der Klasse Ia und III), sollten Elektrokardiogramme bei Behandlungsbeginn und regelmäßig während der Behandlung durchgeführt werden. Bei Auftreten einer QT-Zeit-Verlängerung von mehr als 500 ms sollte eine Behandlung mit Lenvatinib unterbleiben. Sobald sich die QTc-Verlängerung auf < 480 ms oder den Ausgangswert zurückgebildet hat, sollte die Lenvatinib-Behandlung mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.*

*Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie, Hypokalzämie oder Hypomagnesiämie können das Risiko für eine QT-Zeit-Verlängerung erhöhen und daher sollten Elektrolytabweichungen bei allen Patienten vor dem Beginn der Behandlung in regelmäßigen Intervallen überwacht und korrigiert werden. Ferner sollten während der Behandlung regelmäßige Untersuchungen der Elektrolyte (Magnesium, Kalium und Kalzium) durchgeführt werden. Die Kalziumspiegel im Blut sollten während der Lenvatinib-Behandlung mindestens einmal monatlich kontrolliert werden und je nach Bedarf sollte eine Kalzium-Supplementierung erfolgen. Die Lenvatinib-Behandlung sollte unterbrochen oder die Lenvatinib-Dosis bedarfsabhängig an den Schweregrad, das Vorliegen von Elektrokardiogramm (EKG)-Veränderungen und das Fortbestehen der Hypokalzämie angepasst werden.*

#### *Störung der Suppression von Thyreoidea-stimulierendem Hormon / Störungen der Schilddrüsenfunktion*

*Es liegen Berichte über das Auftreten von Hypothyreose unter der Behandlung mit Lenvatinib vor (siehe Abschnitt 4.8 „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ der Fachinformation). Die Schilddrüsenfunktion sollte daher vor Einleitung der Lenvatinib-Behandlung sowie während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden. Eine Hypothyreose soll gemäß der medizinischen Standardpraxis behandelt werden, um eine euthyreote Funktionslage aufrecht zu erhalten.*

*Lenvatinib stört die exogene Schilddrüsen-suppression (siehe Abschnitt 4.8 „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ der Fachinformation). Die Spiegel des TSH sollten regelmäßig kontrolliert werden und die Schilddrüsenhormontherapie sollte angepasst werden, entsprechend dem therapeutischen Ziel des Patienten angemessene TSH-Spiegel zu erzielen.*

#### *Wundheilungsstörungen*

*Zur Wirkung von Lenvatinib auf die Wundheilung wurden keine formellen Studien durchgeführt. Es wurde über verzögerte Wundheilung bei Patienten unter Lenvatinib berichtet. Bei größeren operativen Eingriffen an Patienten, die Lenvatinib erhalten, sollte in Erwägung gezogen werden, Lenvatinib vorübergehend zu pausieren. Es liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen mit dem Zeitpunkt der Wiederaufnahme der Behandlung mit Lenvatinib nach einem größeren operativen Eingriff vor. Die Entscheidung zur Wiederaufnahme der Lenvatinib-Behandlung nach einem größeren operativen Eingriff sollte daher nach klinischem Ermessen angesichts eines angemessenen Wundheilungsverlaufs erfolgen.*

#### *Spezielle Patientengruppen*

*Über die Anwendung bei Patienten anderer ethnischer Abstammung als der europäischen oder asiatischen sowie bei Patienten  $\geq 75$  Jahre liegen bisher nur begrenzte Daten vor. Lenvatinib sollte angesichts der herabgesetzten Verträglichkeit bei Asiaten und älteren Patienten in dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8 „Andere spezielle Patientengruppen“ der Fachinformation).*

*Über die Anwendung von Lenvatinib unmittelbar nach einer Behandlung mit Sorafenib oder anderen Krebsmitteln liegen keine Daten vor und es kann ein potenzielles Risiko für additive Toxizitäten bestehen, wenn zwischen diesen Behandlungen kein ausreichend langer Auswaschzeitraum eingehalten wird. In klinischen Prüfungen betrug der Auswaschzeitraum mindestens 4 Wochen.*

#### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### *Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Lenvatinib*

###### *Chemotherapeutika*

*Die gleichzeitige Anwendung von Lenvatinib, Carboplatin und Paclitaxel hat keine signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik dieser 3 Substanzen.*

##### *Auswirkungen von Lenvatinib auf andere Arzneimittel*

*Eine klinische Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen (DDI-Studie) mit Krebspatienten hat ergeben, dass die Plasmakonzentrationen von Midazolam (ein empfindliches CYP3A-*

*und Pgp-Substrat) durch den Einfluss von Lenvatinib nicht verändert wurden. Es wird daher keine signifikante Arzneimittelwechselwirkung zwischen Lenvatinib und anderen CYP3A4/Pgp-Substraten erwartet.*

