

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Lenvatinib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. Februar 2017  
von 11.30 Uhr bis 12.20 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Dr. Herrmann  
Frau Dr. Leinhäuser

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH:**

Herr Mehlig  
Frau Dr. Schmitz  
Herr Dr. Schwenke  
Herr Dr. Höller

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Ipsen Pharma GmbH:**

Herr Koops  
Herr Menghé à Menghé

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Barth  
Frau Dr. Kreuzeder

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Levin  
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11.30 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zur Anhörung im Verfahren nach § 35a, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von Patienten mit RCC. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Dezember 2016, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Eisai GmbH und zum anderen die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie Stellung genommen haben, ferner Bristol-Myers Squibb GmbH & Co., Ipsen Pharma, Novartis Pharma und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße heute zu der Anhörung – das muss ich für das Protokoll festhalten – zum einen Herrn Mehlig von Eisai – er ist da –, dann Frau Dr. Schmitz von Eisai – sie ist auch da –, Herrn Schwenke – er ist auch wieder da – und Herrn Dr. Höller – er ist auch da –, ferner Frau Dr. Herrmann von BMS – ja – und Frau Dr. Leinhäuser von BMS – sie ist auch da –, sodann Herrn Koops von Ipsen – ja – und Herrn Menghé à Menghé – jawohl –, weiter Frau Barth von Novartis – ja – und Frau Dr. Kreuzeder von Novartis und schließlich Herrn Levin und Herrn Dr. Rasch vom vfa sowie Herrn Wörmann von der DGHO – jawohl. Ist jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Nein, das ist erkennbar nicht der Fall.

Wir führen Wortprotokoll, deshalb bitte immer Namen und entsendendes Unternehmen nennen und das Mikrofon benutzen.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer, also der Firma Eisai, Gelegenheit geben, in einigen einleitenden Bemerkungen zur Dossierbewertung und zum Wirkstoff Stellung zu nehmen. Wer möchte das machen? – Herr Mehlig, bitte schön.

**Herr Mehlig (Eisai):** Zunächst vielen Dank, Herr Professor Hecken, für Ihre einführenden Worten, für die Gelegenheit, eine kurze Einleitung geben zu dürfen. – Bevor ich das tue, möchte ich meine Kollegin und meine Kollegen vorstellen: Frau Dr. Helga Schmitz ist unsere Direktorin Medizin in Deutschland, Herr Dr. Patrik Höller leitet die Geschäftseinheit Onkologie für Deutschland, Herr Dr. Carsten Schwenke berät uns zu methodischen und biometrischen Fragestellungen bei allen Nutzenbewertungsverfahren. Mein Name ist Hilmar Mehlig, ich bin Market Access Manager bei Eisai.

Sehr geehrte Damen und Herren, heute geht es um das neue Anwendungsgebiet für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden gegen VEGF gerichteten Behandlung.

Ich möchte zunächst einige Aspekte des Krankheitsbildes erwähnen, das zu den seltenen Erkrankungen zählt, also eine Orphan Disease darstellt. Das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom hat die höchste Mortalitätsrate aller malignen urogenitalen Tumoren. Mehr als 30 Prozent der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom versterben an dieser Krankheit. Die Prognose für Patienten mit lokaler Manifestation in frühen Stadien ist generell gut, aber schlecht beim Auftreten von Fernmetastasen. Die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist in der Regel palliativ. Etwa 40 bis 50 Prozent der Patienten mit metastasierter Erkrankung versterben innerhalb eines Jahres.

Die Wirksamkeit der bis vor etwa zehn Jahren verfügbaren systemischen Therapien war gering. Seither wurden aber erfreulicherweise die seinerzeit gängigen medikamentösen Behandlungsansätze mit Interferon alfa und Interleukin-2 durch eine Reihe zielgerichtet wirksamer Substanzen mit unterschiedlichen molekularen Angriffspunkten deutlich erweitert. Tyrosinkinase-Inhibitoren, Anti-VEGF-Antikörper, mTOR-Inhibitoren und jüngst ein PD-1-Checkpoint-Inhibitor, der in diesem Gremium im

letzten September diskutiert wurde, ermöglichen inzwischen eine differenzierte Erstlinien- und die für die Kombination von Lenvatinib und Everolimus relevante Zweitlinientherapie. Hier besteht nach wie vor ein dringender Bedarf an weiteren Behandlungsoptionen; denn die Tumoren entwickeln häufig eine Resistenz gegen VEGF- oder VEGFR-Inhibitoren und führen zum Versagen der Erstlinientherapie eben mit diesen Tyrosinkinase-Inhibitoren. Neue Behandlungsansätze sollten das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben und damit die Kontrolle des Tumorgeschehens verlängern.

Zu diesen neuen Behandlungsansätzen zählt auch die Kombination von Lenvatinib, einem multiplen Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor, mit Everolimus, einem mTOR-Inhibitor. Lenvatinib besitzt ein breites Inhibitionsprofil und einen neuen Bindungsmechanismus. Beides macht Lenvatinib einzigartig in seiner Wirkstoffklasse. Lenvatinib und Everolimus greifen an unterschiedlichen Stellen eines entscheidenden Signalweges an und wirken so der Entwicklung von Resistenzmechanismen entgegen.

Zur Nutzenbewertung hat Eisai im Dossier die Daten der Phase-II-Studie 205 vorgelegt. Diese Studie wurde auch vom IQWiG in seinem Bericht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Studie 205 war ursprünglich im Jahr 2010 gemeinsam mit einer vorausgehenden Phase-I-b-Studie als Proof-of-Concept-Studie konzipiert worden. Davon ausgehend, dass monotherapeutisch verabreichte zielgerichtete Wirkstoffe, wie ich eben erwähnt habe, regelhaft zu Resistenzen führen, und davon, dass bisherige Studien mit Kombinationstherapien enttäuschten, sollte in der Studie 205 geprüft werden, ob die unterschiedlichen Wirkmechanismen der Kombination die Entwicklung von Resistenzmechanismen vermindern und – dies ist wichtiger – klinisch sich ergänzende, bessere Effekte resultieren können. Die Ergebnisse der Studie 205 sollten die Entscheidung über eine weitere Entwicklung der Kombination von Lenvatinib mit Everolimus unterstützen. Die Frage war konkret, ob das progressionsfreie Überleben, das PFS, unter Beachtung der Verträglichkeit und einer Reihe anderer behandlungsrelevanter Aspekte verbessert würde.

