

IQWiG-Berichte – Nr. 694

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

Dossierbewertung

Auftrag: A18-57
Version: 1.0
Stand: 20.12.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Lenvatinib (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

19.09.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-57

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
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Henning Schulze-Bergkamen, Marien-Hospital Wesel, Wesel

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:

- Dajana Parganlija
- Christiane Balg
- Judith Gibbert
- Ulrich Grouven
- Michaela Florina Kerekes
- Ulrike Lampert
- Volker Vervölgyi
- Natalia Wolfram

Schlagwörter: Lenvatinib, Karzinom – Hepatozelluläres, Nutzenbewertung, NCT01761266

Keywords: Lenvatinib, Carcinoma – Hepatocellular, Benefit Assessment, NCT01761266

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis.....	x
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	10
2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose	11
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	11
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	11
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	11
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	20
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	20
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial	22
2.3.2.3 Ergebnisse.....	23
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	30
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	35
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	36
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	41
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	42
2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B	44
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	44
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	44
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	44
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	44
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	45
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	46
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	46
2.6.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 B).....	47

2.6.3	Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 B).....	48
2.6.3.1	Methodik der Informationsbeschaffung	48
2.6.3.2	Studienpool.....	49
2.6.4	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 B)	49
2.6.4.1	Studiendesign und Population	49
2.6.4.2	Verzerrungspotenzial	51
2.6.4.3	Ergebnisse.....	52
2.6.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	52
2.6.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	53
2.6.4.3.3	Studienergebnisse.....	57
2.6.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	57
2.6.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 B).....	59
2.6.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 B)	59
2.6.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 B).....	59
2.6.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 B).....	59
2.6.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	59
2.6.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	60
2.6.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 B).....	61
2.6.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	61
2.6.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	61
2.6.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	61
2.6.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	61
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	62
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2).....	62
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	62
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	62
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	62
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	66

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3).....	66
3.2.1 Behandlungsdauer	67
3.2.2 Verbrauch	67
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	67
3.2.5 Jahrestherapienkosten.....	68
3.2.6 Versorgungsanteile	68
3.3 Konsequenzen für die Bewertung.....	68
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	69
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	69
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	69
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	70
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	71
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	72
5 Literatur	87
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	91
Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven	97
B.1 – Gesamtüberleben	97
B.2 – Morbidität	97
B.3 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität	104
B.4 – Nebenwirkungen	108
Anhang C – Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Endpunkte Diarröh (Symptomskala des EORTC QLQ-C30) und Schmerz (Symptomskala des EORTC QLQ-HCC18)	110
Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	111

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Lenvatinib	3
Tabelle 3: Lenvatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Lenvatinib	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib.....	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib	13
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib	15
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib	16
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib	18
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib	19
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib.....	21
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib	22
Tabelle 14: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib	24
Tabelle 15: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib	31
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunkt ebene: Lenvatinib vs. Sorafenib.....	37
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib.....	41
Tabelle 18: Lenvatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	45
Tabelle 19: Lenvatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	69
Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	70
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	71
Tabelle 22: Häufige UEs (in der SOC oder im PT \geq 10 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib, Studie 304	91
Tabelle 23: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT \geq 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib, Studie 304	93

Tabelle 24: Häufige schwere UEs mit CTCAE Grad ≥ 3 (in der SOC oder im PT $\geq 2\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib, Studie 304	94
Tabelle 25: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC oder im PT $\geq 1\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib, Studie 304	96

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben, RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib.....	97
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	97
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	98
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-C30), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	98
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	99
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	99
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Appetitminderung (EORTC QLQ-C30), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	100
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	100
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Diarrö (EORTC QLQ-C30), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	101
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-HCC18), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	101
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ikterus (EORTC QLQ-HCC18), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	102
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-HCC18), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	102
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Fieber (EORTC QLQ-HCC18), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	103
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt abdominale Schwellung (EORTC QLQ-HCC18), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	103
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	104
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	104
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	105
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	105
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	106

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	106
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-HCC18), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	107
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ernährung (EORTC QLQ-HCC18), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	107
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Sexualleben (EORTC QLQ-HCC18), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	108
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUEs, RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	108
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	109
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UEs mit CTCAE Grad ≥ 3 , RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib	109
Abbildung 27: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Diarröhö (Symptomskala des EORTC QLQ-C30; Modell mit festem Effekt).....	110
Abbildung 28: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Schmerz (Symptomskala des EORTC QLQ-HCC18; Modell mit festem Effekt)	110

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ADO	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
AFP	Alpha-Fetoprotein
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BSC	Best supportive Care
CMQ	Customized MedDRA Query
CRF	elektronischer Erfassungsbogen
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EMA	European Medicines Agency (Europäische Zulassungsagentur)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire
EORTC QLQ-HCC18	European Organization for Research and Treatment of Cancer - HCC-specific Quality of Life Questionnaire
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
ES	Extrahepatic Spread (extrahepatische Ausbreitung)
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	hepatocellular Carcinoma (hepatozelluläres Karzinom)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal important Difference
MPVI	Macroscopic Portal Vein Invasion (makroskopische Invasion der Pfortader)
mRECIST	Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TAE	transarterielle Embolisation
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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 erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 19.09.2018 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.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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 B 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 B) 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).

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

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)▪ Modul 4 B (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
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 Dossiervorlagen 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 Dossiers 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 19.09.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatzellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben.

Der G-BA hat im Anwendungsgebiet von Lenvatinib zwischen 2 Patientenpopulationen unterschieden und für diese jeweils unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Daraus ergeben sich für die Nutzenbewertung von Lenvatinib 2 Fragestellungen, die in der Tabelle 2 dargestellt sind.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Lenvatinib

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatzellulärem Karzinom (HCC), die noch keine systemische Therapie erhalten haben: ▪ mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose	Sorafenib
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatzellulärem Karzinom (HCC), die noch keine systemische Therapie erhalten haben: ▪ mit Child-Pugh B	BSC ^c

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionäre Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo-)Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommt. Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Therapie mit Lenvatinib infrage kommen.
b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
c: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;
TACE: transarterielle Chemoembolisation; TAE: transarterielle Embolisation

Der pU weicht von der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, indem er zwischen den Fragestellungen nicht differenziert und für das gesamte Anwendungsgebiet von Lenvatinib als Vergleichstherapie Sorafenib betrachtet.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose

Beschreibung der eingeschlossenen Studie 304

Für die Nutzenbewertung von Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib zur Behandlung von Erwachsenen mit HCC und Child-Pugh A oder ohne Leberzirrhose wird die Studie REFLECT (E7080-G000-304, Kurzbezeichnung 304) herangezogen.

Die Studie 304 ist eine offene RCT zum Vergleich von Lenvatinib mit Sorafenib. In die Studie wurden Erwachsene mit HCC in dem Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Stadium B oder C eingeschlossen, die zuvor noch keine systemische Therapie für die fortgeschrittene oder nicht operable Erkrankung erhalten haben. Zum Studieneinschluss durfte eine Leberzirrhose vorliegen, ungeachtet deren Ätiologie. Die Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B durften nicht für eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) geeignet sein. Weitere Voraussetzungen für den Studieneinschluss waren eine Klassifikation in Child-Pugh-Stadium A und ein allgemeiner Leistungsstatus nach Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1.

Insgesamt wurden 478 Patientinnen und Patienten in den Lenvatinib-Arm und 476 in den Sorafenib-Arm eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Kriterien Region (Asien-Pazifik / westliche Regionen), ECOG-PS (0 / 1), Körpergewicht (< 60 kg / ≥ 60 kg) sowie abhängig von der Präsenz einer makroskopischen Invasion der Pfortader (MPVI) und / oder extrahepatischer Ausbreitung (ES) (ja / nein).

Die Studie 304 gliedert sich insgesamt in 3 Studienphasen: eine Prä-Randomisierungsphase, eine Randomisierungsphase, die in eine Behandlungs- und eine Beobachtungsphase unterteilt ist, und eine analog gestaltete Extensionsphase.

Die Randomisierungsphase begann zum Zeitpunkt der Randomisierung und endete zum 13. November 2016, nachdem insgesamt 700 Todesfälle über beide Studienarme, entsprechend dem prädefinierten Datenschnitt für den primären Endpunkt Gesamtüberleben, aufgetreten sind. Die Behandlung wurde bis zum Eintreten eines der folgenden Kriterien durchgeführt: objektiv bestätigte Krankheitsprogression, inakzeptable Toxizität, anderweitige Entscheidung der Teilnehmenden, Widerruf der Einwilligung oder Studienterminierung durch den Sponsor. Die Behandlung und eventuelle Dosisanpassungen erfolgten in beiden Studienarmen gemäß der jeweils geltenden Fachinformation.

Nach der Randomisierungsphase begann eine Extensionsphase, in der die Patientinnen und Patienten entweder die Studienmedikation weiterhin gemäß ursprünglicher Zuteilung erhalten, oder im Falle einer bereits im Laufe der Randomisierungsphase beendeten Behandlung

nachbeobachtet werden. Hinsichtlich des Designs besteht zwischen der Randomisierungs- und der Extensionsphase kein inhaltlicher Unterschied. Die Extensionsphase ist noch laufend.

Nach Abbruch der Studienmedikation konnten medikamentöse und nicht medikamentöse Folgetherapien durchgeführt werden. Ein Therapiewechsel von der Kontroll- auf die Prüfintervention war dabei nicht vorgesehen. Insgesamt haben 25,5 % der Personen im Lenvatinib-Arm und 27,3 % im Sorafenib-Arm nach Abbruch der Studienmedikation eine chirurgische oder sonstige medizinische Maßnahme erhalten, von denen die TACE mit etwa 15 % (bezogen auf die Gesamtpopulation) die häufigste war. Etwa 31 % der Patientinnen und Patienten haben eine nachfolgende systemische Therapie erhalten, am häufigsten Sorafenib, mit 25 % im Lenvatinib-Arm und 12 % im Sorafenib-Arm.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Die Studie 304 ist noch laufend. Angesichts ihres aktiven Status wurden im Dossier des pU ausschließlich Daten aus der Randomisierungsphase vorgelegt und für die Bewertung herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studie 304 wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben als niedrig, für alle anderen Endpunkte, für die verwertbare Daten vorliegen, als hoch eingeschätzt.

Ergebnisse

Mortalität

- Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

- Symptomatik

Endpunkte zur Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen des Fragebogens European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) und des krankheitsspezifischen Fragebogens European Organization for Research and Treatment of Cancer - HCC-specific Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-HCC18) erhoben. Betrachtet wird in beiden Fällen die Zeit bis zur Verschlechterung, definiert als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.

Bei den mittels **EORTC QLQ-C30** erhobenen Symptomen zeigt sich für Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung und Obstipation jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Beim Endpunkt Schmerz erhoben über den EORTC QLQ-C30 liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lenvatinib vor. Dieser Effekt ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich für den Endpunkt Schmerz kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib.

Ebenfalls liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lenvatinib bei dem Endpunkt Diarröh vor, für den weiterhin eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter besteht. Insgesamt ergibt sich daraus für den Endpunkt Diarröh für Patientinnen und Patienten unter 75 Jahren ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib. Für die Patientinnen und Patienten, die 75 Jahre und älter sind, ergibt sich für den Endpunkt Diarröh kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt in der genannten Patientengruppe damit nicht belegt.

