

# Mündliche Anhörung



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

## **hier: Wirkstoff Lenvatinib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 11. Februar 2019  
von 11:23 Uhr bis 12:08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Herr Dr. Dintsios

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Dr. Hüber

Herr Dr. Lendemans

Herr Mehlig

Herr Dr. Schwenke

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Schneider-Fresenius

Frau Dr. Tangermann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

Herr Fortmann

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Frau Barth

Frau PD Dr. Thönnissen

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

Herr Marquardt

Frau Reibe

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):**

Herr Prof. Dr. Bitzer

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Frau PD Dr. Sinn

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:23 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

*Lenvatinib trägt den Handelsnamen Lenvima und wird von der Eisai GmbH hergestellt.*

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA – Stellungnahmeverfahren im Rahmen des AMNOG § 35a Lenvatinib als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen oder inoperablen HCC ohne vorherige systemische Therapie. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 20.12.2018, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Eisai GmbH, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und Bayer, BMS, Lilly, Ipsen, Medac, MSD, Roche und der vfa Stellung genommen haben. Ein üblicher Hinweis: Wir führen ein Wortprotokoll, deshalb bitte ich Sie, Ihren Namen zu nennen und das Mikrofon zu benutzen, bevor Sie das Wort ergreifen.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für Eisai müssten anwesend sein: Herr Mehlig – er ist anwesend –, Herr Dr. Lendemans, auch anwesend, Frau Dr. Hüber und Herr Dr. Schwenke. – Sie sind anwesend. Für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten müsste Herr Prof. Dr. Bitzer anwesend sein, jawohl, für die DGHO Herr Prof. Dr. Wörmann und Frau PD Dr. Sinn – jawohl. Für Lilly müssten Herr Dr. Schneider-Fresenius und Frau Dr. Tangermann hier sein, jawohl, für Medac Herr Dr. Erdmann, Herr Fortmann, ja, für MSD Frau Barth. Sie ist hier. Frau PD Dr. Thönnissen für MSD fehlt. Für Roche sind Herr Marquardt und Frau Reibe anwesend. Die Herren Rasch und Werner für den vfa sind immer noch da. – Ist noch jemand hier, der nicht aufgerufen wurde? – Das sind die Herren Dambacher und Dr. Eitel von Ipsen. Damit haben wir es statistisch erfasst. Sie sind einverstanden, dass Ihre Daten verwendet werden? – Wunderbar.

Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer einführen? – Herr Mehlig, bitte schön.

**Herr Mehlig (Eisai):** Einen schönen guten Morgen. Vielen Dank, Herr Prof. Hecken, für die Möglichkeit, eine kurze Einleitung geben zu dürfen. Ich möchte vorher meine Kollegin und Kollegen vorstellen: Frau Dr. Katja Hüber ist Market Access Advisor in unserem Team. Herr Dr. Dirk Lendemans ist Manager Medical Affairs in der Onkologie von Eisai. Herr Dr. Carsten Schwenke berät uns zu methodischen Fragestellungen der Nutzenbewertungsverfahren. Mein Name ist Hilmar Mehlig. Ich bin Market Access Manager bei Eisai.

Heute geht es um das Anwendungsgebiet für Lenvatinib als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben. Gestatten Sie mir, kurz einige wenige Aspekte des Krankheitsbildes zu erwähnen.

Leberkrebs steht weltweit an fünfter Stelle der häufigsten Krebsarten und an zweiter Stelle der krebsassoziierten Todesfälle, wobei das HCC mit einem Anteil von etwas zwei Dritteln die häufigste Form primärer Leberkarzinome darstellt. In bis zu 90 % der Fälle ist die häufigste Ursache für die Entstehung eines HCC eine Leberzirrhose. Alkoholkonsum, eine Hepatitis-Infektion sowie die zusammenhängenden Faktoren Fettleibigkeit, Diabetes und die nichtalkoholische Fettlebererkrankung begünstigen das Auftreten einer Leberzirrhose.

Die Behandlung eines HCC orientiert sich am Erkrankungsstadium, Alter und Gesundheitszustand der Patienten und berücksichtigt operative und medikamentöse Therapien. Für Patienten im Anwendungsgebiet von Lenvatinib ist die systemische Therapie angezeigt und wird von Leitlinien empfohlen. In Deutschland sind nur Lenvatinib und Sorafenib als systemische Erstlinientherapien zugelassen. Lenvatinib ist die erste Therapie, die seit der Zulassung von Sorafenib im Jahr 2007, also nach über einem Jahrzehnt, zur systemischen Erstlinienbehandlung neu zur Verfügung steht.

Basis der Zulassung war eine pivotale Phase-3-Studie, die sogenannte Studie 304, in der diese beiden Medikamente direkt vergleichend an 954 Patienten untersucht wurden. Die Studie ist ebenfalls Grundlage des Nachweises des Zusatznutzens von Lenvatinib.

Sorafenib erfüllt als wirksames und etabliertes Medikament alle Kriterien einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Anwendungsgebiet von Sorafenib schließt Patienten unabhängig vom Child-Pugh-Status ein. Sorafenib kommt im Versorgungsalltag bei all jenen Patienten zum Einsatz, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Das ist in der Literatur belegt. Solange eine systemische tumorgerichtete Behandlung für einen Patienten infrage kommt, ist demnach Sorafenib als Vergleichstherapie zweckmäßig.