#### Orale Kontrazeptiva

*Es ist bisher nicht bekannt, ob Lenvatinib die Wirksamkeit von hormonalen Kontrazeptiva herabsetzen kann, und deshalb müssen Frauen, die orale hormonale Kontrazeptiva anwenden, zusätzlich eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).*

#### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### *Gebärfähige Frauen*

*Gebärfähige Frauen sollten während der Behandlung mit Lenvatinib sowie mindestens bis zu einem Monat nach Therapieende nicht schwanger werden und eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Es ist bisher nicht bekannt, ob Lenvatinib die Wirksamkeit von hormonalen Kontrazeptiva herabsetzen kann, und deshalb sollen Frauen, die orale hormonale Kontrazeptiva anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode verwenden.*

##### *Schwangerschaft*

*Es liegen keine Daten zur Anwendung von Lenvatinib bei Schwangeren vor. Bei der Anwendung an Ratten und Kaninchen zeigte Lenvatinib eine embryotoxische und teratogene Wirkung (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).*

*Während der Schwangerschaft darf Lenvatinib nicht angewendet werden, es sei denn dies ist eindeutig erforderlich. Dabei ist der Nutzen für die Mutter gegen das Risiko für den Fetus sorgfältig abzuwägen.*

##### *Stillzeit*

*Es ist nicht bekannt, ob Lenvatinib in die Muttermilch gelangt. Bei Ratten werden Lenvatinib und seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Da ein Risiko für Neugeborene oder Säuglinge nicht auszuschließen ist, ist Lenvatinib während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).*

##### *Fertilität*

*Es sind keine humanen Daten bekannt. Jedoch wurde bei Ratten, Hunden und Affen eine Toxizität an Hoden und Eierstöcken beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).*

### ***Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen***

*Lenvatinib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da es Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel hervorrufen kann. Patienten, bei denen diese Symptome auftreten, sollten beim Fahren oder Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.*

### ***Überdosierung***

*Die höchsten in klinischen Studien untersuchten Dosen von Lenvatinib waren 32 mg und 40 mg pro Tag. In klinischen Prüfungen traten auch Medikationsfehler auf, die zu Einzeldosen von 40 bis 48 mg führten. Die unter diesen Dosen am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Hypertonie, Übelkeit, Diarrhoe, Müdigkeit, Stomatitis, Proteinurie, Kopfschmerz sowie eine Verschlimmerung der palmar-plantaren Erythrodysesthesie. Es gibt auch Berichte über Überdosierungen von Lenvatinib, bei denen Einzelgaben mit dem 6- bis 10-fachen der empfohlenen Tagesdosis eingesetzt wurden. Diese Fälle gingen mit Nebenwirkungen einher, die dem bekannten Sicherheitsprofil von Lenvatinib entsprechen (d. h. Nieren- und Herzinsuffizienz) oder es traten keine Nebenwirkungen auf.*

### ***Symptome und Behandlung***

*Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung mit Lenvatinib. Bei dem Verdacht auf eine Überdosierung sollte die Behandlung mit Lenvatinib unterbrochen und bei Bedarf eine geeignete unterstützende Behandlung erfolgen.*

***Weitere ausführliche Informationen sind bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu Lenvima® zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Lenvatinib unbedingt zu beachten. Die für den Stand dieses Nutzendossiers (Stand: Oktober 2018) relevante Fachinformation ist Modul 5 beigelegt.***

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Brose MS, Nutting CM, Sherman SI, Shong YK, Smit JW, Reike G et al. Rationale and design of decision: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial evaluating the efficacy and safety of sorafenib in patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine (RAI)-refractory, differentiated thyroid cancer. *BMC Cancer* 2011; 11: 349.
4. Worden F, Fassnacht M, Shi Y, Hadjieva T, Bonichon F, Gao M et al. Safety and tolerability of sorafenib in patients with radioiodine-refractory thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22(6): 877-887.
5. European Medicines Agency. Nexavar: European public assessment report; variation EMEA/H/C/000690/II/0035 [online]. 25.04.2014 [Zugriff: 24.04.2019]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nexavar-h-c-690-ii-35-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nexavar-h-c-690-ii-35-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
6. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384(9940): 319-328.
7. Eisai. Lenvima 4 mg/10 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 10.2018 [Zugriff: 27.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. Liverpool Reviews and Implementation Group. Lenvatinib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radioactive iodine: a systematic review and economic evaluation [online]. 24.07.2017 [Zugriff: 26.04.2019]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta535/documents/assessment-report>.
9. Chianelli M, Todino V, Graziano FM, Panunzi C, Pace D, Guglielmi R et al. Low-activity (2.0 GBq; 54 mCi) radioiodine post-surgical remnant ablation in thyroid cancer: comparison between hormone withdrawal and use of rhTSH in low-risk patients. *Eur J Endocrinol* 2009; 160(3): 431-436.
10. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, Kies MS, Forastiere AA, Worden FP et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol* 2008; 26(29): 4708-4713.