Bei den mittels **EORTC QLQ-HCC18** erhobenen Endpunkten Fatigue, Schmerz, Ikterus, Fieber und abdominale Schwellung liegen für die Gesamtpopulation der Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib.

- Gesundheitszustand

Für den Gesundheitszustand gemessen mittels European Quality of Life – 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS) liegen keine verwertbaren Daten vor. Folglich ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität fließen der globale Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie die Funktionsskalen des EORTC QLQ-HCC18 ein. Es wird dabei jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung betrachtet, definiert als Abnahme (EORTC QLQ-C30) bzw. Zunahme (EORTC QLQ-HCC18) des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.

Für den Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des **EORTC QLQ-C30** körperliche, emotionale und soziale Funktion zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Für den Endpunkt kognitive Funktion zeigt sich in der Gesamtpopulation ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Gleichzeitig zeigt sich für diesen Endpunkt eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Region. Da die Patientinnen und Patienten aus westlichen Regionen den deutschen Versorgungskontext besser abbilden, wird die Subgruppe Asien-Pazifik nicht weiter betrachtet. Für die Patientengruppe der westlichen Regionen ergibt sich für den Endpunkt kognitive Funktion ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib.

Für die Rollenfunktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zum Vorteil von Lenvatinib. Daraus ergibt sich aufgrund des endpunktspezifisch hohen Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib.

Unter den Funktionsskalen des **EORTC QLQ-HCC18** zeigen sich für die Endpunkte Körperbild und Ernährung statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, jeweils zum Vorteil von Lenvatinib, während bei der Funktionsskala Sexualleben kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied vorliegt. Für die Endpunkte Körperbild und Ernährung ergibt sich daraus aufgrund des endpunktspezifisch hohen Verzerrungspotenzials jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib. Für den Endpunkt Sexualleben ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- schwerwiegende UEs (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein Hazard Ratio (HR) von 1,24 mit einer deutlichen Verkürzung der medianen Zeit bis zum Ereignis unter Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib (13,5 Monate bei Lenvatinib vs. 23,3 Monate bei Sorafenib), die allerdings statistisch nicht signifikant ausfällt. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

▪ spezifische UEs

Für die Auswahl und Bewertung spezifischer UEs liegen keine verwertbaren Daten vor. Der pU präsentiert zwar im Modul 4 B ergänzend Ereigniszeitanalysen für eine Auswahl von schweren UEs mit Grad 3 oder 4 auf der Ebene von bevorzugten Begriffen (PTs) des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), diese sind jedoch unvollständig. Geeignete Ereigniszeitanalysen für die häufigen UEs und SUEs liegen komplett nicht vor.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B

Für die Bewertung von Lenvatinib bei Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B liegen keine Daten vor. In seinem Dossier unterscheidet der pU nicht zwischen den Fragestellungen 1 und 2 und sucht allgemein nach Studien zu systemisch nicht vorbehandelten Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, in denen Lenvatinib mit Sorafenib verglichen wurde. Durch eigene Informationsbeschaffung wurde für die Fragestellung 2 keine relevante Studie identifiziert.

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:

Für die **Fragestellung 1** zeigen sich in der abschließenden Betrachtung der Ergebnisse aus der Studie 304, teilweise auf der Ebene von Subgruppen, sowohl positive als auch negative Effekte von Lenvatinib.

Auf Seite der positiven Effekte gibt es für einzelne Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Rollenfunktion, Körperfaktur und Ernährung) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Lenvatinib. Ein positiver Effekt mit einem größeren Ausmaß (beträchtlich) liegt zudem für den Endpunkt Diarröh, bei Patientinnen und Patienten < 75 Jahren vor. Dem gegenüber steht bei der Dimension kognitive Funktion der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen.

Darüber hinaus ist zu beachten, dass keine verwertbaren Daten für die Auswahl spezifischer UEs vorliegen. In der vorliegenden Situation ist es denkbar, dass sich die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bei Vorliegen der fehlenden Informationen relevant ändern kann, da aus den vorgelegten Ereignisraten auch potenzielle Nachteile von Lenvatinib erkennbar sind. Aus diesem Grund ist eine adäquate Abwägung aller positiven und negativen Effekte von Lenvatinib nicht möglich. Für die Fragestellung 1 ist somit der Zusatznutzen von Lenvatinib nicht belegt.

Für die **Fragestellung 2** wurde keine relevante Studie identifiziert. Ein Zusatznutzen von Lenvatinib ist für diese Fragestellung somit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib.

Tabelle 3: Lenvatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die noch keine systemische Therapie erhalten haben: ▪ mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose	Sorafenib	Zusatznutzen nicht belegt ^d
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die noch keine systemische Therapie erhalten haben: ▪ mit Child-Pugh B	BSC ^c	Zusatznutzen nicht belegt

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionäre Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo-)Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommt. Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Therapie mit Lenvatinib infrage kommen.
 b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 c: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
 d: In die relevante Studie wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen.
 BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TACE: transarterielle Chemoembolisation; TAE: transarterielle Embolisation

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatzellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben.

Der G-BA hat im Anwendungsgebiet von Lenvatinib zwischen 2 Patientenpopulationen unterschieden und für diese jeweils unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Daraus ergeben sich für die Nutzenbewertung von Lenvatinib 2 Fragestellungen, die in der Tabelle 4 dargestellt sind.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Lenvatinib

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatzellulärem Karzinom (HCC), die noch keine systemische Therapie erhalten haben: ■ mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose	Sorafenib
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatzellulärem Karzinom (HCC), die noch keine systemische Therapie erhalten haben: ■ mit Child-Pugh B	BSC ^c

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionäre Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo-)Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommt. Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Therapie mit Lenvatinib infrage kommen.
b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
c: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TACE: transarterielle Chemoembolisation; TAE: transarterielle Embolisation

Der pU weicht von der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, indem er für das gesamte Anwendungsgebiet von Lenvatinib als Vergleichstherapie Sorafenib betrachtet. Dieser Abweichung wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.6.1). Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen und zwischen folgenden Patientengruppen differenziert:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Lenvatinib (Stand zum 01.08.2018)
- bibliografische Recherche zu Lenvatinib (letzte Suche am 13.07.2018)
- Suche in Studienregistern zu Lenvatinib (letzte Suche am 06.07.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Lenvatinib (letzte Suche am 25.09.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

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

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
REFLECT E7080-G000-304 (304 ^b)	ja	ja	nein

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

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
304	RCT, offen, parallel ^b	Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem inoperablem HCC oder nach AASLD Kriterien klinisch bestätigtem HCC, einschließlich Leberzirrhose jeglicher Ätiologie, oder mit chronischer HBV oder HCV Infektion ▪ BCLC-Stadium B (nicht geeignet für TACE) oder C ▪ Child-Pugh-Klasse A ▪ ECOG-PS 0 oder 1	Lenvatinib (N = 478) Sorafenib (N = 476)	Prä-Randomisierungsphase (bestehend aus Screening und Baseline-Phase): bis 21 Tage Randomisierungsphase ^c : ▪ Behandlung: bis Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Entscheidung der Patientinnen und Patienten, Widerruf der Einwilligung oder Studienterminierung durch den Sponsor ▪ Beobachtung ^d : endpunktsspezifisch, maximal bis zum Tod Extensionsphase ^e : ▪ Fortsetzung der Behandlung wie in der Randomisierungsphase ▪ Beobachtung ^d : endpunktsspezifisch, maximal bis zum Tod	183 Zentren in Asien, EU, Israel, Nordamerika, Russland 03/2013–laufend	primär: Gesamtüberleben sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs Datenschnitt für die primäre Analyse: 13.11.2016

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b: Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach folgenden Kriterien: Region (Asien-Pazifik, westliche Regionen); makroskopische Invasion der Pfortader, extrahepatische Ausbreitung oder beides (ja, nein); ECOG-PS (0, 1); Körpergewicht (< 60 kg, ≥ 60 kg).

c: Die Randomisierungsphase endete beim Eintritt von insgesamt 700 Todesfällen über beide Studienarme, entsprechend dem prädefinierten Datenschnitt für den primären Endpunkt Gesamtüberleben.

d: Endpunktsspezifische Angaben zur Dauer der Beobachtung sind in Tabelle 8 beschrieben.

e: Alle Patientinnen und Patienten, die nach dem Datenschnitt für die Analyse des primären Endpunkts Gesamtüberleben weiterhin die Studienmedikation erhielten oder nachbeobachtet wurden, wurden in die Extensionsphase überführt. Endpunktsspezifische Angaben zur Dauer der Beobachtung sind in Tabelle 8 beschrieben.

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HBV: Hepatitis B Virus; HCC: hepatozelluläres Karzinom; HCV: Hepatitis C Virus; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TACE: transarterielle Chemoembolisation; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitbehandlung
304	<p>Lenvatinib 8 oder 12 mg 1-mal täglich, oral, gewichtsabhängig: (400 mg 2-mal täglich), oral</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 60 kg = 8 mg ▪ ≥ 60 kg = 12 mg <p>Zyklusdauer von 28 Tagen</p> <p>Dosisanpassungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nicht hämatologische, nicht tolerierbare UEs vom CTCAE Grad 2 und nicht hämatologische UEs vom CTCAE Grad 3: vorübergehende Behandlungsunterbrechung bis zu einer Verbesserung auf CTCAE ≤ 1 oder Ausgangswert ▪ hämatologische UEs vom CTCAE Grad 3 oder Grad 4: vorübergehende Behandlungsunterbrechung bis zu einer Verbesserung auf CTCAE ≤ 2 oder Ausgangswert ▪ nicht hämatologische UEs vom CTCAE Grad 4: Absetzen der Behandlung ▪ nach jeder Unterbrechung: Wiederaufnahme mit um eine Stufe reduzierter Dosis (auf 12, 8 oder 4 mg täglich oder 4 mg alle 2 Tage, weiter darunter nur nach Absprache mit dem Sponsor) ▪ nach einer Reduktion war keine Dosiserhöhung mehr vorgesehen 	<p>Sorafenib 800 mg/Tag</p> <p>gemäß der jeweils lokal gültigen Fachinformation.</p> <p>Nach erfolgter Dosisreduktion wurde keine Dosiserhöhung mehr vorgenommen.</p>	<p>Erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ lokale Chemotherapie <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Chemotherapie (einschl. anti-VEGF) oder andere systemische Therapie für fortgeschrittenes / nicht operables HCC ▪ innerhalb 28 Tage vor Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Krebstherapie (einschließlich Operation, perkutane Ethanol-Injektion, Radiofrequenzablation, TA(C)E, hepatische intraarterielle Chemotherapie, biologische-, hormonelle- oder Immuntherapie oder Radiotherapie) ▫ blutbildungsfördernde Medikation <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Operation des HCC oder Strahlentherapie (außer palliativ für bis zu 2 schmerzende, bereits vorhandene Knochenmetastasen) ▪ systemische Therapie, hepatische intraarterielle Chemotherapie, Immuntherapie, hormonelle Behandlung und jegliche lokoregionäre Therapie ▪ Antikoagulantia mit erforderlichem INR-Monitoring (z. B. Warfarin)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HCC: hepatozelluläres Karzinom; INR: International Normalized Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TA(C)E: transarterielle (Chemo-)Embolisation; UE: unerwünschtes Ereignis; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; vs.: versus

Beschreibung der Studie

Die Studie 304 ist eine offene randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Lenvatinib mit Sorafenib. In die Studie wurden Erwachsene mit HCC in dem Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Stadium B oder C eingeschlossen, die zuvor noch keine systemische Therapie für die fortgeschrittene oder nicht operable Erkrankung erhalten haben. Die Diagnose des HCC musste entweder histologisch, zytologisch oder nach American Association for the Study of

Liver Diseases (AASLD) Kriterien klinisch bestätigt werden [3]. Zum Studieneinschluss durfte eine Leberzirrhose vorliegen, ungeachtet deren Ätiologie. Die Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B durften nicht für eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) geeignet sein (siehe auch Abschnitt 2.6.4.1). Weitere Voraussetzungen für den Studieneinschluss waren eine Klassifikation in Child-Pugh-Stadium A und ein allgemeiner Leistungsstatus nach Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1.