In der Studie 304 wurde eine Nichtunterlegenheit gegenüber Sorafenib beim Gesamtüberleben belegt. Nach Adjustierung für Imbalancen bei prognostischen Faktoren – zu nennen ist hier insbesondere das Alpha-Fetoprotein, das AFP – zeigten Analysen eine signifikante Überlegenheit im Overall Survival für Lenvatinib gegenüber Sorafenib. Für das progressionsfreie Überleben wurde eine klinisch und statistisch relevante Verlängerung gegenüber Sorafenib nachgewiesen.

Auf Basis der unabhängigen radiologischen Bewertung nach mRECIST-Kriterien war das mediale PFS im Lenvatinibarm mit 7,3 Monaten mehr als doppelt so lang wie im Sorafenibarm mit 3,6 Monaten. Verschiedene Sensitivitätsanalysen untermauern die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse dieser Hauptanalyse.

Die auf gleicher Basis vorgenommene Analyse zur Objective Response Rate zeigt konkret, dass unter der Behandlung mit Lenvatinib mehr als jeder dritte Patient von der Therapie profitiert, verglichen mit weniger als jedem achten Patienten unter der Behandlung mit Sorafenib. Ohne Frage sind die adjustierten Analysen zum Gesamtüberleben und die Ergebnisse zum PFS für Patienten relevant und in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.

Für Lenvatinib wurden mithilfe der Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18 signifikante Verbesserungen bei morbiditätsbezogenen Endpunkten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Sorafenib nachgewiesen. Zu nennen sind hier die Symptome Diarrhö und Schmerz sowie zur Lebensqualität die Domänen Rollenfunktion, Körperbild und Ernährung. Verbesserungen des Wohlbefindens und in der Lebensqualität gegenüber einer ZVT zu erzielen, ist in dieser palliativen Behandlungssituation zweifellos patientenrelevant.

Aus Sicht von Eisai sind die Ergebnisse aus morbiditätsbezogenen Endpunkten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität selbst für sich alleinstehend geeignet, einen Zusatznutzen für Lenvatinib im Anwendungsgebiet gegenüber der ZVT Sorafenib zu belegen. Im Nutzendossier zu Lenvatinib sind die Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit ausführlich dargestellt. In Time-to-Event-Analysen wurden die Hauptkategorien „jegliches unerwünschtes Ereignis“, „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, „unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad  $\geq 3$ “ und die unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten betrachtet. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen Lenvatinib und Sorafenib. Unserer Stellungnahme haben wir weitere post hoc-Analysen zu unerwünschten Ereignissen beigefügt. Es ist festzuhalten, dass sich die Sicherheits- und

Verträglichkeitsprofile von Lenvatinib und Sorafenib qualitativ unterscheiden, insgesamt aber vergleichbar sind. Die der Stellungnahme beigefügten weiteren Analysen zu spezifischen unerwünschten Ereignissen bestätigen dies aus unserer Sicht.

Bevor ich abschließend zusammenfasse, sei mir noch eine Anmerkung erlaubt. Wir bitten den Gemeinsamen Bundesausschuss – anders als vom IQWiG vorgenommen –, die den Zulassungs- und den Dosierungsempfehlungen der Fachinformation entsprechende gewichtsadaptierte Dosierung auch der Patienten unter 60 Kilogramm Körpergewicht bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten für Lenvima® bei der Beschlussfassung zu berücksichtigen.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass für die im fortgeschrittenen Stadium praktisch immer unheilbare Tumorerkrankung des HCC auch aufgrund der geringen Zahl an Behandlungsoptionen ein dringender Therapiebedarf besteht. Mit Lenvatinib steht nun nach über zehn Jahren eine wichtige neue Alternative zur Verfügung. Für Lenvatinib wurden patientenrelevante Verbesserungen in der symptombezogenen Morbidität und für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nachgewiesen, die für sich allein bereits einen Zusatznutzen begründen. In Verbindung mit den Vorteilen beim PFS und der Mortalität bei einem insgesamt vergleichbaren, vorhersehbaren und beherrschbaren Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil ergibt sich in der Zusammenschau für Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Nochmals vielen Dank für die Möglichkeit dieser Einführung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Mehlig. – Ich hole noch nach, dass Herr Dintsios für Bayer Vital auch anwesend ist. Sie habe ich eben, glaube ich, nicht aufgerufen.

(Zuruf von Herrn Dr. Dintsios)