11. Sladek RM, Tieman J, Currow DC. Searchers be aware: limiting PubMed searches to 'humans' loses more than you think. *Intern Med J* 2010; 40(1): 88-89.
12. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
13. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, Puttaswamy K, Redlinger M, Ransone K et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(29): 4714-4719.
14. European Medicines Agency. Lenvima: European public assessment report [online]. 26.03.2015 [Zugriff: 24.04.2019]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lenvima-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lenvima-epar-public-assessment-report_en.pdf).
15. Food and Drug Administration. Lenvima: application number 206947Orig1s000; statistical review(s) [online]. 13.02.2015 [Zugriff: 24.04.2019]. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/206947Orig1s000StatR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/206947Orig1s000StatR.pdf).
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Treatment Switching in onkologischen Studien: Arbeitspapier; Auftrag GA14-04 [online]. 30.10.2018 [Zugriff: 10.12.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 678). URL: [https://www.iqwig.de/download/GA14-04\\_Treatment-Switching-in-onkologischen-Studien\\_Arbeitspapier\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/GA14-04_Treatment-Switching-in-onkologischen-Studien_Arbeitspapier_V1-0.pdf).
17. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.
18. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Tabellen zum GEKID-Atlas: Krebserkrankungen (Inzidenz), altersstandardisierte Rate (Europastandard) (je 100.000 Einwohner). 2017. URL: <http://www.gekid.de>.
19. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: RKI; 2017. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf).
20. Tumorregister München. ICD-10 C73: Schilddrüsenkarzinom; Survival [online]. 2018. URL: [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv\\_C73\\_G.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C73_G.pdf).
21. Klutmann S, Jenicke L, Geiss-Tönshoff M, Bohuslavizki KH, Mester J, Clausen M. Häufigkeit lod- und hTG-negativer Befunde beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom: eine retrospektive Analyse der von 1961 bis 1998 in einer Universitätsklinik behandelten Patienten. *Nuklearmedizin* 2001; 40(5): 143-147.
22. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand, Variante 1 [online]. 2016. URL: [http://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Tabellen/VorausberechnungDeutschland.xls?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Tabellen/VorausberechnungDeutschland.xls?__blob=publicationFile).



23. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand, Variante 2 [online]. 2016. URL: [http://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Tabellen/VorausberechnungDeutschland.xls?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Tabellen/VorausberechnungDeutschland.xls?__blob=publicationFile).
24. Bayer. Nexavar 200 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 06.2018 [Zugriff: 27.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

**Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven**

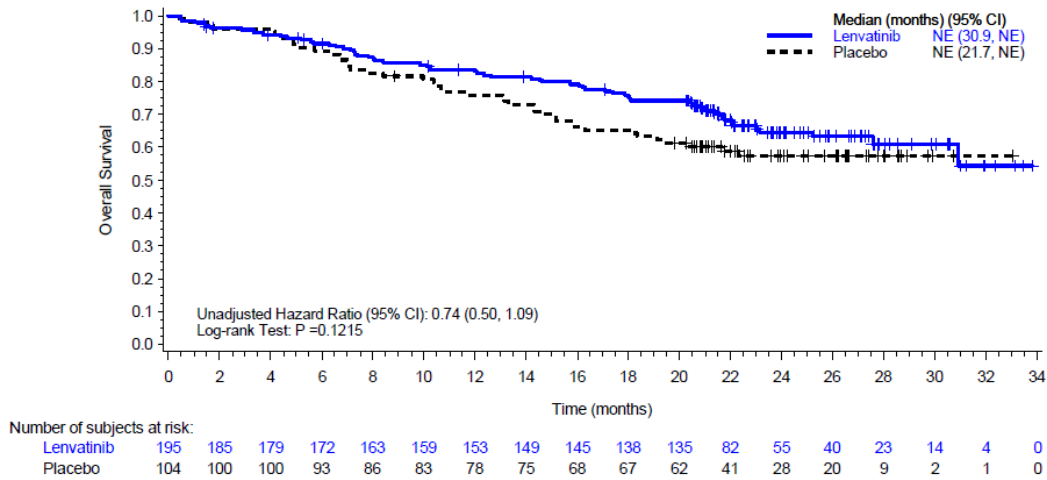


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie SELECT, Teilpopulation der Patientinnen und Patienten ohne vorangegangene VEGF / VEGFR-zielgerichtete Therapie; Datenschnitt 15.06.2014 (nicht adjustiert)