Insgesamt wurden 954 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen, 478 davon in den Lenvatinib-Arm und 476 in den Sorafenib-Arm. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Kriterien Region (Asien-Pazifik / westliche Regionen), ECOG-PS (0 / 1), Körpergewicht ($< 60 \text{ kg} / \geq 60 \text{ kg}$) sowie abhängig von der Präsenz einer makroskopischen Invasion der Pfortader (MPVI) oder extrahepatischer Ausbreitung (ES) bzw. von MPVI und ES zugleich (ja / nein).

Die Studie 304 gliedert sich insgesamt in 3 Studienphasen: eine Prä-Randomisierungsphase (einschließlich Screening und Baseline-Phase), eine Randomisierungsphase, die in eine Behandlungs- und eine Beobachtungsphase unterteilt ist, und eine analog gestaltete Extensionsphase.

Die Randomisierungsphase begann zum Zeitpunkt der Randomisierung und sollte enden, nachdem insgesamt 700 Todesfälle über beide Studienarme, entsprechend dem prädefinierten Datenschnitt für den primären Endpunkt Gesamtüberleben, aufgetreten sind. Die Behandlung wurde bis zum Eintreten eines der folgenden Kriterien durchgeführt: objektiv bestätigte Krankheitsprogression, inakzeptable Toxizität, anderweitige Entscheidung der Teilnehmenden, Widerruf der Einwilligung oder Studienterminierung durch den Sponsor. Die Behandlung und eventuelle Dosisanpassungen erfolgten in beiden Studienarmen gemäß der jeweils geltenden Fachinformation [4,5] (siehe Tabelle 7).

Die Randomisierungsphase endete entsprechend dem prädefinierten Datenschnitt für den primären Endpunkt Gesamtüberleben zum 13. November 2016. Anschließend begann eine Extensionsphase, in der die Patientinnen und Patienten entweder die Studienmedikation weiterhin gemäß ursprünglicher Zuteilung erhalten, oder im Falle einer bereits im Laufe der Randomisierungsphase beendeten Behandlung nachbeobachtet werden. Hinsichtlich des Designs besteht zwischen der Randomisierungs- und der Extensionsphase kein inhaltlicher Unterschied. Die Extensionsphase ist noch laufend.

Nach Abbruch der Studienmedikation konnten medikamentöse und nicht medikamentöse Folgetherapien durchgeführt werden. Ein Therapiewechsel von der Kontroll- auf die Prüfintervention war dabei nicht vorgesehen. Insgesamt haben 25,5 % der Personen im Lenvatinib-Arm und 27,3 % im Sorafenib-Arm nach Abbruch der Studienmedikation eine chirurgische oder sonstige medizinische Maßnahme erhalten, von denen die TACE mit etwa 15 % (bezogen auf die Gesamtpopulation) die häufigste war. Etwa 31 % der Patientinnen und

Patienten haben eine nachfolgende systemische Therapie erhalten, am häufigsten Sorafenib, mit 25 % im Lenvatinib-Arm und 12 % im Sorafenib-Arm.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Die Studie 304 ist noch laufend. Angesichts ihres aktiven Status wurden im Dossier des pU ausschließlich Daten aus der Randomisierungsphase vorgelegt und für die Bewertung herangezogen.

Behandlungsdauer und Nachbeobachtung

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

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

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunkt	Endpunkt
304	
Mortalität	
Gesamtüberleben	▪ alle 12 Wochen bis zum Tod oder Rückzug der Einverständniserklärung
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18)	▪ nach Therapieende: einmal innerhalb 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Off-Treatment-Visite)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18)	▪ nach Therapieende: einmal innerhalb 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Off-Treatment-Visite)
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	▪ bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-HCC18: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – HCC-specific Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus	

Nur der Endpunkt Gesamtüberleben sollte in der Studie 304 bis zum Ende der Studienteilnahme erhoben werden. Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen sind dagegen 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 Gesamtüberleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib

Studie Charakteristika Kategorie	Lenvatinib	Sorafenib
Studie 304	N ^a = 478	N ^a = 476
Alter [Jahre], MW (SD)	61 (12)	61 (12)
Geschlecht [w / m], %	15 / 85	16 / 84
Region, n (%)		
Asien-Pazifik ^b	321 (67,2)	319 (67,0)
westliche Regionen ^c	157 (32,8)	157 (33,0)
Ethnische Gruppe, n (%)		
Weiße	135 (28,2)	141 (29,6)
Schwarze oder Afroamerikaner	7 (1,5)	6 (1,3)
Asiaten	334 (69,9)	326 (68,5)
Andere	2 (0,4) ^d	3 (0,6) ^d
Körpergewicht zu Studienbeginn, n (%)		
< 60 kg	153 (32,0)	146 (30,7)
≥ 60 kg	325 (68,0)	330 (69,3)
Krankheitsdauer: Zeit seit der Erstdiagnose [Monate], MW (SD)	21,1 (30,2)	23,3 (34,7)
ECOG-PS, n (%)		
0	304 (63,6)	301 (63,2)
1	174 (36,4)	175 (36,8)
Child-Pugh-Wert, n (%)		
5	368 (77,0)	357 (75,0)
6	107 (22,4)	114 (23,9)
≥ 7	3 (0,6) ^d	5 (1,1) ^d
MPVI und ES, n (%)		
MPVI	109 (22,8)	90 (18,9)
ES	291 (60,9)	295 (62,0)
MPVI, ES oder beides	329 (68,8)	336 (70,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Lenvatinib	Sorafenib
Studie 304	N ^a = 478	N ^a = 476
Leberzirrhose, n (%) ^e	243 (50,8)	231 (48,5)
BCLC Stadium, n (%)		
Stadium B	104 (21,8)	92 (19,3)
Stadium C	374 (78,2)	384 (80,7)
Faktor der Karzinogenese, n (%)		
HBV	251 (52,5)	228 (47,9)
HCV	91 (19,0)	126 (26,5)
Alkohol	36 (7,5)	21 (4,4)
Andere	38 (7,9)	32 (6,7)
Unbekannt	62 (13,0)	69 (14,5)
Vorangegangene Krebsbehandlung, n (%)		
nicht medikamentöse Tumorbehandlung	327 (68,4)	344 (72,3)
medikamentöse Therapie	16 (3,3)	16 (3,4)
Strahlentherapie	49 (10,3)	60 (12,6)
Vorangegangene lokoregionäre Behandlung der Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B zu Studienbeginn, n (%)	80 (76,9 ^f)	77 (83,7 ^f)
TACE, n (%)	71 (68,3 ^f)	62 (67,4 ^f)
Therapieabbruch, n (%)	451 (94,4) ^g	451 (94,7) ^g
Studienabbruch, n (%)	369 (77,2) ^h	369 (77,5) ^h

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten.
b: Die asiatisch-pazifischen Regionen bestehen aus China, Hongkong, Japan, Korea, Malaysia, Philippinen, Singapur, Taiwan und Thailand.
c: Die westlichen Regionen bestehen aus Nordamerika und Europa, inklusive Russland und Israel.
d: eigene Berechnung
e: Die Angaben stammen aus dem CRF. Eine nachfolgende unabhängige Beurteilung des Vorliegens einer Leberzirrhose basierend auf radiologischen Befunden ergab abweichende Anteile: im Lenvatinib-Arm 74,5 % (n = 356), im Sorafenib-Arm 76,5 % (n = 364).
f: Eigene Berechnung, bezogen auf die Teilpopulation im BCLC-Stadium B zu Studienbeginn. Bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie ergeben sich folgende Anteile: für vorangegangene lokoregionäre Behandlung 16,7 % im Lenvatinib-Arm und 16,2 % im Sorafenib-Arm, für TACE 14,9 % im Lenvatinib-Arm und 13,0 % im Sorafenib-Arm.
g: Der häufigste Grund für den Therapieabbruch in beiden Studienarmen war die radiologische Krankheitsprogression (Lenvatinib-Arm 65,1 %, Sorafenib-Arm 72,9 %, jeweils bezogen auf randomisierte Patientinnen und Patienten).
h: Der häufigste Grund für den Studienabbruch in beiden Studienarmen war das Versterben der Patientinnen und Patienten (Lenvatinib-Arm 73,4 %, Sorafenib-Arm 73,5 %, jeweils bezogen auf randomisierte Patientinnen und Patienten)

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; CRF: elektronischer Erfassungsbogen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; ES: extrahepatische Ausbreitung; HBV: Hepatitis B Virus; HCV: Hepatitis C Virus; MPVI: makroskopische Invasion der Pfortader; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich

Die Patientencharakteristika sind zwischen den beiden Studienarmen, Lenvatinib bzw. Sorafenib, weitgehend ausgeglichen. Die Teilnehmenden waren im Mittel etwa 61 Jahre alt, mehrheitlich männlich (zu etwa 85 %) und kamen überwiegend aus der asiatisch-pazifischen Region. Es wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B oder C eingeschlossen, fast 80 % befanden sich dabei im BCLC-Stadium C. Bei knapp der Hälfte der Teilnehmenden lag nach Diagnose des Prüfarztes eine Leberzirrhose vor. Diese Angabe weicht von dem Ergebnis einer unabhängigen radiologischen Bewertung ab, laut der etwa 3 Viertel der Patientinnen und Patienten eine Leberzirrhose hatten. Der Karzinogenese lag hauptsächlich eine Infektion mit dem Hepatitis-Virus B oder C (HBV bzw. HCV) zugrunde. Hierbei besteht eine leichte Imbalance zwischen den Studienarmen, da der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer HCV-Infektion im Sorafenib-Arm mit 26,5 % höher ausfällt als im Lenvatinib-Arm.

Die Anzahl der Therapie- und Studienabbrüche zeigt sich mit etwa 94 % bzw. 77 % zwischen den Studienarmen vergleichbar. Therapieabbrüche erfolgten meist aufgrund einer radiologischen Krankheitsprogression, während der häufigste Grund für einen Studienabbruch das Versterben der Patientinnen und Patienten war.

Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib

Studie	Lenvatinib	Sorafenib
Dauer Studienphase		
Endpunktategorie		
Studie 304	N = 476 ^a	N = 475 ^a
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Q1; Q3]	5,7 [2,9; 11,1]	3,7 [1,8; 7,4]
Mittelwert (SD)	8,2 (7,0)	6,0 (6,5)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Q1; Q3]	27,7 [23,3; 32,8]	27,2 [22,6; 31,3]
Morbidity	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen [Monate ^b]		
Median [Min; Max]	6,6 [0,0; 35,3]	4,1 [0,4; 38,6]
Mittelwert (SD)	8,7 (7,0)	6,6 (6,4)

a: Die Zahlen beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Safety Analysis Set).

b: eigene Berechnung

k. A: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus

Die mediane Behandlungsdauer im Lenvatinib-Arm stellt sich mit 5,7 Monaten deutlich höher dar als diejenige des Sorafenib-Arms, die bei 3,7 Monaten lag. Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben war in beiden Studienarmen beinahe identisch (27,7 vs. 27,2 Monate), für die Nebenwirkungen lag sie allerdings im Lenvatinib-Arm wesentlich höher (bei 6,6 Monaten) als im Sorafenib-Arm (4,1 Monate). Für die Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor, allerdings wurden diese laut Studienunterlagen nur bis 30 Tage nach Therapieende erhoben. Daraus lässt sich schließen, dass auch die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte im Lenvatinib-Arm deutlich höher war als im Sorafenib-Arm.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib

Studie	Verblindung					Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuordnung	Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung		
304	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

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

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.3.2 beim endpunkt spezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben über die Symptomskalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) und des European Organization for Research and Treatment of Cancer - HCC-specific Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-HCC18)
 - Gesundheitszustand, erhoben mittels der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life – 5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18) ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18) ^b	SUES	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
Studie 304	ja	ja	nein ^c	ja	ja	ja	ja	nein ^c

a: gemessen über die Symptomskalen der jeweiligen Instrumente
 b: gemessen über den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 sowie die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-HCC18
 c: keine verwertbaren Daten vorhanden, zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-HCC18: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – HCC-specific Quality of Life Questionnaire; HCC: hepatozelluläres Karzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18) ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18) ^b	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
Studie 304	N	N	H ^{c, d}	– ^e	H ^{c, d}	H ^c	H ^c	H ^d	– ^e

a: gemessen über die Symptomskalen der jeweiligen Instrumente
 b: gemessen über den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 sowie die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-HCC18
 c: potenziell informative Zensierung, unterschiedlich lange Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsgruppen
 d: subjektiver Endpunkt bei offener Studie
 e: keine verwertbaren Daten vorhanden, zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-HCC18: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – HCC-specific Quality of Life Questionnaire; HCC: hepatozelluläres Karzinom; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für die anderen Endpunkte, für die verwertbare Daten vorliegen, wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse jeweils als hoch eingestuft. Für alle Endpunkte mit Ausnahme des Abbruchs wegen UEs ist dies begründet durch die potenziell informative Zensierung und unterschiedlich lange Beobachtungsdauer zwischen den Studienarmen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs sowie zusätzlich für die Endpunkte zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18, Symptomskalen) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18, Funktionsskalen) führt das offene Studiendesign bei subjektiver Endpunkterhebung zum hohen Verzerrungspotenzial.

Der pU stuft das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität ebenfalls als hoch ein. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen stuft der pU dagegen für alle Endpunkte dieser Kategorie als niedrig ein.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und die Auswahl und Bewertung spezifischer UEs liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2), auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte wird daher verzichtet.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Lenvatinib mit Sorafenib bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht operablem HCC und Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose zusammen. Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib

Studie	Lenvatinib		Sorafenib		Lenvatinib vs. Sorafenib				
	Endpunkt kategorie Endpunkt (Instrument)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b			
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)						
Studie 304									
Mortalität									
Gesamtüberleben	478	13,6 [12,1; 14,9] 351 (73,4)	476	12,3 [10,4; 13,9] 350 (73,5)	0,92 [0,79; 1,06]; 0,253				
Morbidität									
Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30): Zeit bis zur Verschlechterung ^c									
Fatigue	446	1,8 [1,05; 1,87] 338 (75,8)	451	1,8 [1,02; 1,87] 330 (73,2)	0,93 [0,80; 1,09]; 0,359				
Übelkeit und Erbrechen	446	6,4 [4,60; 8,31] 241 (54,0)	451	7,3 [4,63; 9,20] 189 (41,9)	1,04 [0,86; 1,26]; 0,689				
Schmerz	446	1,9 [1,87; 2,76] 321 (72,0)	451	1,8 [1,12; 1,87] 319 (70,7)	0,81 [0,69; 0,95]; 0,009				
Dyspnoe	444	6,4 [4,57; 8,28] 230 (51,8)	450	5,6 [4,57; 8,02] 202 (44,9)	0,97 [0,80; 1,17]; 0,722				
Schlaflosigkeit	446	4,6 [3,68; 5,55] 251 (56,3)	451	6,1 [4,53; 7,56] 199 (44,1)	1,16 [0,96; 1,40]; 0,129				
Appetit- minderung	446	2,8 [2,76; 3,78] 298 (66,8)	451	2,8 [2,75; 3,68] 268 (59,4)	1,02 [0,86; 1,20]; 0,858				
Obstipation	445	7,3 [5,49; 9,20] 219 (49,2)	450	9,2 [6,37; 11,99] 175 (38,9)	1,06 [0,87; 1,30]; 0,554				
Diarröh	444	4,6 [3,71; 5,52] 266 (59,9)	450	2,7 [1,87; 2,79] 310 (68,9)	0,52 [0,440 0,62]; < 0,001				
Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-HCC18): Zeit bis zur Verschlechterung ^c									
Fatigue	443	1,8 [1,81; 1,91] 328 (74,0)	448	1,8 [1,77; 1,87] 316 (70,5)	0,94 [0,80; 1,10]; 0,422				
Ikterus	442	4,6 [3,68; 5,55] 246 (55,7)	449	3,7 [2,89; 4,67] 219 (48,8)	0,95 [0,79; 1,14]; 0,593				
Schmerz	443	2,8 [2,00; 2,79] 303 (68,4)	449	2,8 [2,73; 3,68] 258 (57,5)	1,14 [0,96; 1,35]; 0,132				
Fieber	443	5,5 [4,57; 6,47] 244 (55,1)	449	3,7 [3,61; 5,52] 231 (51,4)	0,90 [0,75; 1,08]; 0,271				
abdominale Schwellung	443	7,4 [5,52; 9,20] 218 (49,2)	449	7,4 [5,49; 10,15] 189 (42,1)	0,98 [0,81; 1,20]; 0,855				

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib (Fortsetzung)

Studie	Lenvatinib		Sorafenib		Lenvatinib vs. Sorafenib HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b					
	Endpunkt (Instrument) N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	Endpunkt (Instrument) N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]						
Studie 304										
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS)		Es liegen keine verwertbaren Daten vor ^d								
Gesundheitsbezogene Lebensqualität										
Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30: Zeit bis zur Verschlechterung ^e										
körperliche Funktion	446	3,7 [2,69; 4,53] 294 (65,9)	451	2,8 [1,97; 3,61] 277 (61,4)	0,89 [0,76; 1,06]; 0,187					
Rollenfunktion	445	2,0 [1,87; 2,83] 302 (67,9)	451	1,9 [1,84; 1,97] 314 (69,6)	0,82 [0,70; 0,96]; 0,015					
emotionale Funktion	445	7,4 [5,55; 11,07] 216 (48,5)	450	6,6 [4,80; 9,33] 187 (41,6)	1,01 [0,83; 1,24]; 0,914					
kognitive Funktion	445	2,8 [2,10; 3,65] 301 (67,6)	449	3,0 [2,76; 3,71] 268 (59,7)	1,09 [0,92; 1,29]; 0,317					
soziale Funktion	445	2,8 [1,91; 3,02] 293 (65,8)	450	2,8 [2,30; 3,68] 264 (58,7)	1,06 [0,90; 1,26]; 0,466					
globaler Gesundheits- status	445	2,7 [1,87; 2,79] 307 (69,0)	450	2,1 [1,87; 2,79] 278 (61,8)	0,99 [0,84; 1,17]; 0,925					
Funktionsskalen des EORTC QLQ-HCC18: Zeit bis zur Verschlechterung ^c										
Körperbild	443	2,8 [2,73; 3,68] 299 (67,5)	449	1,9 [1,87; 2,73] 297 (66,1)	0,79 [0,67; 0,93]; 0,005					
Ernährung	443	4,3 [3,68; 5,52] 279 (63,0)	449	2,8 [2,07; 3,02] 274 (61,0)	0,80 [0,67; 0,95]; 0,010					
Sexualleben	434	7,4 [5,49; 9,20] 206 (47,5)	429	6,7 [4,63; 13,80] 183 (42,7)	0,94 [0,77; 1,15]; 0,570					
Nebenwirkungen										
UEs (ergänzend dargestellt)	476	0,3 [0,2; 0,3] 470 (98,7)	475	0,3 [0,2; 0,3] 472 (99,4)	-					
SUEs	476	13,5 [11,4; 15,3] 205 (43,1)	475	23,3 [13,2; n. e.] 144 (30,3)	1,24 [0,999; 1,53]; k. A. ^f					
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	476	2,7 [1,9; 3,7] 357 (75,0)	475	2,1 [1,6; 2,8] 316 (66,5)	0,96 [0,83; 1,12]; k. A. ^f					

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib (Fortsetzung)

Studie	Lenvatinib		Sorafenib		Lenvatinib vs. Sorafenib HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	Endpunkt (Instrument) N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
Studie 304					
Nebenwirkungen					
Abbruch wegen UEs	476 94 (19,7)	n. e. [23,4; n. e.]	475 69 (14,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,10 [0,80; 1,50]; k. A. ^f
spezifische UEs				Es liegen keine verwertbaren Daten vor ^d	
a: sofern nicht anders angegeben, Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach den IxRS-Stratifizierungsfaktoren und mit Behandlung als Kovariate					
b: Long-Rank-Text, stratifiziert nach den IxRS-Stratifizierungsfaktoren					
c: Verschlechterung definiert als Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert					
d: keine verwertbaren Daten vorhanden, zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung					
e: Verschlechterung definiert als Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert					
f: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-HCC18: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – HCC-specific Quality of Life Questionnaire; HCC: hepatozelluläres Karzinom; HR: Hazard Ratio; IxRS: interaktives Voice and Web Response System; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus					

Auf Basis der verfügbaren Daten können für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis und für alle weiteren Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der basierend auf post hoc durchgeführten Sensitivitätsanalysen einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet (siehe auch Abschnitt 2.6.4.3.1).

Morbidität

Symptomatik

Endpunkte zur Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-HCC18 erhoben. Betrachtet wird in beiden Fällen die Zeit bis zur Verschlechterung, definiert als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.

Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Bei den mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen Symptomen zeigt sich für Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung und Obstipation jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Beim Endpunkt Schmerz liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lenvatinib vor. Dieser Effekt ist jedoch nicht mehr als geringfügig (siehe Abschnitt 2.3.3.1). Es ergibt sich für den Endpunkt Schmerz kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib.