Ich muss hier ansprechen, dass in solchen Proof-of-Concept-Studien regelhaft keine Lebensqualitätsdaten erhoben werden. Dies bleibt üblicherweise der Phase III vorbehalten. Das Ergebnis für das PFS für die Kombination von Lenvatinib und Everolimus gegenüber Everolimus alleine fiel wesentlich höher aus als die vorab definierte Mindestverbesserung für die Studie. Auch weitere Daten und Aspekte wie beispielsweise die objektive Ansprechrates von 43 Prozent gegenüber 6 Prozent der Studie beeindruckten sehr positiv. Daraufhin wurden die FDA in den USA und die EMA für Europa aufgesucht und konsultiert. Beide Zulassungsbehörden zeigten sich offen für einen Zulassungsantrag, primär basierend auf der Studie 205. Die EMA erachtet das Präparat als von großem Interesse für die öffentliche Gesundheit. Die patientenrelevanten klinischen Ergebnisse der Studie 205 wurden im Nutzendossier vorgelegt.

In der Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib und Everolimus im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus in Monotherapie kommen das IQWiG und Eisai zur übereinstimmenden Einschätzung, dass sich für den Endpunkt Overall Survival ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ergibt. Dazu wird der dritte Datenschnitt vom Institut als maßgeblich betrachtet. Eisai hat darüber hinaus im Dossier zur Nutzenbewertung die Ergebnisse aller drei Datenschnitte für das OS zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Sie weisen einen konsistenten, robusten, klinisch relevanten sowie zudem bezüglich der späteren und damit reiferen beiden letzten Datenschnitte signifikanten Vorteil im OS für die Kombination nach. Es ergibt sich für diese beiden Datenschnitte ein absolutes Vorteil im medianen OS von 10,1 Monaten zugunsten von Lenvatinib und Everolimus. Aus unserer Sicht leitet sich hieraus ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab.

Auch für das PFS wurde ein sehr deutlicher, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil hinsichtlich der Verzögerung des Voranschreitens der Erkrankung zugunsten der Kombination ge-

zeigt. Wenn ich es in meinen ganz einfachen Worten sagen darf: Im Median bleibt es einem Patienten über mehr als ein Jahr erspart, von seinem Arzt zu erfahren, dass sich seine Erkrankung messbar verschlechtert hat.

Die absolute Differenz im medianen progressionsfreien Überleben beträgt 7,2 Monate in der verblindeten unabhängigen Bewertung. Auch hieraus ergibt sich aus unserer Sicht ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Die Kombination von Lenvatinib und Everolimus zeigt ein insgesamt vorhersehbares und beherrschbares Verträglichkeitsprofil. Lediglich für den Endpunkt Diarrhoe  $\geq$  Grad 3 ergab sich in den durchgeführten Analysen ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten der Kombinationstherapie. Auch wenn Diarrhoe eine für den betroffenen Patienten sehr belastende Nebenwirkung sein kann, so lässt sie sich dennoch durch eine konsequente Therapie behandeln. Diarrhoe wurde in der Studie 205 bis maximal Grad 3 berichtet und führte nur bei einem Patienten im Rahmen der Studie zu einem Therapieabbruch.

Ich darf abschließend zusammenfassen: Die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist in der Regel palliativ. Erfreulicherweise wurde im letzten Jahrzehnt eine ganze Reihe zielgerichtet wirksamer Substanzen mit unterschiedlichen molekularen Angriffspunkten entwickelt. Damit wurden die Möglichkeiten für eine differenzierte Erst- und Zweitlinientherapie deutlich erweitert. Nach wie vor besteht aber ein dringender Bedarf an weiteren Behandlungsoptionen ab der Zweitlinientherapie. Es gilt, die Entwicklung von Resistenzmechanismen der Tumoren zu vermindern und das Gesamtüberleben sowie die Kontrolle des Tumorgeschehens zu verlängern. Für die Kombination von Lenvatinib und Everolimus wurde eine nachhaltige, bisher nicht erreichte, große, deutliche Überlebenszeitverlängerung von über zehn Monaten im zweiten und dritten Datenschnitt bei einem Hazard Ratio von  $< 0,6$  zu allen drei Datenschnitten gezeigt. Die Zeit bis zur Progression wurde um über sieben Monate bei einem Hazard Ratio von 0,45 erheblich verlängert. Aus beidem leiten wir einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab. Die Kombination Lenvatinib und Everolimus zeigt ein insgesamt vorhersehbares und beherrschbares Verträglichkeitsprofil. – Vielen Dank für die Möglichkeit dieser Einleitung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ganz herzlichen Dank, Herr Mehlig. – Ich habe zwei Fragen zu den Punkten, die Sie auch angesprochen haben. Sie haben die Diarrhoe angesprochen, gleich oder größer 3, Hypertonie haben Sie nicht erwähnt. Eine Frage ergibt sich für mich in Bezug auf das Nebenwirkungsprofil – auch vor dem Hintergrund, dass die DGHO sagt, dass wir es bei den Nebenwirkungen durchaus mit solchen zu tun haben, die vorhersehbar und beherrschbar sind –, wie wir es hier eben hinsichtlich des Umstandes halten müssen, dass noch vier Post-Autorisationsstudien für die vorliegende Wirkstoffkombination vorliegen oder laufen, die das CHMP sehen möchte, um das Sicherheitsprofil besser einschätzen zu können. Da wäre für mich die Frage, wie weit diese Studien sind und wann ist mit diesen Studien zu rechnen ist, weil offenbar auch die regulatorischen Behörden dies als relevant ansehen, um eben hier eine endgültige Bewertung vornehmen zu können.