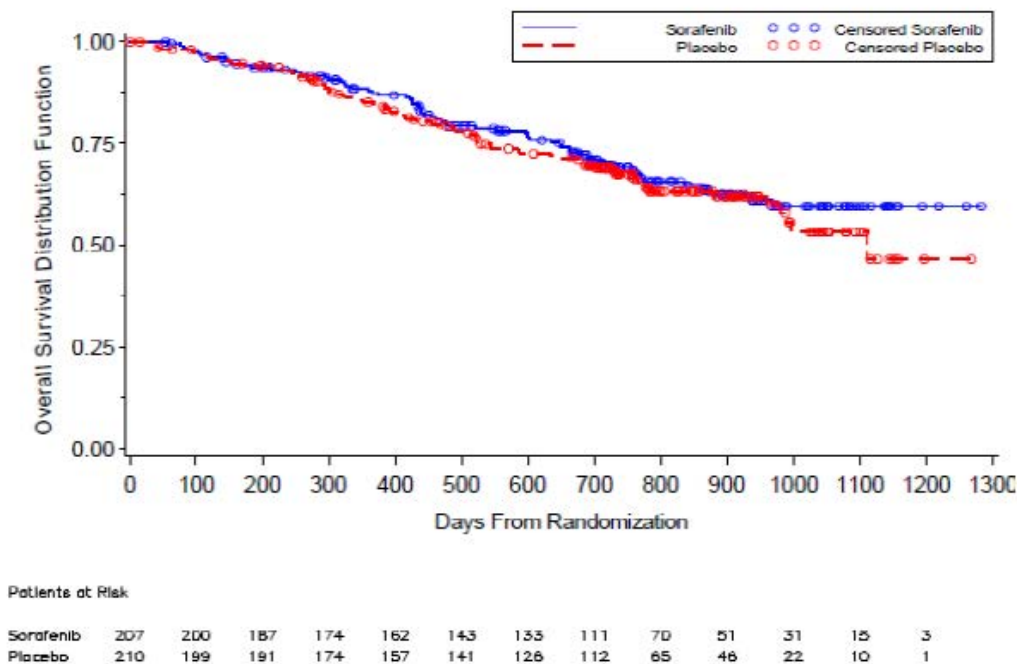


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie DECISION; Datenschnitt 31.05.2013<sup>1</sup> (nicht adjustiert); Abbildung aus dem European Public Assessment Report (EPAR)

<sup>1</sup> Dieser Datenschnitt wurde nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

## Anhang B – Ergebnisse

Tabelle 19: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Lenvatinib bzw. Sorafenib		Placebo		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität (nicht adjustierte Analyse)</b>					
Gesamtüberleben					
Lenvatinib vs. Placebo					
SELECT (Datenschnitt 15.06.2014)	195	n. e. 64 (32,8)	104	n. e. 43 (41,3)	0,74 [0,50; 1,09]; k. A.
Sorafenib vs. Placebo					
DECISION (Datenschnitt 30.08.2017)	207	k. A. k. A. (k. A.)	210	k. A. k. A. (k. A.)	0,93 [0,71; 1,21]; k. A.
<b>indirekter Vergleich über Brückenkompargatoren: Lenvatinib vs. Sorafenib</b>					– <sup>a</sup>
<b>Morbidität</b>			Keine verwertbaren Daten <sup>b</sup>		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			Keine verwertbaren Daten <sup>b</sup>		
<b>Nebenwirkungen</b>			Keine verwertbaren Daten <sup>c</sup>		
<p>a: Keine Darstellung von Effektschätzern, da wegen des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in mindestens einer der Studien des indirekten Vergleichs kein Anhaltspunkt beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet wird (Abschnitt 2.7.5.2).</p> <p>b: Endpunkte zur Morbidität (Gesundheitszustand, erhoben über EQ-5D VAS) sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben über FACT-G) wurden nur in der Studie DECISION erhoben. Daher liegen für den indirekten Vergleich keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>c: Für UEs liegen nur Auswertungen zum relativen Risiko bei stark abweichenden Behandlungsdauern zwischen den Armen vor. Es sind keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vorhanden (siehe Abschnitte 2.7.5.2 und 2.7.5.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>					

## **Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 3 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 4 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

### **Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen**

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Schilddrüsen-Liga Deutschland e. V.	nein	nein / nein	ja / nein	nein / nein	nein	nein	nein
Harald Rimmele, Bundesverband Schilddrüsenkrebs – ohne Schilddrüse leben e. V.	ja	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?