Wer hier ist, soll auch ins Protokoll. – Die erste Frage geht an Herrn Prof. Bitzer, Frau Sinn und Herrn Wörmann. Das Nebenwirkungsprofil von Lenvatinib versus Sorafenib wurde vom pharmazeutischen Unternehmer als sehr positiv dargestellt. Wie sehen Sie die Nebenwirkungsprofile, und wie sehen Sie dies in Relation zu den Vorteilen bei Symptomatik und Lebensqualität, die wir gesehen haben? Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Wörmann und danach Herr Bitzer.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben wie in der Stellungnahme deutlich gemacht insgesamt eine etwas differenzierte Sicht auf dieses Präparat. Die Studie war eine Nichtunterlegenheitsstudie. Jetzt kommt heraus, dass möglicherweise Lenvatinib sogar etwas überlegen ist. Zunächst gehen wir von Nichtunterlegenheit aus. Ganz kritischer Punkt bei Lenvatinib sind in der Tat die Nebenwirkungen. Wir haben das hier bereits zweimal diskutiert. Wir haben das zum ersten Mal beim medullären Schilddrüsenkarzinom diskutiert. Damals war die Dosis 24 mg als Einstiegsdosis. Dann haben wir es bei Kisplyx, also beim Nierenzellkarzinom, diskutiert. Da waren die Nebenwirkungen bei 18 mg. Insgesamt ist diese Gruppe von Medikamenten durchaus nebenwirkungsbelastet. Wir müssen allerdings kritisch sagen, dass Sorafenib – das ist jetzt politisch ungeschickt – auch ein Teufelszeug ist.

Es gibt durchaus erhebliche Nebenwirkungen bei Patienten unter Sorafenib, die das nicht tolerieren, die nach kurzer Zeit sagen, das ist nicht aushaltbar. Eine sehr kritische Nebenwirkung ist die palmarplantare Dysästhesie, bei der die Patienten so aussehen, als hätten sie einen heißen Topf ohne Handschuhe angefasst. Das heißt, dass wir grundsätzlich extrem dafür dankbar sind, dass es eine Alternative zu Sorafenib gibt, ohne dass wir uns aus dem Fenster gelehnt und gesagt hätten, das eine ist viel besser als das andere. Es fällt auf, dass in der jetzt gewählten Dosierung von Lenvatinib die Remissionsraten deutlich höher sind, als wir sie beim HCC kennen. Das wirkt sich auch auf das progressionsfreie Überleben aus. Das ist ein leichter Vorteil in der Gesamtüberlebenszeit.

Unsere Schlussfolgerung ist: Es ist etwas besser, aber es ist sehr hilfreich, eine mindestens ebenso wirksame Alternative bei Patienten zu haben, die sehr schnell unfreundlich auf Sorafenib reagieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Bitzer.

**Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS):** Ich kann mich dieser Ausführung anschließen. Wir haben eine identische Einschätzung. Was die Hauptnebenwirkungen unter Tyrosinkinase-Inhibitoren, vor allem Sorafenib beim hepatozellulärem Karzinom angeht, stehen die Hand-Fuß-Hautveränderungen, Diarrhö und vielleicht noch die Fatigue als wichtigste drei Nebenwirkungen im Vordergrund. In dem vorgelegten Dossier gab es bezüglich Diarrhö – das kennen wir aus dem klinischen Alltag – in der von Herrn Wörmann beschriebenen Dosierung doch eine deutliche Verminderung im Vergleich zu Sorafenib. Das war auch in den eingereichten Unterlagen deutlich sichtbar, allerdings nicht bei einer kleinen Subgruppe, bei den Patienten, die älter waren. Aber insgesamt war der Effekt so, dass wir an dem Punkt einen Vorteil bei dem Präparat sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Bitzer. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Wie beurteilen Sie die vermehrt auftretende hepatische Enzephalopathie?

**Herr Dr. Lendemans (Eisai):** Es gab unter Lenvatinib insgesamt 40 Fälle von hepatischer Enzephalopathie versus 13 im Sorafenib-Arm. 13 Fälle standen im Zusammenhang mit einer Progression, sechs weitere im zeitlich engen Zusammenhang dazu. Man hat sich die Patienten mit hepatischer Enzephalopathie noch einmal genauer angeschaut und dabei festgestellt, dass zu Beginn ein höherer Anteil von Patienten mit Child-Pugh-Score von größer 6, mit Leberzirrhose, mit höherer Tumorlast und einem höheren Ammoniumspiegel zur Baseline in die Studie hineingingen. All diese Faktoren könnten das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie begünstigt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Beantwortet das Ihre Frage, Frau Wenzel-Seifert? – Ja. Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte auf zwei Punkte aus Ihrem Eingangsstatement eingehen, einmal auf das Gesamtüberleben und zum anderen auf die UE, über die wir gerade gesprochen haben. Sie haben zum Gesamtüberleben die Analyse adjustiert für den AFP-Wert herausgestellt. Dabei muss man auf mehrere Dinge achten. Das eine ist, dass es post hoc durchgeführt wurde. Sie haben gerade bei den UE herausgestellt, dass Sie das post hoc nachgeliefert haben. Aber auch diese Analyse ist eine post hoc-Analyse. Insgesamt haben Sie circa 20 adjustierte Analysen für das Gesamtüberleben gemacht, die im Studienbericht zu sehen sind. Diese ist eine davon. Andere prognostische Faktoren wie die Ätiologie etc. sind zwischen den Gruppen auch ungleich verteilt. Aber da zeigt sich kein Unterschied.

Die Frage ist: Wenn Sie herausstellen, dass AFP ein relevanter Marker ist, hätte man dann nicht eher so vorgehen müssen, dass man es in der Studie als Stratifizierungsfaktor hätte wählen müssen, um solche Dinge zu vermeiden?