Ebenfalls liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lenvatinib bei dem Endpunkt Diarröh vor, für den weiterhin eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter besteht (siehe Abschnitt 2.3.2.4). Insgesamt ergibt sich daraus für den Endpunkt Diarröh für Patientinnen und Patienten unter 75 Jahren ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib. Für die Patientinnen und Patienten, die 75 Jahre und älter sind, ergibt sich für den Endpunkt Diarröh kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt in der genannten Patientengruppe damit nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht teilweise der Einschätzung des pU, der basierend auf den Ergebnissen zu der Gesamtpopulation für die Endpunkte Schmerz und Diarröh jeweils einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet, und für die restlichen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 keinen Zusatznutzen beansprucht.

Symptomskalen des EORTC-HCC18

Bei den mittels EORTC QLQ-HCC18 erhobenen Endpunkten Fatigue, Schmerz, Ikterus, Fieber und abdominale Schwellung liegen für die Gesamtpopulation der Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der basierend auf den Ergebnissen zu der Gesamtpopulation der Studie für keine der Symptomskalen des EORTC QLQ-HCC18 einen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitszustand

Für den Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D VAS liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2). Folglich ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU leitet auf Basis der Ereigniszeitanalysen keinen Zusatznutzen ab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität fließen der globale Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie die Funktionsskalen des EORTC QLQ-HCC18 ein. Es wird dabei jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung betrachtet, definiert als Abnahme (EORTC QLQ-C30) bzw. Zunahme (EORTC QLQ-HCC18) des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.

Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

Für den Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 körperliche, emotionale und soziale Funktion zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Für den Endpunkt kognitive Funktion zeigt sich in der Gesamtpopulation ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Gleichzeitig zeigt sich für diesen Endpunkt eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Region (siehe Abschnitt 2.3.2.4). Da die Patientinnen und Patienten aus westlichen Regionen den deutschen Versorgungskontext besser abbilden, wird die Subgruppe Asien-Pazifik nicht weiter betrachtet. Für die Patientengruppe der westlichen Regionen ergibt sich für den Endpunkt kognitive Funktion ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib.

Für die Rollenfunktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zum Vorteil von Lenvatinib. Daraus ergibt sich aufgrund des endpunktspezifisch hohen Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib.

Die oben beschriebene Einschätzung stimmt weitgehend mit der Einschätzung des pU überein, der basierend auf den Ergebnissen zu der Gesamtpopulation für den Endpunkt Rollenfunktion einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet und für die restlichen Funktionsskalen und den Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 keinen Zusatznutzen ausspricht.

Funktionsskalen des EORTC QLQ-HCC18

Unter den Funktionsskalen des EORTC QLQ-HCC18 zeigen sich für die Endpunkte Körperbild und Ernährung statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, jeweils zum Vorteil von Lenvatinib, während bei der Funktionsskala Sexualleben kein

statistisch signifikanter Gruppenunterschied vorliegt. Für die Endpunkte Körperbild und Ernährung ergibt sich daraus aufgrund des endpunktspezifisch hohen Verzerrungspotenzials jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib. Für den Endpunkt Sexualleben ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Dies entspricht zum Teil der Einschätzung des pU, der basierend auf den Ergebnissen zu der Gesamtpopulation für die Endpunkte Körperbild und Ernährung jeweils einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet, und für den Endpunkt Sexualleben keinen Zusatznutzen ausspricht.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein Hazard Ratio (HR) von 1,24 mit einer deutlichen Verkürzung der medianen Zeit bis zum Ereignis unter Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib (13,5 Monate bei Lenvatinib vs. 23,3 Monate bei Sorafenib), die allerdings statistisch nicht signifikant ausfällt. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Spezifische UEs

Für die Auswahl und Bewertung spezifischer UEs liegen keine verwertbaren Daten vor. Der pU präsentiert zwar im Modul 4 B ergänzend Ereigniszeitanalysen für eine Auswahl von schweren UEs mit Grad 3 oder 4 auf der Ebene von bevorzugten Begriffen (PTs) des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), diese sind jedoch unvollständig. Geeignete Ereigniszeitanalysen für die häufigen UEs und SUEs liegen gar nicht vor. Durch die fehlenden

Analysen werden potenzielle Nachteile von Lenvatinib in den spezifischen UEs übersehen (zur ausführlichen Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.3.2).

Die in Modul 4 B dargestellte Auswahl von schweren UEs wird vom pU lediglich ergänzend betrachtet.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65; ≥ 65 bis < 75; ≥ 75)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Region (Asien-Pazifik; westliche Regionen)
- Vorliegen von MPVI, ES oder beiden (ja; nein)
- BCLC-Stadium (B; C)

Alle oben genannten Merkmale waren präspezifiziert.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Der Begriff „relevanter Effekt“ bezieht sich dabei zum einen darauf, dass der Effekt relevant sein muss (z. B. ermittelt mit Hedges' g), aber auch, dass der Effekt (bei nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkten) nicht nur geringfügig ist.

Tabelle 15 fasst die Subgruppenergebnisse von Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib zusammen.

Tabelle 15: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Lenvatinib		Sorafenib		Lenvatinib vs. Sorafenib	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
304						
Morbidität						
Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30): Zeit bis zur Verschlechterung ^c						
Diarröhö						
<i>Alter</i>						
< 65 Jahre	256	5,5 [3,75; 6,44] 146 (57,0)	269	2,7 [1,87; 2,79] 190 (70,6)	0,49 [0,39; 0,61]	< 0,001
≥ 65 bis < 75 Jahre	139	4,6 [2,79; 5,62] 85 (61,2)	117	2,2 [1,87; 2,76] 81 (69,2)	0,52 [0,38; 0,71]	< 0,001
≥ 75 Jahre	49	3,6 [1,87; 4,67] 35 (71,4)	64	4,6 [1,87; 4,63] 39 (60,9)	0,88 [0,55; 1,42]	0,611
<i>Gesamt</i>					Interaktion:	0,045 ^d
<i>Alter</i>						
< 75 Jahre	395	k. A.	386	k. A.	0,50 [0,42; 0,60]	< 0,001 ^g
≥ 75 Jahre	49	3,6 [1,87; 4,67] 35 (71,4)	64	4,6 [1,87; 4,63] 39 (60,9)	0,88 [0,55; 1,42]	0,611
<i>Gesamt</i>					Interaktion:	0,028 ^h
Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-HCC18): Zeit bis zur Verschlechterung ^c						
Schmerz						
<i>Alter</i>						
< 65 Jahre	254	2,8 [2,73; 3,98] 163 (64,2)	267	2,8 [2,33; 3,65] 158 (59,2)	0,96 [0,77; 1,19]	0,696
≥ 65 bis < 75 Jahre	139	2,3 [1,84; 2,79] 101 (72,7)	118	4,6 [2,69; 8,25] 63 (53,4)	1,48 [1,08; 2,02]	0,015
≥ 75 Jahre	50	1,9 [0,95; 3,61] 39 (78,0)	64	2,8 [1,87; 4,63] 37 (57,8)	1,55 [0,98; 2,43]	0,057
<i>Gesamt</i>					Interaktion:	0,034 ^d
<i>Alter</i>						
< 65 Jahre	254	2,8 [2,73; 3,98] 163 (64,2)	267	2,8 [2,33; 3,65] 158 (59,2)	0,96 [0,77; 1,19]	0,696
≥ 65 Jahre	189	k. A.	182	k. A.	1,50 [1,16; 1,95]	0,002 ^g
<i>Gesamt</i>					Interaktion	0,010 ^h

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib (Fortsetzung)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Lenvatinib		Sorafenib		Lenvatinib vs. Sorafenib	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
304						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Zeit bis zur Verschlechterung ^e						
Emotionale Funktion						
Region ^f						
Asien-Pazifik	309	11,9 [8,21; 15,61] 131 (42,4)	312	7,4 [4,40; 17,91] 129 (41,3)	0,81 [0,63; 1,04]	0,092
westliche Regionen	136	4,6 [2,76; 6,28] 85 (62,5)	138	6,6 [4,73; 12,12] 58 (42,0)	1,64 [1,17; 2,29]	0,003
Gesamt					Interaktion:	< 0,001 ^d
MPVI oder ES oder beides						
ja	305	6,5 [5,52; 12,88] 145 (47,5)	315	4,7 [3,68; 6,44] 147 (46,7)	0,81 [0,65; 1,02]	0,078
nein	140	8,2 [5,45; 11,93] 71 (50,7)	135	n. e [11,30; n. e] 40 (29,6)	1,70 [1,15; 2,50]	0,007
Gesamt					Interaktion:	0,001 ^d
kognitive Funktion						
Region ^f						
Asien-Pazifik	309	3,6 [2,73; 4,53] 203 (65,7)	312	2,8 [2,17; 3,65] 187 (59,9)	0,93 [0,76; 1,14]	0,495
westliche Regionen	136	1,9 [1,84; 2,79] 98 (72,1)	137	5,5 [2,79; 7,29] 81 (59,1)	1,49 [1,11; 2,00]	0,008
Gesamt					Interaktion:	0,012 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib (Fortsetzung)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Lenvatinib		Sorafenib		Lenvatinib vs. Sorafenib	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
304						
Funktionsskalen des EORTC QLQ-HCC18: Zeit bis zur Verschlechterung ^c						
Ernährung						
Geschlecht						
männlich	373	4,6 [3,65; 5,52] 240 (64,3)	375	2,8 [2,73; 3,68] 222 (59,2)	0,88 [0,73; 1,06]	0,166
weiblich	70	4,3 [2,76; 9,20] 39 (55,7)	74	1,8 [0,95; 2,76] 52 (70,3)	0,58 [0,38; 0,89]	0,011
Gesamt					Interaktion:	0,032 ^d
MPVI oder ES oder beides						
ja	302	4,6 [3,68; 6,41] 180 (59,6)	314	2,8 [1,91; 2,79] 198 (63,1)	0,71 [0,58; 0,87]	< 0,001
nein	141	3,7 [2,76; 4,63] 99 (70,2)	135	3,6 [2,69; 6,44] 76 (56,3)	1,09 [0,81; 1,47]	0,571
Gesamt					Interaktion:	0,020 ^d
a: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach den IxRS-Stratifizierungsfaktoren und mit Behandlung als Kovariate						
b: sofern nicht anders angegeben, Long-Rank-Text, stratifiziert nach den IxRS-Stratifizierungsfaktoren						
c: Verschlechterung definiert als Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert						
d: Interaktions-p-Wert aus 2-seitigem unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell, mit „Behandlung“, „Subgruppenmerkmal“ und „Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal“ als Faktor						
e: Verschlechterung definiert als Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert						
f: Die westlichen Regionen bestehen aus Nordamerika und Europa, inklusive Russland und Israel; die asiatisch-pazifischen Regionen bestehen aus China, Hongkong, Japan, Korea, Malaysia, Philippinen, Singapur, Taiwan und Thailand.						
g: eigene Berechnung, Metaanalyse mit festem Effekt						
h: eigene Berechnung, Q-Test						
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-HCC18: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – HCC-specific Quality of Life Questionnaire; ES: Extrahepatische Ausbreitung; HCC: hepatozelluläres Karzinom; HR: Hazard Ratio; IxRS: interaktives Voice and Web Response System; KI: Konfidenzintervall; MPVI: makroskopische Invasion der Pfortader; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

Morbidität

Symptomatik

Für die Endpunkte Diarröh (abgebildet in der Symptomskala des EORTC QLQ-C30) und Schmerz (abgebildet in der Symptomskala des EORTC QLQ-HCC18) zeigt sich jeweils eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Alter mit den Trennwerten < 65 , ≥ 65 bis < 75 und ≥ 75 . Auf Basis der paarweisen Betrachtung der Heterogenität der benachbarten Subgruppen ergab sich für beide Endpunkte, dass die präspezifizierten Alterskategorien entsprechend ihren Ergebnissen zusammengefasst werden können (siehe Anhang C). Die nachfolgende Beschreibung der Subgruppenergebnisse bezieht sich auf die zusammengefassten Alterskategorien.