Zweite Frage: Sie haben mehrfach von einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gesprochen, den Sie aus Ihrer Sicht mit Blick auf den OS-Vorteil und andere Dinge sehen. Für mich stellt sich aber dann auch die Frage – darauf habe ich auch keine Antwort –, wie angesichts der Unsicherheit, die mit einer doch sehr kleinen Studienpopulation einhergeht, und der damit verbundenen niedrigen Power oder der Gefahr einer Unter- oder Überschätzung signifikanter Effekte die Ergebnisse einzuordnen sind. Die 153 Patienten waren wie folgt verteilt: 51 im Kombinations-Arm, 50 im Everolimus-Arm und 52 im Monotherapie-Arm. Der OS-Vorteil in der Kombination liegt zwar bei 10,1 Monaten, also 25,5 versus 15,4 Monate im Median; es fällt aber Folgendes auf: Die obere Grenze des 95-

Prozent-Konfidenzintervalls ist sehr hoch. Wir haben hier ein Hazard Ratio von 0,59, also 0,36 versus 0,97; und dieses Intervall ist natürlich sehr breit. Das schlägt sich in einem niedrigen p-Wert nieder. Damit muss man sich einfach beschäftigen, bevor man dann sagt: So, herzlichen Glückwunsch, 10,1 Monate, erheblich, Hinweis, und dann fertig, Sicherheitsdaten kommen irgendwann. Das ist für mich ein ganz wichtiger Punkt, über den wir uns hier ein bisschen ausführlicher unterhalten müssen. – Ich weiß nicht, wer dazu etwas sagen möchte.

**Herr Mehlig:** Wenn ich darf, würde ich die Frage zu den weiteren Studien, die vorgesehen bzw. angelaufen sind, an Frau Dr. Schmitz weitergeben, und zu der methodischen Fragestellung, wie die geringe Power einzuschätzen ist, würde ich dann an Herrn Dr. Schwenke weitergeben, wenn das okay ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist klar; er grinst schon; ja. – Bitte, Frau Schmitz und dann Herr Dr. Schwenke.

**Frau Dr. Schmitz (Eisai):** Ja, vielen Dank. – Ich möchte zunächst einmal zu den Studien Stellung nehmen. Wir haben eine ganze Reihe an Studien in der Planung bzw. solche, die bereits begonnen haben. Da ist zum einen eine Phase-II-Studie, die noch einmal die Dosierung in der augenblicklichen Studie vergleicht, 18 Milligramm mit 5 Milligramm Everolimus gegen eine Startdosis mit 14 Milligramm. Da wird dann noch einmal überprüft, ob die Effektivität auch mit dieser geringeren Anfangsdosis beibehalten werden kann; wenn innerhalb des ersten Behandlungszyklus keine Nebenwirkungen auftreten, werden die Patienten auch auf die erhöhte Dosis eingestellt werden.

Die ersten Ergebnisse werden 2018 erwartet; es wird immer wieder auch Interimsanalysen dazu geben. Des Weiteren wird eine große Studie Phase III in der Erstlinientherapie erfolgen, in der auch wieder die bekannte Kombination gegen Sunitinib und gegen Pembrolizumab in der Kombination mit unserer Substanz geprüft werden wird. All diese Studien werden weitere Sicherheitsergebnisse über die üblichen Routinemaßnahmen hinaus zeitigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** In welchem Zeitrahmen?

**Frau Dr. Schmitz:** 2020 ist die letzte Studie im Juli bis November geplant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke schön. – Herr Schwenke, und dann Frau Bickel.

**Herr Mehlig (Eisai):** Darf ich kurz noch etwas ergänzen, Herr Professor Hecken? – Es ist noch eine weitere, wenn auch kleine Studie vorgesehen, und zwar beim nicht-klarzelligen Nierenkarzinom. Da wird eine Studie mit der Nummer 221 aufgesetzt werden, um die nach wie vor vorhandene Datenlücke bei diesem histologischen Subtypen, für den es auch im Moment keine anderen Therapieempfehlungen als für das klarzellige gibt, was die deutlich dominante Histologie des Nierenzellkarzinoms ist, zu schließen. Diese Studie wird auch zur weiteren Charakterisierung des Inhaltsprofils im Nierenzellkarzinom beitragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Schwenke, bitte.

**Herr Dr. Schwenke (Eisai):** Ich wollte noch einmal kurz den Punkt mit der kleinen Studie und der damit verbundenen Unsicherheit ansprechen. In der Tat ist es so: Es ist eine Phase-II-Studie, die primär für den Vergleich zum PFS als primären Endpunkt gepowert war. OS war ein sekundärer Endpunkt; er ist natürlich immer wichtig, aber gerade in der Phase II will man ja frühzeitige Ergebnisse haben, um dann die Phase III planen zu können.

In diesem Fall war es so, dass in der Tat die Annahmen für PFS relativ konservativ gehalten wurden und die Studienergebnisse deutlich mehr gezeigt haben als ursprünglich geplant war, weil ja letztendlich auch noch gar nicht klar war, ob denn die Kombination überhaupt funktioniert, weil in früheren Studien – – Vielmehr so herum: Alle früheren Studien mit Kombinationen sind ja gescheitert, weil sie einfach nicht die Wirksamkeit gezeigt haben, die sie hätten zeigen sollen, wenn es funktioniert hätte. In diesem Fall gab es für OS eben keine Power, weil es ein sekundärer Endpunkt war. Sie wissen ja auch, dass man eben nur die Power für den primären Endpunkt bestimmt.