Zu den UE-Endpunkten haben Sie gesagt, dass Sie bei den übergeordneten UE-Punkten insgesamt keine Unterschiede sehen. Das ist bezogen auf die statistische Signifikanz sicherlich richtig. Wenn man sich bei den SUE den Effekt ansieht, muss man das etwas differenzierter betrachten, vor allem vor dem Hintergrund der im Dossier noch nicht vorliegenden spezifischen UE-Endpunkte, bei denen man sehen kann, dass es durchaus numerisch zum Nachteil von Lenvatinib ist. Die untere Grenze ist konfidenzweise bei 0,99, also knapp an der Signifikanzgrenze vorbei. Vor dem Hintergrund ist es umso wichtiger, die spezifischen UE zu betrachten, weil es sein kann, dass solche Effekte durch Grundrauschen etc. verdeckt werden.

Sie haben in Ihrer Stellungnahme beschrieben, dass Sie nicht nachvollziehen können, dass wir die spezifischen UE betrachten wollen. Aus meiner Sicht ist das ein relativ übliches Vorgehen, das wir schon seit geraumer Zeit so machen und das bereits in mehreren Fällen dazu geführt hat, dass kein Zusatznutzen abgeleitet werden konnte. In dieser Situation ist es umso wichtiger, dass man sie hat. Deshalb ist es gut, dass Sie sie nachgereicht haben.

Dazu möchte ich noch etwas anmerken: Sie hatten die Analysen zu SOC und PT nachgereicht. In der Dossierbewertung hatten wir noch geschrieben, dass uns auch an Analysen zu SMQ und CMQ gelegen wäre, die notwendig wären, weil sie gewisse Konzepte viel sensitiver abbilden können. Diese haben Sie nicht nachgereicht. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer beginnt, Herr Schwenke oder Herr Mehlig? – Herr Mehlig, bitte.

**Herr Mehlig (Eisai):** Ich beginne einmal mit den etwas einfacheren Dingen zu den Fragen von Herrn Dr. Vervölgyi. Wenn es dann schwieriger wird, gebe ich nach links weiter. – Sie haben Recht, dass die adjustierten Analysen post hoc durchgeführt wurden. Da es um Imbalancen geht, konnten wir sie nur post hoc durchführen. Sie haben korrekterweise darauf hingewiesen, dass bei den univariaten Analysen nur die Analyse zum AFP signifikant war. Das ist korrekt. Aber Sie sollten vielleicht auch berücksichtigen, dass sämtliche anderen Analysen tendenziell Lenvatinib bevorteilt haben.

Zu der Frage, warum AFP kein Stratifizierungsfaktor war: Wie Sie wissen, hatten wir vier Stratifizierungsfaktoren, die für diese Indikation relevant und Standard sind und berücksichtigt werden müssen. Ich habe gelernt, dass zu viele Stratifizierungsfaktoren die Robustheit der Randomisierung infrage stellen, sodass wir mit vier Stratifizierungsfaktoren an einem Punkt waren, wo das vernünftig war. Das AFP hatte zu der Zeit, als wir die Studie aufgesetzt haben, noch nicht diesen Stellenwert als prognostischer Faktor, sodass wir uns für die vier Stratifizierungsfaktoren entschieden haben, die in der Studie berücksichtigt wurden. – Wenn ich darf, würde ich an Herrn Dr. Schwenke weitergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke und danach Herr Wörmann, ob er das mit den vier Stratifizierungsfaktoren auch gelernt hat. – Herr Wörmann, beginnen Sie. Sie haben sich gerade gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Zuerst einmal bedanke ich mich bei Herrn Dr. Vervölgyi für die sehr fundierten Aussagen, die über reine Behauptungen aus Ihrem Institut hinausgehen. – AFP ist ein wichtiger Punkt. Wir haben in den letzten Jahren gelernt und vorhin zitiert, dass es eine Ramucirumab-Studie beim Leberzellkarzinom gab, die beim HCC negativ ausgefallen ist. Dann hat sich herausgestellt, dass AFP der kritische Marker war. Wenn man nur die Patienten mit hohem AFP genommen hätte, gab es einen signifikanten Unterschied. Das hat dazu geführt, dass vor Kurzem die zweite Studie publiziert wurde, in die nur hohe AFP-Patienten hineinkamen. Das heißt, da ist eine Lernkurve in den letzten Jahren drin gewesen. Es geht nicht um die vier Marker, es geht um die Priorisierung der Relevanz von Markern. Es gibt eine Grenze, die man annehmen muss. AFP ist, glaube ich, jetzt erst sehr deutlich geworden. Das geht noch einmal auf die Frage von Frau Wenzel-Seifert zurück. Es gab mehr ungünstige Patienten im Lenvatinib-Arm. Auch das könnte ein Faktor für die Enzephalopathien gewesen sein.