Diarröh (Symptomskala des EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Diarröh zeigt sich in der Altersgruppe < 75 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lenvatinib. Daraus ergibt sich bei dem Endpunkt Diarröh für Patientinnen und Patienten unter 75 Jahren ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib.

In der Altersgruppe ≥ 75 Jahre zeigt sich bei dem Endpunkt Diarröh kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich in dieser Subgruppe für den Endpunkt Diarröh kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib, ein Zusatznutzen ist für Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre nicht belegt.

Schmerz (Symptomskala des EORTC QLQ-HCC18)

Für den Endpunkt Schmerz zeigt sich in der Altersgruppe < 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Altersgruppe ≥ 65 Jahre zeigt sich für den Endpunkt Schmerz ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Lenvatinib.

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist jedoch zu berücksichtigen, dass der Endpunkt Schmerz auch über den Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben wurde. Bei der Datenerhebung mittels EORTC QLQ-C30 werden allgemein das Vorhandensein von Schmerz und die damit verbundene Beeinträchtigung im Alltag abgefragt. Im Falle des EORTC QLQ-HCC18 wird hingegen abgefragt, ob Schmerzen in bestimmten Körperregionen (Abdomen und Schulter) vorliegen. Zwar erfassen beide Fragebogen unterschiedliche Aspekte von Schmerz, es ist aber davon auszugehen, dass sich die in den Instrumenten erhobenen Aspekte zum Schmerz inhaltlich überlappen. Dennoch zeigt das Ergebnis des EORTC QLQ-C30 ein qualitativ unterschiedliches Ergebnis (siehe Tabelle 14 in Abschnitt 2.3.2.3). Es bestehen zwischen den beiden Instrumenten keine derartigen Unterschiede, die diese Konstellation gegenteiliger Ergebnisse bei den beiden Fragebogen plausibel erscheinen ließen. Aufgrund von diskrepanten und teilweise gegenläufigen Effekten beider Instrumente lassen sich die Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-HCC-18 nicht sinnvoll interpretieren. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher basierend auf den Ergebnissen zur Gesamtpopulation.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt emotionale Funktion, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion für die Merkmale Region und MPVI oder ES oder beides. Dabei zeigt sich für Patientinnen und Patienten aus westlichen Regionen sowie bei Patientinnen und Patienten ohne MPVI und / oder ES jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Lenvatinib. Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeit zwischen diesen Subgruppenmerkmalen lassen sich die Subgruppenergebnisse nicht sinnvoll interpretieren. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher basierend auf den Ergebnissen zur Gesamtpopulation.

Kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt kognitive Funktion, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Region. Dabei zeigt sich für Patientinnen und Patienten aus westlichen Regionen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Lenvatinib. Für Patientinnen und Patienten aus der Region Asien-Pazifik zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Da die Patientinnen und Patienten aus westlichen Regionen den deutschen Versorgungskontext besser abbilden, wird die Subgruppe Asien-Pazifik nicht weiter betrachtet. Für die Patientengruppe aus westlichen Regionen ergibt sich für den Endpunkt kognitive Funktion ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib.

Ernährung (EORTC QLQ-HCC18)

Für den Endpunkt Ernährung, erhoben mittels EORTC QLQ-HCC18, zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion für die Merkmale Geschlecht und MPVI oder ES oder beides. Für Frauen bzw. Patientinnen und Patienten mit MPVI oder ES oder beiden Merkmalen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lenvatinib. Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeit zwischen diesen Subgruppenmerkmalen lassen sich die Subgruppenergebnisse nicht sinnvoll interpretieren. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher basierend auf den Ergebnissen zur Gesamtpopulation.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkatoren und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [6].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktakategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie nicht schwer / nicht schwerwiegend oder schwer / schwerwiegend sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Für die mittels der Symptomskalen der Fragebogen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18 erhobenen Endpunkte ergibt sich aus dem Dossier kein Hinweis darauf, dass sie als schwerwiegend oder schwer zu klassifizieren sind. Diese Endpunkte werden daher als nicht schwerwiegend bzw. nicht schwer eingestuft.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lenvatinib vs. Sorafenib

Endpunkt	Lenvatinib vs. Sorafenib Quantil der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: 13,6 vs. 12,3 HR: 0,92 [0,79; 1,06] p = 0,253	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30): Zeit bis zur Verschlechterung ^c		
Fatigue	Median: 1,8 vs. 1,8 HR: 0,93 [0,80; 1,09] p = 0,359	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	Median: 6,4 vs. 7,3 HR: 1,04 [0,86; 1,26] p = 0,689	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz	Median: 1,9 vs. 1,8 HR: 0,81 [0,69; 0,95] p = 0,009	Endpunktakategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	Median: 6,4 vs. 5,6 HR: 0,97 [0,80; 1,17] p = 0,722	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	Median: 4,6 vs. 6,1 HR: 1,16 [0,96; 1,40] p = 0,129	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitminderung	Median: 2,8 vs. 2,8 HR: 1,02 [0,86; 1,20] p = 0,858	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunkt ebene: Lenvatinib vs. Sorafenib
(Fortsetzung)

Endpunkt kategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Lenvatinib vs. Sorafenib Quantil der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Morbidität		
Obstipation	Median: 7,3 vs. 9,2 HR: 1,06 [0,87; 1,30] p = 0,554	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarröh Alter < 75 Jahre ≥ 75 Jahre	Median: k. A. HR: 0,50 [0,42; 0,60] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt Median: k. A. HR: 0,88 [0,55; 1,42] p = 0,611	Endpunkt kategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-HCC18): Zeit bis zur Verschlechterung^c		
Fatigue	Median: 1,8 vs. 1,8 HR: 0,94 [0,80; 1,10] p = 0,422	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Ikterus	Median: 4,6 vs. 3,7 HR: 0,95 [0,79; 1,14] p = 0,593	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz	Median: 2,8 vs. 2,8 HR: 1,14 [0,96; 1,35] p = 0,132	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fieber	Median: 5,5 vs. 3,7 HR: 0,90 [0,75; 1,08] p = 0,271	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
abdominale Schwellung	Median: 7,4 vs. 7,4 HR: 0,98 [0,81; 1,20] p = 0,855	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Es liegen keine verwertbaren Daten vor ^f	

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lenvatinib vs. Sorafenib
(Fortsetzung)

Endpunkt kategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Lenvatinib vs. Sorafenib Quantil der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30: Zeit bis zur Verschlechterung ^c		
körperliche Funktion	Median: 3,7 vs. 2,8 HR: 0,89 [0,76; 1,06] p = 0,187	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	Median: 2,0 vs. 1,9 HR: 0,82 [0,70; 0,96] p = 0,015 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunkt kategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_0 < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
emotionale Funktion	Median: 7,4 vs. 6,6 HR: 1,01 [0,83; 1,24] p = 0,914	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	Median: 1,9 vs. 5,5 HR: 1,49 [1,11; 2,00] 0,67 [0,5; 0,9] ^d p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunkt kategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_0 < 1,00$ geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
soziale Funktion	Median: 2,8 vs. 2,8 HR: 1,06 [0,90; 1,26] p = 0,466	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
globaler Gesundheitsstatus	Median: 2,7 vs. 2,1 HR: 0,99 [0,84; 1,17] p = 0,925	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Funktionsskalen des EORTC QLQ-HCC18: Zeit bis zur Verschlechterung ^c		
Körperbild	Median: 2,8 vs. 1,9 HR: 0,79 [0,67; 0,93] p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunkt kategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_0 < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Ernährung	Median: 4,3 vs. 2,8 HR: 0,80 [0,67; 0,95] p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunkt kategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_0 < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Sexualleben	Median: 7,4 vs. 6,7 HR: 0,94 [0,77; 1,15] p = 0,570	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lenvatinib vs. Sorafenib
(Fortsetzung)

Endpunkt kategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Lenvatinib vs. Sorafenib Quantil der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUEs	Median: 13,5 vs. 23,3 HR: 1,24 [0,999; 1,53] p = k. A.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Median: 2,7 vs. 2,1 HR: 0,96 [0,83; 1,12] p = k. A.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	Median: n.e. vs. n.e. HR: 1,10 [0,80; 1,50] p = k. A.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
spezifische UEs	Es liegen keine verwertbaren Daten vor ^f	
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunkt kategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: Verschlechterung definiert als Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens e: Verschlechterung definiert als Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert f: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-HCC18: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – HCC-specific Quality of Life Questionnaire; HCC: hepatozelluläres Karzinom; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib

Positive Effekte	Negative Effekte
Diarröhö (abgebildet in der Symptomskala des EORTC QLQ-C30): ▪ Alter < 75 Jahre Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: kognitive Funktion (abgebildet in der Funktionsskala des EORTC QLQ-C30): Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Rollenfunktion (abgebildet in der Funktionsskala des EORTC QLQ-C30) und Körperbild und Ernährung (abgebildet in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-HCC18): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	
Für die Auswahl und Bewertung spezifischer UEs liegen keine verwertbaren Daten vor.	
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-HCC18: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – HCC-specific Quality of Life Questionnaire; HCC: hepatozelluläres Karzinom	

In der abschließenden Betrachtung der Studienergebnisse zeigen sich, teilweise auf der Ebene von Subgruppen, sowohl positive als auch negative Effekte von Lenvatinib.

Auf Seite der positiven Effekte gibt es für einzelne Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Rollenfunktion, Körperbild und Ernährung) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Lenvatinib. Ein positiver Effekt mit einem größeren Ausmaß (beträchtlich) liegt zudem für den Endpunkt Diarröhö, bei Patientinnen und Patienten < 75 Jahren vor. Dem gegenüber steht bei der Dimension kognitive Funktion der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen.

Darüber hinaus ist zu beachten, dass keine verwertbaren Daten für die Auswahl spezifischer UEs vorliegen. In der vorliegenden Situation ist es denkbar, dass sich die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bei Vorliegen der fehlenden Informationen relevant ändern kann, da aus den vorgelegten Ereignisraten auch potenzielle Nachteile von Lenvatinib erkennbar sind. Aus diesem Grund ist eine adäquate Abwägung aller positiven und negativen Effekte von Lenvatinib nicht möglich.

Es ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib für die Therapie von systemisch nicht vorbehandelten Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC und mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose (Fragestellung 1). Ein Zusatznutzen ist für diese Fragestellung nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für das gesamte Anwendungsgebiet der systemisch nicht vorbehandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC einen Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib ableitet.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Clinical Outcomes Solutions. A multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial to compare the efficacy and safety of lenvatinib (E7080) versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: study E7080-G000-304; analysis of patient-reported outcomes [unveröffentlicht]. 2017.