Ja, es ist auf der einen Seite eine vergleichsweise kleine Studie mit 2 mal 50 Patienten. Auf der anderen Seite sieht man eben schon in dieser kleinen Studie konsistent über alle drei Datenschnitte hinweg den Vorteil im OS, wobei eben für die letzten beiden Datenschnitte die Signifikanz da ist. Für den ersten Datenschnitt zum OS war noch keine Signifikanz da. Das Hazard Ratio war zwar klein, aber es waren vergleichsweise wenige Ereignisse da, sodass das Konfidenzintervall sehr breit ist. Für die beiden nächsten, also den zweiten und den dritten Datenschnitt, war das Konfidenzintervall ein ganzes Stück enger, weil da eben schon sehr viel mehr Ereignisse aufgetreten waren, womit sich dann die statistische Unsicherheit reduziert, aber natürlich nicht so weit reduziert, wie man es bei einer Phase III sehen würde. Auf der anderen Seite hat man eben auch ein Hazard Ratio, die im Punktschätzer extrem klein ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, Frau Wieseler.

**Frau Bickel:** Ich habe nur noch einmal eine kurze Nachfrage zu dieser Studie, die 2020 fertig werden soll. Das war aber First-Line, wenn ich Sie richtig verstanden habe, und nicht jetzt hier in diesem Setting, sondern das ist eine andere Studie?

**Herr Dr. Schwenke (Eisai):** First-Line.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Wieseler.

**Frau Wieseler:** Ja, auch noch eine Anmerkung meinerseits zu der Fallzahl. – Herr Schwenke, es ist ja richtig, dass diese kleine Fallzahl auch das breite Konfidenzintervall erklärt. Wir sind ja hier generell dem Hersteller gefolgt, indem wir sagen: Es gibt einen Effekt im Gesamtüberleben; wir schauen uns aber nicht den Median an, weil das ein eher wenig aussagekräftiges Maß ist, sondern das Hazard Ratio mit dem Konfidenzintervall, das dann die von Herrn Hecken beschriebene obere Grenze von 0,97 hat.

Für uns ist das Gesamtüberleben also hier gar nicht primär das Problem, außer eben dieser Diskrepanz in dem unsicheren Konfidenzintervall und diesem großen Unterschied im medianen Überleben. Unser Problem sind hierbei primär die Daten zu den unerwünschten Ereignissen. Es gibt hier einen Vergleich von 2 mal 50 Patienten. Zudem sind die Studien in der Regel nicht auf unerwünschte Ereignisse gepowert, sondern auf den primären Endpunkt; das weiß ich auch. Aber mit 2 mal 50 Patienten können Sie natürlich, was die Verträglichkeit angeht, eigentlich gar nichts sehen.

Wir sehen hier, dass bei einer ganzen Reihe von Endpunkten zu unerwünschten Ereignissen, die wir uns anschauen, bei den SUEs, bei den Abbrüchen wegen UEs, bei den schweren UEs, bei den schweren Anämien – nein, bei den Anämien nicht –, bei den Diarrhoen und bei der Hypertonie, die Hazard Ratios über 1 liegen, also darauf hinweisen, dass die Kombination mehr Ereignisse hat. Das wird jetzt lediglich bei der Diarrhoe signifikant mit einem Hazard Ratio von über 9. Dass es lediglich bei der Diarrhoe signifikant wird, liegt aller Voraussicht nach an der geringen Fallzahl. Das heißt, was wir hier sehen, dieser eine statistisch signifikante Effekt bei der Diarrhoe, bildet vermutlich das Ne-

benwirkungsprofil nicht adäquat ab, weil eben die Fallzahl in der Studie so klein ist. Das ist das Problem, das wir hier haben und das wir auch in der Abwägung thematisiert haben: Da wird es für uns schwierig, diesen Überlebens-effekt gegen das Sicherheitsprofil abzuwägen. Wir sind ja deshalb in der Aussage Sicherheit für diese Gesamtabwägung auch auf den Anhaltspunkt heruntergegangen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Möchte das kommentiert werden? Das war eigentlich selbsterklärend. – Herr Schwenke, bitte. Bestätigen Sie es.

**Herr Dr. Schwenke (Eisai):** Ganz kurz. Ich kann Ihnen nur zustimmen: Ja, in der Tat, es gibt eine große Unsicherheit bei den Sicherheitsdaten. Deswegen gibt es ja jetzt auch die Phase-III-Studie für die First-Line, womit neue Sicherheitsdaten gesammelt werden. Wir können es nicht heilen, wir haben einfach keine anderen Daten; wir müssen warten, bis die First-Line-Studie da ist.

Auf der anderen Seite sehen wir eben, ob es drastische Effekte gibt. Die drastischen Effekte sehen wir eben in der Diarrhoe, ganz klar. Das kann man nicht unter den Tisch kehren, es ist so, es ist signifikant, ein deutlicher Effekt. Es ist nicht wirklich überraschend, dass man mehr Nebenwirkungen hat, wenn man eine Kombinationstherapie gegen die Monotherapie vergleicht. Auch das ist, glaube ich, nicht überraschend, das haben wir schon relativ häufig auch hier in diesem Gremium diskutiert. Da können wir nichts heilen, das ist richtig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, dann Herr Mayer.

**Frau Bickel:** Darf ich jetzt doch noch einmal nachfragen? Welche Art Ergebnisse sind 2018 zu erwarten? Also, 2020 ist klar, habe ich verstanden, das ist eine Phase-III-Studie, aber für die First-Line. Und was ist 2018?

**Frau Dr. Schmitz:** Es gibt eine Studie, die das pharmakologische Profil hinsichtlich der Nierenschäden und hinsichtlich der Leberinsuffizienz weiter charakterisiert. Da wird also noch eine Studie gemacht, die wir eben gar nicht erwähnt haben. Zu den anderen beiden Studien: Das eine ist die Phase-III-Studie; sie ist 2020. Es wird aber wahrscheinlich auch vorher eine Zwischenauswertung geben. Die dritte Studie ist auch 2020 vorgesehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Noch einmal eine Frage von Frau Bickel, dann Herr Mayer und Herr Rodewyk.

**Frau Bickel:** Und welche Studie möchte das CHMP jetzt sehen?

**Frau Dr. Schmitz:** Wir hatten keine Auflagen. Es gab keine Auflagen, dass wir Studien durchführen müssen. Es wurde diskutiert, wo es Sinn macht, welche Studien noch durchgeführt werden sollten, aber es gab keine auferlegte Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Mehlig, bitte.