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

**Herr Dr. Schwenke (Eisai):** Um das weiterzuführen: Zum einen ist es so, dass gerade die multivariaten Analysen im Analyseplan prospektiv geplant waren. Es war nur noch nicht festgelegt, welche Faktoren hineingehen. Üblicherweise ist es bei den multivariaten Verfahren so: Man weiß vorher nicht,

welche Faktoren nicht balanciert sind. Das heißt, man muss in die Daten schauen, um zu sehen, wo es Imbalancen gibt und dann dafür adjustieren und schauen, wie robust die Ergebnisse dann sind. Man sieht in diesem Fall sehr deutlich – Herr Wörmann hat es mit dem AFP angesprochen. Weil die Wichtigkeit dieses Faktors in den Jahren zugenommen hat und er erst mit der Publikation im Jahr 2017 diese Bedeutung hat, konnte es nur im Nachhinein analysiert werden. Wir sehen hier diese große Imbalance, sodass man, wenn man dafür adjustiert, den signifikanten Vorteil sieht. Andere Faktoren wie zum Beispiel die Folgetherapien, die auch einen gewissen Einfluss haben, wo wir eine Imbalance haben, führen eben auch dazu, dass das Ergebnis für das Gesamtüberleben zu Ungunsten von Lenvatinib verzerrt ist.

Zum anderen noch einmal zur Nichtunterlegenheit, die Herr Wörmann angesprochen hat: Die Studie war in der Tat als Nichtunterlegenheitsstudie aufgesetzt, mit der Option dann auf Überlegenheit zu testen, wenn die Nichtunterlegenheit gezeigt ist, sodass man hier den Anspruch hatte, die Überlegenheit zu zeigen und durch die Adjustierung die Überlegenheit auch gezeigt hat.

Den Punkt mit den Stratifizierungsfaktoren hat Herr Mehlig, glaube ich, extensiv erklärt. Wenn man vier Faktoren hat, hat man 16 verschiedene Randomisierungslisten. Dann hört es auf. Mehr geht einfach nicht.

Zu den unerwünschten Ereignissen: Hier ist es so, dass wir in den Hauptkategorien keine signifikanten Unterschiede sehen. Wir sehen numerisch bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und bei den unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen, einen numerischen Nachteil, der aber gerade nicht signifikant ist, obwohl es eine große Studie ist. Auf der anderen Seite sieht man bei jeglichen UE und bei den UE mit Grad größer/gleich drei numerisch einen Vorteil. Das heißt, das Hazard Ratio ist auf der anderen Seite. Das heißt, es ist wirklich ausbalanciert. Man sieht hier ein qualitativ sehr unterschiedliches Sicherheitsprofil. Das haben wir im Modul 4 und in der Stellungnahme sehr deutlich geschrieben. Man muss dann die unerwünschten Ereignisse irgendwie saldieren. Unserer Ansicht nach ist die sinnvollste Variante, dass man sich die Hauptkategorien anschaut. Wenn man sich die Hauptkategorien anschaut, sieht man eben keinen signifikanten Unterschied. Wenn man dagegen sieht, dass wir in der Diarrhö, bei der Appetitlosigkeit signifikante Vorteile sehen, dass wir auch bei der Lebensqualität signifikante Vorteile sehen, kommen wir zu dem Schluss, dass insgesamt ein Vorteil herauskommt, wenn man alles saldiert.

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

**Frau Dr. Müller:** Das AFP wurde schon ausführlich diskutiert. Ich bin ein wenig überrascht. Als prognostischer Faktor ist es, denke ich, schon länger bekannt. Der prädiktive Part ist erst in der letzten Zeit wichtig geworden. Es ist doch etwas überraschend, dass es nicht einbezogen wurde. Aber es ist jetzt so.

Ich habe eine Frage an die Kliniker zu den Nebenwirkungen. Herr Prof. Wörmann hat sich schon dazu geäußert, dass beide Substanzen relativ toxisch sind. Man sieht in den Gesamtraten insgesamt keine signifikanten Unterschiede, aber deutliche Unterschiede im Profil. Gerade da liegt wohl auch der Stellenwert, dass man die Möglichkeit hat, bei Nebenwirkungen die jeweils andere Substanz auszuwählen.

Ich möchte noch einmal zum Hand-Fuß-Syndrom zurück. Es ist bekannt, dass es unter Sorafenib gravierend ist. Aber noch einmal zurück zu den Enzephalopathien und der Frage, wie das in Deutschland ist. Es wurde kurz angesprochen, dass es sowohl von der schlechteren Leberfunktion abhängt, auch von dem Ammoniak. Man hat korrespondierend dazu in den westlichen Regionen in der Effektivmodifikation einen geringeren Nutzen bei den kognitiven Funktionen, bei der Lebensqualität gefun-



den. Jetzt ist meine Frage: Wie ist die Situation in Deutschland? Ich nehme an, dass sich hier eiweißreicher ernährt wird als in den pazifischen Staaten. Die Genese – dafür hatten Sie auch stratifiziert – ist tendenziell eine andere, mehr eine alkoholische Genese. Gibt es bei den Klinikern Erfahrungen bei unserer Population in Deutschland mit der Genese und der Ernährung mit dem Problem, welche Rolle diese Enzephalopathie oder die kognitiven Einschränkungen spielen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Prof. Bitzer, Deutschland versus Pazifik.