Eisai. A multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial to compare the efficacy and safety of lenvatinib (E7080) versus sorafenib in first-line treatment of subjects with unresectable hepatocellular carcinoma [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 04.10.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002992-33.

Eisai. A multicenter, open-label, phase 3 trial to compare the efficacy and safety of lenvatinib (E7080) versus sorafenib in first-line treatment of subjects with unresectable hepatocellular carcinoma: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.09.2018 [Zugriff: 04.10.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01761266>.

Eisai. A multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial to compare the efficacy and safety of lenvatinib (E7080) versus sorafenib in first-line treatment of subjects with unresectable hepatocellular carcinoma: study E7080-G000-304; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Eisai. A multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial to compare the efficacy and safety of lenvatinib (E7080) versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: study E7080-G000-304; analysis of patient-reported outcomes; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Eisai. A multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial to compare the efficacy and safety of lenvatinib (E7080) versus sorafenib in first-line treatment of subjects with unresectable hepatocellular carcinoma: study E7080-G000-304; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Eisai Limited. A Multicenter, Open-Label, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080) Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Subjects With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.09.2018 [Zugriff: 04.10.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01761266>.

Eisai Limited. A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080) Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Subjects With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 04.10.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002992-33/results>.

Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2018; 391(10126): 1163-1173.

2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

In seinem Dossier unterscheidet der pU nicht zwischen den Fragestellungen 1 und 2 und sucht allgemein nach Studien zu systemisch nicht vorbehandelten Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, in denen Lenvatinib mit Sorafenib verglichen wurde. Sorafenib wird vom pU als Vergleichstherapie für das gesamte Anwendungsgebiet von Lenvatinib angesehen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird dem G-BA folgend die Fragestellung 2 separat adressiert. Für die Teilpopulation mit Child-Pugh B wird BSC als die zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen (siehe Abschnitt 2.6.1).

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- Studienliste des pU zu Lenvatinib (Stand zum 01.08.2018)
- bibliografische Recherche des pU zu Lenvatinib (letzte Suche am 13.07.2018)
- Suche in Studienregistern des pU zu Lenvatinib (letzte Suche am 06.07.2018)
- eigene Suche in Studienregistern zu Lenvatinib (letzte Suche am 25.09.2018)

Durch die oben beschriebene Informationsbeschaffung wurde für die Fragestellung 2 keine relevante Studie identifiziert.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Fragestellung 2 liegt keine relevante Studie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib für die Therapie von systemisch nicht vorbehandelten Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC und Child-Pugh B (Fragestellung 2). Ein Zusatznutzen ist für diese Fragestellung nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib als Therapie für systemisch nicht vorbehandelte Erwachsene mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC und Child-Pugh B liegen keine relevanten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist für diese Patientenpopulation damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für systemisch nicht vorbehandelte Erwachsene mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC insgesamt einen Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen ableitet. Eine Differenzierung nach dem Child-Pugh-Stadium nimmt der pU nicht vor.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für die Fragestellung 2 keine relevanten Daten vorgelegt hat.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Lenvatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die noch keine systemische Therapie erhalten haben: ▪ mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose	Sorafenib	Zusatznutzen nicht belegt ^d
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die noch keine systemische Therapie erhalten haben: ▪ mit Child-Pugh B	BSC ^c	Zusatznutzen nicht belegt

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionäre Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo-)Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommt. Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Therapie mit Lenvatinib infrage kommen.
 b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 c: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
 d: In die relevante Studie wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen.
 BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TACE: transarterielle Chemoembolisation; TAE: transarterielle Embolisation

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

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

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

Das Anwendungsgebiet von Lenvatinib umfasst Erwachsene mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben. Der G-BA hat in diesem Anwendungsgebiet zwischen 2 Patientenpopulationen unterschieden und für diese jeweils unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Sorafenib für Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose
- BSC für Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B

Für das vorliegende Anwendungsgebiet geht der G-BA davon aus, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadien 0 und A) als auch eine lokoregionäre Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine TACE oder TAE, nicht (mehr) in Betracht kommt. Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium D für eine Therapie mit Lenvatinib nicht infrage kommen.

Abweichend vom G-BA benennt der pU ausschließlich Sorafenib als Vergleichstherapie. In Modul 3 B bzw. 4 B finden sich dabei unterschiedliche weiterführende Angaben zu der Zielpopulation, für die diese Vergleichstherapie angedacht ist:

- Laut den Angaben aus Modul 3 B umfasst die Zielpopulation Patientinnen und Patienten mit gut erhaltener Leberfunktion (entsprechend Child-Pugh A) im fortgeschrittenen bzw. im intermediären Stadium, soweit sie progredient nach oder ungeeignet für lokoregionäre Therapien sind.
- Gemäß den Angaben des pU in Modul 4 B (Abschnitt 4.2.1) handelt es sich bei der Zielpopulation hingegen um Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC und mit Child-Pugh A oder Child-Pugh B. Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B beschränkt der pU dabei auf eine Teilpopulation, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Für weitere Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B wäre zwar laut pU die BSC eine angemessene Vergleichstherapie; für diese Patientinnen und Patienten kommt jedoch eine systemische Therapie (und somit auch Lenvatinib) aufgrund schlechten Allgemeinzustandes grundsätzlich nicht infrage.

Zusammenfassend weicht der pU von der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, indem er keine Differenzierung der Fragestellung vornimmt und für das gesamte Anwendungsgebiet von Lenvatinib Sorafenib als Vergleichstherapie betrachtet.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Eine Behandlung mit Sorafenib wird im Child-Pugh-Stadium B aufgrund unzureichender wissenschaftlicher Datenlage nicht empfohlen [7-9]. Für

die Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B ist folglich BSC die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unter BSC wird dabei die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird für 2 Patientenpopulationen (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose; Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B) gegenüber der vom G-BA jeweils festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

2.6.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 B)

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

Der pU untersucht in seinem Dossier die Frage des Zusatznutzens von Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die noch keine systemische Therapie erhalten haben, bezogen auf patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zur Sicherheit und Verträglichkeit.

Die Fragestellung des pU spiegelt sich in seinen Einschlusskriterien wider, die bis auf die Kriterien zur Population und Vergleichstherapie weitgehend adäquat sind. Als Zielpopulation für seine Bewertung nennt der pU Erwachsene mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die noch keine systemische Therapie erhalten haben. Als Vergleichstherapie betrachtet der pU Sorafenib.

Insgesamt differenziert der pU in seiner Fragestellung und den Einschlusskriterien nicht zwischen den Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose und den Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B und weicht damit von den Vorgaben des G-BA ab (siehe Abschnitt 2.6.1).

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt und es werden 2 Fragestellungen adressiert. Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung für die Patientengruppe mit Child-Pugh B keine relevante Studie identifiziert wurde, ergibt sich daraus jedoch keine Konsequenz für die Ableitung des Zusatznutzens.

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, 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 2.6.4.3.2 zu finden.

2.6.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 B)

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.3.1.1, 4.3.3.2.1, 4.3.3.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

In seinem Dossier unterscheidet der pU nicht zwischen der Fragestellung 1 und der Fragestellung 2 und sucht allgemein nach Studien zu systemisch nicht vorbehandelten Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC. Entsprechend seiner Vergleichstherapie (Sorafenib für das gesamte Anwendungsgebiet, siehe Abschnitt 2.6.1) selektiert er anschließend Studien ausschließlich im Vergleich zu Sorafenib.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Zur Vollständigkeit der Studienliste des pU bestehen keine Auffälligkeiten.

Bibliografische Recherche

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

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

Suche in Studienregistern

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

Die Suche des pU im EU Clinical Trials Register ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Der pU hat in der Suchstrategie im EU Clinical Trials Register zum Teil zusammengesetzte Suchbegriffe ohne Klammern dargestellt, die in dieser Form nicht von den Suchfunktionalitäten des Studienregisters unterstützt wird. Erfahrungen zeigen, dass das Studienregister bei solchen Suchanfragen Fehler produziert und nicht mehr zuverlässig arbeitet.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist aufgrund des beschriebenen Mangels bei der Suche in Studienregistern 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.

Es wurde für die Fragestellung 1 keine zusätzliche relevante Studie identifiziert. Auch wurde für die Fragestellung 2 keine relevante Studie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC identifiziert.

2.6.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.3.1.1, 4.3.3.2.1, 4.3.3.3.1) des Dossiers.

Wie in Abschnitt 2.6.2 dargestellt, führt der pU seine Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib im Rahmen 1 Fragestellung durch, und zwar als Therapie für systemisch nicht vorbehandelte Erwachsene mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC. Zur Beantwortung dieser Fragestellung identifiziert der pU die Studie 304 zum Vergleich von Lenvatinib mit Sorafenib.

Abweichend vom Vorgehen des pU werden in der vorliegenden Nutzenbewertung 2 Fragestellungen betrachtet, welche die beiden Teilstudienpopulationen des Anwendungsbereichs von Lenvatinib abbilden: Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose (Fragestellung 1) und Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B (Fragestellung 2). Die Studie 304 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib im Rahmen der Fragestellung 1 geeignet und wird in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Für die Fragestellung 2 wurde keine relevante Studie identifiziert (siehe Abschnitt 2.6.3.1).

2.6.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 B)

2.6.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.1, 4.3.3.1.2, 4.3.3.2.2 und 4.3.3.3.2) des Dossiers.

Studiendesign

Das Design der Studie 304 ist in Modul 4 B des Dossiers nachvollziehbar beschrieben. Unter den darin aufgeführten Interventionscharakteristika sind jedoch keine Angaben zur Dosisanpassung sowie zur Vor- und Begleitbehandlung verfügbar. Für eine umfassende Beurteilung

des Studiendesigns sind zudem Informationen zur geplanten Nachbeobachtung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität relevant, sowie Angaben zum Studienverlauf, etwa zur Behandlungsdauer oder der Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben. Diese Angaben werden den weiteren Studienunterlagen entnommen und in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt (siehe Tabelle 7, Tabelle 8 und Tabelle 10 in Abschnitt 2.3.1.2).

Population

In dem Anwendungsgebiet von Lenvatinib wird für die Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B vorausgesetzt, dass eine lokoregionäre Therapie, insbesondere TA(C)E nicht (mehr) infrage kommt (siehe Abschnitt 2.6.1).

In die Studie 304 wurden Erwachsene mit HCC im BCLC-Stadium B oder C, entsprechend einer fortgeschrittenen bzw. inoperablen Erkrankung, eingeschlossen. Laut den Einschlusskriterien der Studie durften die Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B dabei nicht für eine TACE geeignet sein. Der Anteil der Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B lag bei etwa 20 % (siehe Tabelle 9 in Abschnitt 2.3.1.2).