**Herr Mehlig (Eisai):** Wenn ich das noch ergänzen darf, weil Sie gefragt haben, Frau Bickel, was das für eine Studie war: Die Studie soll feststellen, ob wir auch mit einer niedrigeren Einstiegsdosis von Lenvatinib vergleichbare Wirksamkeitserfolge erzielen. Das ist eine ähnliche Studie, wie wir sie bereits vor etwas über einem Jahr in Bezug auf Lenvatinib beim Schilddrüsenkarzinom diskutiert haben, wobei ja auch schon die Frage im Raum stand und diskutiert wurde, ob die Einstiegsdosierung von Lenvatinib, die nah an der maximal tolerierbaren Dosis ist, zu hoch sein könnte und ob man einen

vergleichbar guten Effekt, dann mit einer besseren Verträglichkeit, bei niedrigerer Dosierung erzielen könnte.

Ich würde gern noch etwas ergänzen. Herr Schwenke hat es schon gesagt: Wir können nicht heilen, wie groß die Studie ist, die wir vorlegt haben und die zur Zulassung geführt hat, und ich weiß auch, dass dieses Gremium eine andere Sichtweise als die EMA hat und haben muss. Was die EMA im EPAR gemacht hat, ist Folgendes: Sie hat sich auch die Sicherheitsdaten der anderen Populationen, die bereits mit Lenvatinib behandelt wurden, angeschaut. Sie sind dort im EPAR aufgeführt, und da sind zum einen die Patienten mit Schilddrüsenkarzinom in dieser Indikation aufgeführt; da sind aber auch die anderen Patienten aus mittlerweile wohl 33 klinischen Studien mit 2.150 Patienten in die Evaluation der Sicherheit bei der EMA eingeflossen.

Dort wurde eben festgestellt, dass man in der Studie, um die es ja hier auch geht und um die es gehen muss, keine neuen und unerwarteten Effekte gegenüber dem, was man von Lenvatinib und Tyrosinkinase-Inhibitoren kennt, und Everolimus, das ja schon länger in die Therapie des Nierenzellkarzinoms eingeführt ist, erwarten würde. Deswegen wird auch die Aussage getroffen, es sei ein vorhersehbares und beherrschbares Verträglichkeitsprofil, wenngleich die Unsicherheit, die wir diskutiert haben und die Frau Dr. Wieseler auch noch einmal angesprochen hat, eben zur Studie 205 vorliegt, eine Unsicherheit, die wir, wie gesagt, auch nicht heilen können, in Bezug auf die wir wohl aber neue Daten und weitere Daten sammeln werden.

Nur, um das zu ergänzen: Die Studie 307 wird Quality-of-Life-Daten beinhalten und wird hoffentlich, wenn auch in einem anderen Setting, in der First-Line dann diese Datenlücke ebenfalls schließen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Also nur, damit das klar ist: Sie sagen, Sie haben keine Auflagen von den Regulatoren, also insbesondere von der CHMP, jetzt bezogen auf Safety-Daten und auf Studien, sondern das, was Sie machen, das machen Sie aus eigenem Antrieb – vielleicht auf Anregung –, aber da brauchen Sie nichts mehr vorzulegen? Ich frage danach, weil das bei uns ein bisschen anders angekommen ist, und das werden wir auch noch einmal sehr sauber überprüfen. – Jetzt habe ich Herrn Mayer, Herrn Rodewyk und Frau Müller.

**Herr Dr. Mayer:** Ich habe zwei Fragen, zum einen an die DGHO, an Herrn Wörmann, und zum anderen an den pU. – Herr Wörmann, Sie haben in der Stellungnahme geschrieben, dass die Nebenwirkungen, wie wir ja schon öfter gehört haben, bekannt und auch beherrschbar seien, gerade die Diarrhoen. Angesichts der Studienpopulation, die im Schnitt gute zehn Jahre jünger ist als die mediane Real-World-Population, sage ich jetzt einmal, bei der ECOG-Null-Patienten zu 50 Prozent eingeschlossen waren und nur null und eins eingeschlossen waren, frage ich: Wie ist denn das zu sehen? Gerade die Diarrhoe ist, je älter der Patient wird, desto gefährlicher, die Dehydratation und entsprechend auch möglicherweise – Ich weiß nicht, ob ich Prophylaxe geben kann. Solche Patienten leiden, wenn sie älter sind, eher einmal unter Verstopfung, und wenn sie dann einmal Diarrhoen haben, bekommt man sie selten schnell weg. Also, würden Sie es tatsächlich so unterstützen, dass die Diarrhoen auch bei diesem Patientenkontext, welches dann eigentlich normalerweise älter ist als die Studienpopulation, gut beherrschbar sind?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielen Dank für die Frage. – Vielleicht sollten wir schon noch einmal auf eines der Grundprobleme zurückkommen, nämlich darauf, dass die Dosierungen von Lenvatinib in den verschiedenen Studien sehr unterschiedlich waren. Also ganz ursprünglich, beim medullären Schilddrüsenkarzinom, bei dem wir die Lernkurve am steilsten hatten, waren es meines Erachtens 24 Milligramm. Wir haben damals schon kritisiert, dass die Dosierung sehr hoch war; dabei ha-

ben wir häufig diese Nebenwirkungen gesehen, aber auch gesehen, dass man mit Reduktion der Dosis die Nebenwirkungen fast immer in den Griff bekommt.

In der gerade in der letzten Woche allerdings nur in den Medien publizierten Studie zum Leberzellkarzinom wurden nur Dosierungen von 8 und 12 Milligramm Lenvatinib eingesetzt, wobei die Nebenwirkung deutlich geringer ist, während es hier 18 Milligramm in der Kombination sind. Wenn man auf 14 Milligramm heruntergeht, kann ich mir vorstellen, dass die Toxizität beherrschbar ist. Trotzdem bleibt dann die Frage, ob die Dosierung nicht auch bei Reduktion einen Teil der Effektivität verlieren könnte.