**Herr Prof. Bitzer (DGVS):** Das ist schwierig. Das kann man so nicht beantworten. Es gibt sicher große Unterschiede in der Ernährung, die Sie eben herausgestellt haben. Es gibt auch eine ganze Reihe von unterschiedlichen genetischen Voraussetzungen. Dass generell die Enzephalopathie in unseren Breitengraden ein wesentlich größeres Problem darstellt, würde ich nicht so sehen. Die Enzephalopathie geht auch in die Klassifikation ein, die dann für die Behandlung wichtig ist. Über Child A und Child B haben wir noch nicht gesprochen. Aber bei der Child-Klassifikation spielt die Enzephalopathie eine wichtige Rolle. Die Studie war für Child-A-Patienten angelegt. So wurden sie eingeteilt. Das ist auch die sinnvolle Einteilung für die Klinik im Alltag.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das ist jetzt etwas unwissenschaftlich, weil wir es nicht verglichen haben. Aber ich glaube schon, dass es im klinischen Bereich eine hohe Sensibilität für das Thema Enzephalopathie in Deutschland gibt, wo Patienten sehr frühzeitig darauf gecheckt werden, ob es Hinweise gibt, damit im Zweifelsfall reagiert wird, weil das in hohem Maße die Pflegebedürftigkeit beeinflusst.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Nell, bitte, und danach Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Nell:** Es wurde wiederholt gesagt, es ist eine Nichtunterlegenheitsstudie. In der Studie sind zwei Drittel der Patienten, die aus dem asiatisch-pazifischen Raum stammen. Wenn man in den EPAR schaut und sich nur die westlichen Patienten ansieht, ist zumindest die Nichtunterlegenheit, wenn ich die oberen Konfidenzintervalle sehe, fraglich. Das wäre meine erste Frage.

Zu den Nebenwirkungen – auch aus dem EPAR: Wenn ich die Todesfälle durch unerwünschte Ereignisse sehe, treten die bei westlichen Patienten unter Verum unter Lenvatinib doppelt so oft auf wie unter Sorafenib. Könnten Sie mir dazu etwas sagen?

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

**Herr Mehlig (Eisai):** Vielen Dank für den Hinweis auf den EPAR. Sie weisen darauf hin, dass bei der Auswertung der westlichen Regionen Sie den Punktschätzer auf der anderen Seite bei OS sehen. Was im EPAR aber auch steht und das ist dann auch diskutiert worden, ist, dass es aufgrund der Imbalancen, zum einen beim AFP erneut und zum anderen durch die Postprogressionstherapien, deutliche Unterschiede in den Behandlungsarmen gab und es deshalb plausibel ist, dass die Werte für die westlichen Regionen denen entsprechen, die man in der Hauptanalyse gesehen hat. – Ich gebe jetzt weiter.

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

**Herr Dr. Schwenke (Eisai):** Sie haben den Hinweis gegeben, dass die Nichtunterlegenheit dann nicht vorläge. Das liegt unter anderem daran, dass die westliche Population eine eingeschränkte Stichprobengröße hat. Das heißt, die Studie wird auf die Gesamtpopulation gepowert. Da wird geschaut, dass das obere Konfidenzlimit unterhalb dieser Grenze liegt, die man als nichtunterlegen ansieht. Dass man mit weniger Patienten diese Grenze nicht mehr erreicht, ist irgendwie logisch. Letztendlich geht es, glaube ich, hauptsächlich darum, ob wir da irgendwelche signifikanten Interaktionen

sehen. Die haben wir in den Subgruppenanalysen für die Region nicht gesehen. Für das Gesamtüberleben insgesamt gehen wir daher davon aus, dass das Gesamtüberleben für die gesamte Studienpopulation ableitbar ist, wie wir es im Modul 4 und in der Stellungnahme dargestellt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Vervölgyi, danach Herr Lenzen.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte noch einmal zurück auf den AFP, den wir eben zu Ende diskutiert haben. Ich habe aber noch eine Bemerkung dazu. Sie haben vollkommen Recht, dass man mit der Anzahl der Stratifizierungsfaktoren sparsam sein sollte. Trotzdem muss man sagen, dass es zur guten Praxis gehört, mit der Interpretation solcher Ergebnisse von post hoc adjustierten Analysen auch sehr vorsichtig zu sein. – Das wollte ich noch dazu sagen.

Der andere Punkt bezieht sich auf die spezifischen unerwünschten Ereignisse. Herr Schwenke, Sie sagten eben, dass man in einer solchen Situation schwere UE tendenziell zum Vorteil, SUE tendenziell zum Nachteil, dass man am besten die Gesamtraten zur Saldierung heranziehen kann. Man kann in der Situation, glaube ich, noch ganz anders argumentieren, nämlich ob man nicht viel informierter saldieren kann, indem man sich die spezifischen UE anschaut, indem man weiß, welche zugrunde liegenden Ereignisse es gibt und was auf der einen Seite und was auf der anderen Seite ist. Wäre das nicht eine andere oder bessere Herangehensweise?

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

**Herr Dr. Schwenke (Eisai):** Zum AFP: In der Tat, wenn man Sensitivitätsanalysen und weiterführende adjustierte Analysen macht, muss man sie vorsichtig interpretieren. Das sehe ich genauso. Das sehen wir genauso. Deshalb haben wir das auch vorsichtig interpretiert. Deshalb sehen wir im Gesamtüberleben insgesamt einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Da wir sehen, wenn man diese Adjustierung macht, dass wir einen signifikanten Vorteil haben. Der Punktschätzer auf der richtigen Seite, deutlich weg von der eins ist, sehen wir insgesamt – wenn man die ITT-Analyse anschaut – diesen numerischen Vorteil, der signifikant ist, wenn man adjustiert, das heißt, für die Imbalancen aufkommt, die schlichtweg da sind, für einen Faktor, von dem wir jetzt wissen, dass er sehr deutlich prognostisch und einer der wichtigsten, wenn nicht der wichtigste Parameter für die Prognose von Patienten ist.