Also, wir haben die Erfahrung: Ja, wir bleiben dabei, dass es beherrschbar ist. Das heißt nicht, dass Sie nicht trotzdem Recht haben. Es ist absolut ernst zu nehmen, wenn das so ist; aber es gibt natürlich gerade auch bei dieser alten Population Patienten, die zum Teil einnierig sind. Da ist auch hoher Blutdruck ein kritisches Thema, was genauso schwer zu werten ist, wenn das so ist, worauf auch sehr geachtet werden muss. Aber auch dann, wenn eben nicht jeder Arzt die Lernkurve selbst macht, sind es trotzdem beherrschbare Nebenwirkungen, weil man bei Lenvatinib vom ersten Tag an weiß, dass man darauf achten muss.

Darf ich noch kurz ergänzen, dass wir trotzdem aber auch die Bedenken teilen, die Sie am Anfang geäußert haben? Es ist meines Wissens die erste Studie beim Nierenzellkarzinom, bei der wir uns auch hinsichtlich der Leitlinie überlegen müssen, ob wir mit 50 Patienten in einem Arm zu einer vernünftigen Empfehlung kommen. Alle Studien, die Sie hier zum Nierenzellkarzinom gehabt haben, hatten mindestens 200 Patienten in einem Arm. Das trifft auf Nivolumab zu, das, was jetzt gerade bei Ihnen zusammen mit Cabozantinib aufgerufen ist, jeweils zwischen 200 und 450 Patienten, was uns eine deutlich bessere Datenbasis gibt.

Wir denken, dass Lenvatinib wirksam ist, wir denken, dass das Prinzip funktioniert; aber die Remissionsrate alleine bei fast 40 Prozent Monotherapie ist auch nicht uninteressant. Das heißt, wir können uns auch vorstellen, dass man potenziell mit einer Monotherapie etwas bewegen könnte, wenn es dazu genug Daten gäbe.

Jetzt ist die Kombinationstherapie da. So richtig reißen wir uns nicht unbedingt darum, allen diesen Patienten eine Kombinationstherapie zu geben, wenn es mit einer Einzeltherapie funktioniert. Ein Problem gibt es hier mit den kleinen Datenmengen. Sie haben die Remissionsrate für die Monotherapie fast exakt genauso wie für die Doppel-, für die Kombinationstherapie. Allerdings sinkt das PFS dann, wenn Sie Monotherapie machen; aber es sind eben immer nur wenige Patienten. Es bleibt bei diesen 50 Patienten, und dies bei einem relativ heterogenen Patientenkollektiv. Ich glaube, da gab es am Anfang hier eine vielleicht missverständliche Formulierung: Nach unserem Wissen gibt es keinen Orphan-Drug-Status für Lenvatinib. – Okay, das war meine Anmerkung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, er hat nur von einer Orphan Disease gesprochen. Wir sprechen hier – deshalb haben wir ja auch eine Dossierbewertung vom IQWiG – von einer ganz regulären Zulassung. Das liegt ja auch in den verschiedenen Anwendungsgebieten und den damit überschrittenen Mindestumsatzmengen. Jenseits der Frage, ob das hier in Rede stehende Nierenzellkarzinom jetzt eine Orphan Disease ist, sprechen wir hier über eine ganz normale Droge, die eben dann die Nutzenbewertung durchläuft und bei der das Privileg, Zusatznutzen gilt als gegeben, Orphan, eben nicht zieht. Das sage ich, damit das auch für das Protokoll ganz klar ist. Aber das hatten Sie auch nicht gesagt, Sie haben nicht von einem Orphan-Drug-Status gesprochen, sondern Sie haben gesagt, wir sprechen über eine Orphan Disease, also eine außerordentlich seltene Krankheit. – So,

jetzt haben wir Herrn Rodewyk, Frau Müller und Frau Bickel. – Ach so, eine zweite Frage, Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Entschuldigung. – Die zweite Frage geht an den pU: Hatten Sie Daten zur Postprogressionstherapie? Wir haben beim ersten Datenschnitt schon 20 bis 30 Prozent Folgetherapie, und da gibt es ja potente Substanzen wie Nivolumab. Gibt es denn dazu Daten? Ich frage dies, weil sie bei diesen geringen Patientenzahlen durchaus die weiteren Therapieerfolge und möglicherweise auch das Gesamtüberleben eventuell deutlich beeinflussen können. Haben Sie dazu Daten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Mehlig.

**Herr Mehlig (Eisai):** Ich würde anfangen, wenn ich darf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Herr Mehlig (Eisai):** Wenn es dann sehr konkret wird, gebe ich an Herrn Dr. Schwenke weiter. – Herr Professor Wörmann hat mich vorhin schon getadelt; das nehme ich sehr ernst und nehme es auch mit: Wir hätten im Dossier die Folgetherapien beschreiben und charakterisieren müssen. Sie sind im Clinical Study Report hinterlegt und sind zudem mit der Lancet-Oncology-Publikation im Supplementary Appendix angehängt, zum 10. Dezember 2014. Wir haben aber auch noch einmal die Daten zum dritten Datenschnitt für das OS zum 31. Juli 2015 ausgewertet.

Zumindest die Hauptsorge kann ich verneinen: Es ist kein Nivolumab gegeben worden, in keinem Arm, bei keinem Patienten. Wir haben Postprogressions-Therapie quer durch das Spektrum gehabt, was auch schon in dem Supplement aufgeführt ist, hauptsächlich bei Everolimus, VEGF-Inhibitoren sowie Bevaciumab waren dabei und bei einem Patienten Zoledronsäure. Umgekehrt hatten wir bei der Kombinationstherapie Lenvatinib/Everolimus einige weitere mTOR-Inhibitoren in den Postprogressionstherapie, aber auch vornehmlich Tyrosinkinase-Inhibitoren. Genau ausbalanciert in beiden Armen, wurden im Kombinationsarm 18 Patienten mit einer Postprogressionstherapie und ebenso 18 Patienten in der Everolimus-Monotherapie erfasst. Wie gesagt, die Kritik nehme ich sehr ernst. Diese Daten hatten wir ja. Wir hätten sie ins Dossier hineinschreiben müssen; das hätte größere Klarheit geschaffen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das reicht? – Dann Herr Rodewyk, Frau Müller, Frau Bickel.

**Herr Dr. Rodewyk:** Herr Mayer hat gerade die Problematik der Diarrhoen angesprochen. Herr Professor Wörmann, Sie kennen sich mit der Substanz aus: Ist es so, dass da Loperamid reicht, oder müssen da Opiumtropfen gegeben werden? Ich frage danach, um einfach einmal ein Gefühl für die Schwere und für die Problematik der Diarrhoen zu bekommen: Gibt es da schwere Exsikkosen, oder ist es einfach nur so, dass die Leute viermal auf die Toilette müssen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Bei den meisten reicht es, die Dosis auszusetzen, eine kurze Pause zu machen und anschließend mit einer reduzierten Dosis wieder anzufangen.

Jetzt muss ich kurz professoral werden: Das Wirkprinzip von Imodium- und Opiumtropfen ist fast identisch; es ist nur eine Frage der Bequemlichkeit. Bei Imodium hat man den Nachteil, dass man 14 Kapseln nehmen muss, und bei Opiumtropfen kommt man mit zwei Tropfen hin; insofern ist es dasselbe Wirkprinzip. Aber es wirkt für den Patienten angenehmer, wenn man Opiumtropfen gibt,

auch wenn dies Medizin aus dem 19. Jahrhundert zu sein scheint. Aber bei den meisten sind Hausmittel okay, und Reduktion der Dosis scheint das Entscheidende zu sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich finde, Opium hört sich gut an, Opiumhöhle oder so.

(Heiterkeit)

Frau Müller und Frau Bickel.

**Frau Dr. Müller:** Die Fragen wurden bereits gestellt und jetzt eigentlich schon fast alle von Herrn Wörmann beantwortet. Ich habe noch eine ganz kleine Nachfrage an den pU, die sich aus der Diskussion zur Dosierung ergeben hat, die jetzt doch sehr differenziert war. Noch einmal kurz zu der Phase-II-Studie, die es leider nur sein wird und die, wenn ich das richtig verstanden habe, auch 2020 verfügbar sein soll, bei der Sie unterschiedliche Dosen vergleichen. Frage: Wie ist es da mit der Patientenzahl? Werden dabei, da es ja eine Phase-II-Studie ist, auch QoL und Morbidität erhoben? Üblicherweise geschieht das ja nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Schmitz, bitte.

**Frau Dr. Schmitz (Eisai):** Vielen Dank für die nochmalige Rückfrage. – Es sind etwas über 300 Patienten geplant. In der einen Gruppe wird die Startdosis direkt 18 Milligramm sein, während in der zweiten Gruppe die Startdosis 14 Milligramm jeweils in der Kombination mit 5 Milligramm Everolimus sein wird. Es werden auch in dieser Studie Quality-of-Life-Daten erhoben werden, damit wir eben in Zukunft dann eine möglichst breite Basis für diese Fragestellung haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also 18 und 14 plus 5, das war richtig, ja?

**Frau Dr. Schmitz (Eisai):** 18 plus 5 und 14 plus 5.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, okay.

**Frau Dr. Müller:** Im Vergleich zu Everolimus auch, oder nur die beiden Arme?

**Frau Dr. Schmitz (Eisai):** Nein. Der eine – –

**Frau Dr. Müller:** Sie vergleichen nur die beiden Dosierungen?

**Frau Dr. Schmitz (Eisai):** Genau.

**Frau Dr. Müller:** Alles klar. Gut, danke, das war der entscheidende Punkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage an Herrn Professor Wörmann. Wo sehen Sie denn den Stellenwert dieser Kombination, jetzt auch im Vergleich zu Nivolumab, wozu wir auch schon eine Bewertung haben, was ja aber als Monotherapie gegeben wird?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir wissen das noch nicht. Das fällt uns wirklich schwer, und zwar dadurch, dass die Datenlage relativ dünn ist und dass Konkurrenz – jetzt auch noch Cabozantinib – hinzukommt, was Sie gerade im Moment im Stellungnahmeverfahren haben. Das heißt, dann haben

wir eine weitere Konkurrenz. Im Moment ist es für uns so: Ja, es ist eine der weiteren möglichen Optionen; aber wir können in keiner Weise aufgrund der jetzigen Daten sagen, dass wir das schon jetzt als Standard in eine bestimmte Therapielinie aufnehmen würden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön.– Frau Dr. Grell.

**Frau Dr. Grell:** Herr Professor Wörmann, ich muss doch noch einmal nachfragen. Es ist eine Phase-II-Studie, es ist ein -nib, und man kann ja eigentlich als Onkologe mit Diarrhoen auch umgehen. Weswegen haben wir hier ein solches Problem damit? Sind sie so ausgeprägt? War es verboten in der Phase-II-Studie, irgendwie Standardtherapeutika zu geben? Das ist doch ein bisschen überraschend, meine ich, wie hoch die Anzahl ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Finden Sie es wirklich so riesig hoch?

**Frau Dr. Grell:** Also, 80 Prozent finde ich eine Hausnummer.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Insgesamt, ja. Aber schwere Diarrhoen waren es 20.

**Frau Dr. Grell:** Aber das ist das häufigste Abbruchkriterium, und für Abbruch, wenn ich an und für sich die Dosisreduktion plus Symptomatika habe – das hätte ich ja in anderen Situationen gerne –, halte ich das durchaus für relativ viel.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich bin völlig auf Ihrer Seite, dass man das extrem ernst nehmen muss. Aber wir merken schon, dass das so, wie es jetzt mit Grad 1 und Grad 2 ist, für die Patienten nicht sehr belastend ist, und deswegen haben wir uns in diesem Falle auch auf die Grad-3-Toxizität konzentriert. Da sehe ich, dass das auch ein Thema ist, das alle sehr beschäftigt; aber für uns sind bei den Nebenwirkungen die Themen Hypertonie und Fatigue deswegen nicht geringer einzuschätzen. Wir erachten das schon als auffällig, und das ist auch in allen anderen Studien, in denen Lenvatinib eingesetzt worden ist, jeweils aufgetreten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage Frau Grell, dann Herr Mehlig dazu, dann Frau Robert.