Deshalb die vorsichtige Interpretation und der nicht quantifizierbare Zusatznutzen, den wir für das OS für das Gesamtüberleben sehen. Bei den unerwünschten Ereignissen ist es so, dass wir die Hauptkategorien als das sehen, was man sich anschauen sollte. Da sehen wir keine signifikanten Unterschiede. Wir sehen gerade hier, wo die Sicherheitsprofile so deutlich unterschiedlich sind, dass man sich die Gesamtkategorien anschauen und eben nicht spezifisch in die kleinen Einzel-UE auf PT- und SOC-Ebene gehen muss.

Dazu vielleicht noch: Sie haben vorhin erwähnt, dass wir keine Analysen für die CMQ und SMQ nachgeliefert haben. In der Tat ist es so, dass, wenn man sich die Liste von CMQ und SMQ im CSR, also im Studienreport, anschaut, die meisten davon Einzel-preferred-terms sind. Die Analysen haben Sie. Das einzige, was nicht dabei ist, ist die Hepatotoxizität. Hier ist es so, dass wir Inzidenzraten von 26 % gegen 23 % haben. Das heißt, man kann hier nicht davon ausgehen, dass es relevante Unterschiede gibt, einbezogen, dass Lenvatinib eineinhalbfach länger gegeben wurde und das Risiko eines solchen unerwünschten Ereignisses viel höher ist. Deshalb haben wir diese Analyse nicht noch dazu gepackt.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Den letzten Punkt habe ich nicht nachvollziehen können. Wenn Sie sagen, da kann nichts sein, macht es nichts aus, das zu zeigen. In der Überlebensanalyse kann sich trotzdem bei gleichen Inzidenzraten ein Unterschied zeigen. Ganz nachvollziehen kann ich das nicht.

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

**Herr Mehlig (Eisai):** Worauf sich Herr Dr. Schwenke bezogen hat, war die Analyse, die zum einen im CSR dargestellt wird, die zum anderen auch im EPAR nachzuvollziehen ist. Das ist anders als die Time-to-Event-Analysen, diese Behandlungszeitinzidenzanalyse oder Inzidenzdichtenanalyse, wo nach Behandlungsjahren gerechnet und dann auf die Inzidenz geschaut wird. Dort sehen wir keine Unterschiede und haben deshalb auf die weitere Nachlieferung verzichtet. Ich denke aber, dass wir Ihren Wunsch nach weiteren Datenlieferungen sehr umfassend erfüllt haben. Ich freue mich, dass Sie die offensichtlich auch gut studiert haben und dazu jetzt diskutiert wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Trotz dieser Freude Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Noch eine kurze Anmerkung dazu: Die Betrachtung von Inzidenzdichteverhältnissen ist in den geringsten Fällen valide. Deshalb ist es sicherlich sinnvoll, in einer solchen Situation auch die bessere Analyse, nämlich die Überlebensanalyse mit Hazard Ratio zu betrachten. – Das noch dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Lenzen, danach Frau Wenzel-Seifert.

**Herr Dr. Lenzen:** Ich habe eine Frage an die Kliniker. Es wurde schon verschiedentlich zu Baselineunterschieden, jetzt zu prognostischen Faktoren Stellung genommen. In der Studie ist nur ein Drittel der Patienten westlicher Herkunft, 29 % Weiße. Die asiatischen Patienten unterscheiden sich in einer ganzen Reihe von prognostischen Faktoren. Die sind zum Beispiel in der Studie vier Jahre jünger. Sie haben weniger häufig ein gut differenziertes HCC. Sie haben häufiger Zirrhose. Sie haben eine Hepatitis B als Genese doppelt so häufig wie der Europäer, während bei den Europäern häufiger eher eine Hepatitis C und Alkoholmissbrauch vorkommen. Wie beurteilen Sie inhaltlich die Übertragbarkeit dieser doch sehr unterschiedlichen Populationen? Schränkt das für Sie möglicherweise die Aussagekraft der Vorteile bei der Morbidität und Lebensqualität ein?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir halten die Unterschiede grundsätzlich für relevant. Wir müssen allerdings sagen, dass alle Studien, die mir bekannt sind, in ähnlichen Kollektiven gelaufen sind. Wenn diese Studien zum HCC weltweit aufgelegt werden, haben wir glücklicherweise immer eine Minorität in unserem Bereich. Insofern, ja, das ist ein kritischer Punkt. Wenn Sie es ganz auf die Spitze treiben, dann müssten wir in Europa eine Studie mit 1 000 Patienten machen. Das ist in einer vernünftigen Zeit schwer machbar. Deshalb ist diese Balance wichtig. Deshalb ist auch richtig, dass die Stratifikation nach Ethnie als kritischer Punkt in der Studie ist. Besser kann ich es nicht beantworten.