**Frau Dr. Grell:** Darf ich noch einmal den pharmazeutischen Unternehmer zu einer seltenen Nebenwirkung befragen? – Die Enzephalopathie, die Leukenzephalopathie wird in der Fachinformation ja als reversibel angegeben. Sind nach den Kasuistiken, die Sie bisher haben, diese Enzephalopathien wirklich immer reversibel, oder gibt es da auch dauerhafte oder dauerhaftere Schäden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Sie sind ohnehin an der Reihe.

**Herr Mehlig (Eisai):** Ich würde, wenn ich darf, die Erörterung zu den Diarrhoen abschließen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar; dazu hatten Sie sich ja schon gemeldet.

**Herr Mehlig (Eisai):** Das habe ich vielleicht einleitend missverständlich oder nicht klar genug ausgedrückt: Wir hatten in der Studie Diarrhoe bis zu Grad 3. Das waren, wie Herr Professor Wörmann sagt, circa 20 Prozent der Patienten, aber nur bis Grad 3 – wir hatten kein Grad-4-Event –, und nur ein Patient hat deswegen abgebrochen. Es war also nicht der häufigste Grund für einen Studienabbruch. Die Diarrhoe nehmen wir, wie ich einleitend darzustellen versucht habe, sehr ernst. Sie ist

aber, so denken wir, beherrschbar; das ist ja jetzt auch diskutiert worden. Sie war aber nicht der häufigste Abbruchgrund in der Studie. – Jetzt würde ich wegen Ihrer Frage zur Enzephalopathie an Frau Dr. Schmitz weitergeben, wenn das okay ist.

**Frau Dr. Schmitz (Eisai):** Ja, ich kann bestätigen, dass die Fälle, die in unseren Studien aufgetreten sind, jeweils vollständig zurückgebildet wurden. Das ist aber auch in den – – Das ist ja ein Symptom, das nicht nur für Lenvatinib bekannt ist, sondern auch bei anderen TKIs. Es kommt ja häufig beispielsweise durch einen schnellen Blutdruckanstieg, und wenn es schnell behandelt wird, dann geht es in der Regel auch vollkommen zurück.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Robert, bitte.

**Frau Robert:** Ich habe nur eine Frage, die sich auf die Ausschlusskriterien der Studie bezieht. Patienten mit Hirnmetastasen sind ja von der Studie ausgeschlossen. Gibt es einen Grund, warum das so gemacht wurde? In der Studie zu Lenvatinib zum Schilddrüsenkarzinom waren sie eingeschlossen, und in der Fachinformation finden sich Hinweise dazu, dass bei diesen Patienten intrakranielle Blutungen aufgetreten sind. Ist das der Grund dafür?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Mehlig.

**Herr Mehlig (Eisai):** Vielen Dank für die Frage. Das ist knifflig, weil ich keine abschließende Position zu den Hirnmetastasen habe, abgesehen davon, dass ich das aus den meisten anderen vergleichbaren Studien so kenne. Ich denke, dass es etwas damit zu tun hat, dass Patienten mit Hirnmetastasen voraussichtlich die Studie nicht erfolgreich durchführen und beenden können. Das hat meines Wissens nichts mit den möglichen Blutungen zu tun. Aber, ehrlich gesagt, ganz genau weiß ich es nicht. – Ich schaue nach links und rechts und hoffe, dass jemand die Aussage noch ergänzen kann. Aber dass Hirnmetastasen ausgeschlossen werden, ist kein Einzelfall für diese Kombinationsstudie von Lenvatinib und Everolimus; das ist ein gängiges Ausschlusskriterium in dieser Indikation und in anderen onkologischen Studien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann kann eine Hilfestellung geben.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** In der Frühphase der Studien zu Angiogenese-Inhibitoren vor allem mit Bevacizumab ist es bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom unter Bevacizumab zu vermehrten Hirnblutungen gekommen. Das war möglicherweise mit Hirnmetastasen assoziiert. Damals hat man anfangen, das vorsichtig zu sehen. Ich glaube, das ist die Geschichte, warum das in vielen Studien so tradiert worden ist. Inzwischen wissen wir, dass das wohl kein erhöhtes Risiko ist. Das heißt, man geht wieder dazu über, in anderen Studien auch solche Patienten aufzunehmen. Aber diese Ängstlichkeit kommt, glaube ich, aus der Frühphase der Studien mit Angiogenese-Inhibitoren.

Man muss kritisch sagen, dass es in der Kombination Hypertonie, Patienten mit Vorerkrankung und Antikoagulation eine Reihe von Risikofaktoren gab. Das muss gar nicht alleine die Substanz gewesen sein, auch nicht die Metastasierung. Aber in der Kombination Hypertonie plus Antikoagulation kamen dann natürlich schon drei Risikofaktoren zusammen. Also, Erklärungen gab es genug.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Robert, das reicht? Das ist schlüssig. – Okay. Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Dann können Sie noch einmal kurz zusammenfassen, wenn Sie möchten. Wer macht das? – Herr Mehlig.

**Herr Mehlig (Eisai):** Ja, vielen Dank. – Ich möchte es gar nicht zusammenfassen, ich möchte mich einfach nur für die sehr lebhafte und interessierte Diskussion bedanken. Ich bitte um eine dem Zusatznutzen angemessene Entscheidung durch das Gremium im Anschluss. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ganz herzlichen Dank an alle, die da waren. Wir werden das, was wir jetzt gehört haben, natürlich zu werten und zu gewichten haben, und wir werden es in unsere Entscheidung einfließen lassen. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 12.20 Uhr