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

**Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS):** Ich denke auch, dass man zum jetzigen Zeitpunkt nicht viel mehr Argumente in diese Richtung liefern kann. Wir sehen das bei einer ganzen Reihe von anderen Studien genauso. Wir haben vorhin schon über die Subgruppen gesprochen. Ich denke, weitere Studien müssten in einer deutlich größeren Ordnung stattfinden. Sie haben eben 1 000 genannt. Bei unserem Patientenkollektiv weiß ich nicht, ob das tatsächlich so hoch ist. Auf jeden Fall haben wir im Augenblick keine anderen Daten zur Verfügung. Wir haben uns bei anderen Therapien ebenfalls auf solche Studien verlassen und würden das momentan aufgrund der Datenlage auch so sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Bitzer. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe noch eine Frage zur ZVT. Von Ihnen wurde kritisiert, dass für die Gruppe Child B Sorafenib von uns nicht in die ZVT übernommen wurde. Wir haben uns vor allen Dingen an der Evidenz und der Leitlinie orientiert, in der ausdrücklich steht, dass für Child B Sorafenib als ZVT aufgrund der fehlenden Evidenz hinsichtlich eines OS-Vorteils nicht in Frage kommt. Sie haben jetzt angefügt, es gebe neue Evidenz. Könnten Sie das einmal kurz erläutern?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer macht das? – Frau Hüber.

**Frau Dr. Hüber (Eisai):** Wie Sie sagten, haben wir schon in der Stellungnahme und im Dossier geschrieben, dass für uns Sorafenib in allen Fällen die ZVT ist. Für uns ist die Frage nicht der Child-Pugh-Status, sondern ob der Patient für eine systemische Therapie geeignet ist. Ist er für eine systemische Therapie geeignet, bekommt er Sorafenib oder Lenvatinib in der ersten Linie. Ist er nicht für eine systemische Therapie geeignet, ist Best Supportive Care angesagt. In dem Sinne ist für uns immer Sorafenib die ZVT.

In den Leitlinien ist Sorafenib nicht für Child-Pugh-B-Patienten empfohlen. Tatsache ist aber, dass Child-Pugh-B-Patienten auch in der Versorgungsrealität Sorafenib bekommen. Es gibt zwei große Beobachtungsstudien. Das eine ist die Gideon-Studie an über 3 000 Patienten, die in über 30 Ländern durchgeführt wurde. Das andere ist die Inside-Studie an fast 800 Patienten, die in Deutschland und Österreich durchgeführt wurde. Hier hat man gesehen, dass etwa 24 % bis 28 % der Patienten, die Sorafenib bekamen, einen Child-Pugh-B-Status hatten.

**Frau Bickel:** Könnten die Kliniker vielleicht etwas dazu sagen, wie sie das bei Child-Pugh B einschätzen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Prof. Wörmann und Herr Prof. Bitzer. Herr Bitzer, Sie beginnen.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt war Herr Bitzer zuerst an der Reihe. Wir wechseln immer ab.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Er wollte nicht zuerst sprechen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Doch, jetzt wollte er.

**Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS):** Im klinischen Alltag ist es so, dass es eine ganze Reihe von Patienten gibt, die formal Child-Pugh-B-Patienten, aber in gutem Allgemeinzustand sind und einen hohen Therapiewunsch aufweisen. Wie es in den Studien, die eben zitiert wurden, dokumentiert ist, werden solche Patienten behandelt und können auch von der Therapie profitieren. Was es im Augenblick für Lenvatinib schwieriger macht, ist, dass wir keine Daten haben, wie es bei Child-B-Patienten von der Verträglichkeit her aussieht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das haben wir in der Stellungnahme geschrieben. Für die Patienten in gutem Allgemeinzustand wäre es Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes. Es ist nicht allein Best Supportive Care. Da könnte zum Beispiel auch Sorafenib mit drin sein. Deshalb kommen die relativ hohen Zahlen heraus. Dazu gibt es eine Nachbeobachtungsstudie, eine Registerstudie, von Patienten, die im westlichen Bereich, in unserem Bereich, in relativ gutem Zustand sind, die das wissen, und denen wir nach unserer Meinung das Präparat nicht vorenthalten dürfen. Trotzdem glauben wir nicht, dass Sorafenib als Standard definiert werden kann, weil die Therapie nach

Maßgabe des behandelnden Arztes ein weiches Kriterium ist. Es hängt viel davon ab, wie der Arzt das einschätzt, ob es zum Beispiel Hinweise auf Enzephalopathie oder etwas anderes gibt. Da es keine große Studie gibt, die das vergleicht, finden wir es schwierig, das als Standard zu definieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Weitere Fragen sehe ich nicht. Dann würde ich Ihnen die Möglichkeit geben, noch einmal zusammenzufassen. Herr Mehlig, bitte.

**Herr Mehlig (Eisai):** Vielen Dank. – Ich würde das sehr kurzhalten wollen. Ich bedanke mich für die sehr interessante und sehr interessierte Diskussion und hoffe, dass wir Ihnen, wenn nicht alle Fragen, so doch die meisten beantworten konnten. Wir bitten Sie um eine dem Zusatznutzen, den wir für Lenvatinib gezeigt haben, gerecht werdende Entscheidung zum Nutzen der Patienten. Nochmals vielen Dank für die sehr interessierte Anhörung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Danke, dass Sie hier waren und unsere Fragen beantwortet haben. Auch wir fanden das sehr spannend und zielführend – Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 12:08 Uhr