Zur Begründung, dass für die Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B eine Therapie mit TA(C)E infolge einer nachvollziehbaren Rationale nicht infrage kam, geht der pU in Modul 4 B auf deren vorangegangene Tumorbehandlungen ein. In der betreffenden Teilpopulation waren ungefähr 80 % (157 aus 196) lokoregionär vorbehandelt. Eine Therapie mit TA(C)E war dabei mit beinahe 85 % (133 aus 157) die am häufigsten eingesetzte Tumorbehandlung. Weiterhin stellt der pU auf Basis absoluter und relativer Kontraindikationen (wie etwa hohe Tumorlast) dar, weshalb Patientinnen und Patienten der Studie 304, die mit TA(C)E noch nicht vorbehandelt waren (63 aus 196), für diese Therapie nicht infrage kamen.

Grundsätzlich umfasst die Teilpopulation, für die eine lokoregionäre Therapie nicht (mehr) infrage kommt, zum einen therapienaiive Patientinnen und Patienten ohne lokoregionäre Vorbehandlung, etwa aufgrund von Kontraindikationen. Die Ausführungen des pU zu dieser Patientengruppe beschränken sich zwar ausschließlich auf die TACE, erscheinen insgesamt jedoch – insbesondere unter Berücksichtigung der federführenden Rolle von TACE in der Praxis – hinreichend nachvollziehbar. Zum anderen schließt die oben genannte Patientengruppe auch vorbehandelte Patientinnen und Patienten ein, für die lokoregionäre Therapie nicht mehr infrage kommt, beispielsweise infolge eines Nichtansprechens oder aber eines erhöhten Risikos für Komplikationen, etwa durch neu aufgetretene oder progrediente Komorbiditäten. Auf die letztgenannte Patientengruppe geht der pU in seinen Ausführungen nicht ein. Angesichts dessen, dass eine Nichteignung für TACE (als Haupttherapieoption unter lokoregionären Therapien) unter den Einschlusskriterien der Studie 304 explizit adressiert ist und die Kriterien für die Durchführung dieser Therapie international weitgehend übereinstimmen [7,8,10,11], wird davon ausgegangen, dass eine erneute TACE für diese Patientengruppe zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses nicht infrage kam. Insgesamt erscheint das Kriterium der Nichteignung für lokoregionäre Therapie, adressiert vom pU über die TACE als führende Form der lokoregionären Therapie, für die Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B hinreichend erfüllt.

In seiner Beschreibung der Patientencharakteristika stellt der pU keine Angaben zur vorangegangenen medikamentösen Tumorbehandlung zur Verfügung. Unter Betrachtung der weiteren Studienunterlagen wird ersichtlich, dass sich die Angaben des pU in Modul 4 B zur vorangegangenen Krebsbehandlung auf nicht medikamentöse Verfahren beziehen. Zudem finden sich in Modul 4 B keine Angaben zum Studienabbruch. Da für die Nutzenbewertung von Lenvatinib relevant, werden die betreffenden Angaben den Studienunterlagen entnommen und im vorliegenden Bericht dargestellt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ausführungen des pU zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Modul 4 B, Abschnitt 4.3.1.2.

Der pU führt aus, die Ergebnisse der Studie 304 seien aufgrund des Studiendesigns, der Studienpopulation und der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Laut den Angaben des pU entsprechen die Einschlusskriterien der Patientengruppe mit HCC, die für eine systemische Therapie geeignet ist und im deutschen Versorgungsalltag mit Lenvatinib gemäß Fachinformation behandelt wird. Der pU verweist auf das mittlere Erkrankungsalter der Patientinnen und Patienten mit HCC, und stellt dieses in Bezug zu dem etwas niedrigeren durchschnittlichen Alter der Patientenpopulation aus der Studie 304. Der pU führt aus, dies sei ein in onkologischen Studien übliches Phänomen, das sich durch eine höhere Bereitschaft jüngerer Patientinnen und Patienten zur Studienteilnahme erklären lasse. Er hebt dazu hervor, in den Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben und zu den unerwünschten Ereignissen zeige sich keine Interaktion für das Merkmal Alter. Dies spreche für eine gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse.

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

2.6.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformation zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 B (Anhang 4-E).

Die Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials sowie des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU schätzt das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig ein. Dieser Bewertung wird gefolgt.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu UEs bewertet der pU als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht gefolgt. Die Ergebnisse für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) werden als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Die Beobachtungszeit für die Ereigniszeitanalyse wird maßgeblich durch die Krankheitsprogression gesteuert. Wegen

eines möglichen Zusammenhangs zwischen Krankheitsprogression und den Endpunkten zu UEs liegen wahrscheinlich Zensierungen vor, die für die Analyse informativ sind. Bei einem Verhältnis der medianen Beobachtungszeit des Sorafenib-Arms gegenüber dem Lenvatinib-Arm von 62 % ist informative Zensierung in einem deutlichen Umfang möglich. Die Annahme des Cox-Proportional-Hazards-Modells, dass es sich bei den Zensierungen um nicht informative Zensierungen handelt, ist potenziell in deutlichem Umfang verletzt. Bei dem Endpunkt Abbruch wegen UEs handelt es sich um einen subjektiven Endpunkt bei einer offenen Studie, dieser Grund führt zum hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand der Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-HCC18 wird übereinstimmend mit dem pU aufgrund der subjektiven Komponente der Endpunkte bei offenem Studiendesign als hoch bewertet. Weitere Gründe für ein hohes Verzerrungspotenzial sind eine potenziell informative Zensierung in der Ereigniszeitanalyse und unterschiedlich lange Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D VAS liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2), auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials wird daher verzichtet.

2.6.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.6.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Statistische Methodik und Effektmaße

Der pU präsentiert zur Auswertung aller Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und UEs Ereigniszeitanalysen und begründet dies mit der unterschiedlich langen Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsgruppen. Der pU zieht zur Auswertung Cox-Proportional-Hazards-Modelle mit Effektmaß HR, stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren heran. Lediglich bei Endpunkten zur Verträglichkeit verwendet der pU unstratifizierte Modelle und begründet dies mit einerseits potenziellen Konvergenzschwierigkeiten stratifizierter Analysen im Falle weniger Ereignisse (bezogen im vorliegenden Fall insbesondere auf die UEs mit CTCAE Grad 3 oder 4 und einer Inzidenzrate $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) und andererseits der Anwendung derselben Analysemethode für alle Verträglichkeitsendpunkte. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Sensitivitätsanalysen

Der pU beschreibt in Modul 4 B, Abschnitt 4.2.5.4 post hoc durchgeführte Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Er begründet dieses Vorgehen mit Imbalancen in den

Patientencharakteristika zu Baseline. Basierend auf Cox-Proportional-Hazard-Modellen führt der pU eine Reihe weiterer Analysen mit unterschiedlichen unifaktoriellen und multifaktoriellen Adjustierungen durch. Die Mehrzahl dieser Analysen zeigt – übereinstimmend mit der primär geplanten Analyse – keinen statistisch signifikanten Behandlungseffekt. Der pU leitet jedoch aufgrund einzelner qualitativ abweichender Ergebnisse einen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben ab. Diesem ergebnisgesteuerten Vorgehen wird nicht gefolgt, stattdessen wird die primär geplante Analyse für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand der Skalen des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC18 und EQ-5D VAS präsentiert der pU ergänzend zu den Ereigniszeitanalysen Auswertungen zur mittleren Veränderung zu Baseline basierend auf gemischten Regressionsmodellen. Der pU zieht diese Ergebnisse nach eigenen Angaben nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Sofern die präsentierten Ereigniszeitanalysen auf validen minimal wichtigen Unterschieden (MIDs) basieren, wird diesem Vorgehen gefolgt.

2.6.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod jeglicher Ursache. Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant und wird in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Morbidität

- progressionsfreies Überleben (PFS): nicht eingeschlossen

Das PFS war definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und einer dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Die Feststellung der objektiven Krankheitsprogression beruhte auf einem radiologischen Befund. Die Beurteilung der Tumorprogression erfolgte mittels RECIST Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) Version 1.1 sowie anhand der daraus abgeleiteten und für das HCC modifizierten mRECIST (modified RECIST) Kriterien [12].

Die Relevanz des PFS begründet der pU damit, dass dieser Endpunkt den direkten Effekt einer Behandlung auf die Tumorprogression unter Verwendung objektiver und quantitativer Methodik dokumentiert. Die in der Studie 304 herangezogenen mRECIST und RECIST Kriterien stellen laut dem pU einen anerkannten und etablierten Standard zur Bestimmung des Tumoransprechens beim HCC dar [12]. Weiterhin führt der pU aus, dass das Eintreten einer Tumorprogression einen schwerwiegenden Einfluss auf das Wohlbefinden der Patientinnen und Patienten habe [13], da es zu einer starken psychischen Belastung durch die Progredienzangst führe, deren mögliche Behandlung eine immer bedeutendere Rolle in der palliativen

Versorgung von Patientinnen und Patienten spielt [14-17]. Eine Verlängerung von PFS führt darüber hinaus zu einem verzögerten Eintreten krankheitsspezifischer Symptome, was sich auf die Lebensqualität positiv auswirkt. Der pU hebt hervor, dass die Europäische Zulassungsagentur (EMA) und die Food and Drug Administration (FDA), das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und diverse Fachgesellschaften wie die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) die Erhebung des PFS empfehlen [18-22].

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Die Beurteilung der Progression für den Endpunkt PFS beruht ausschließlich auf bildgebenden Verfahren und nicht auf einer von den Patientinnen und Patienten wahrnehmbaren Symptomatik. Aus dieser Operationalisierung ergibt sich keine Patientenrelevanz für den Endpunkt PFS. Auch die Berücksichtigung des PFS durch die EMA, FDA oder Fachgesellschaften ist kein Nachweis für die Patientenrelevanz dieses Endpunkts.

Die Ausführungen des pU beschreiben zudem das PFS als Surrogat für Symptomprogression und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die vom pU genannten Quellen sind jedoch nicht geeignet, die Validität des PFS als Surrogat für diese Endpunkte zu belegen. Zudem wurden in der Studie 304 sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch die Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18 erfasst. Um die vom pU dargelegten möglichen Auswirkungen zu zeigen, wäre eine längere Erfassung und Darstellung der Daten dieser in der Studie benutzten Instrumente geeigneter gewesen.

Zusammenfassend wird der Endpunkt PFS daher, abweichend vom pU, in die vorliegende Nutzenbewertung nicht eingeschlossen.

Ergänzend zum Endpunkt PFS legt der pU Ergebnisse zum Endpunkt objektive Ansprechrate vor, definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten mit dem besten Gesamtansprechen in Form eines vollständigen Tumoransprechens oder eines Teilansprechens. Diese beruhen ebenfalls auf den mittels mRECIST bzw. RECIST ausgewerteten Daten und werden daher aus den oben beschriebenen Gründen nicht betrachtet.

- Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18): eingeschlossen

Die Krankheitssymptomatik wurde mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-HCC18 erhoben. Beide Instrumente sind validiert [23-25].

Das EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, die dem globalen Gesundheitsstatus und den Funktions- bzw. Symptomskalen zugeordnet werden. Unter den relevanten Symptomskalen finden sich Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung, Obstipation und Diarröh. Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus: 1 bis 7) bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte bedeuten dabei eine Verschlechterung der Symptome [26].

Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ordnet der pU der Morbidität, und den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Zusätzlich wurde in der Studie der krankheitsspezifische Fragebogen EORTC QLQ-HCC18 eingesetzt, mit dem analog zum EORTC QLQ-C30 über 18 Items Endpunkte zu Symptomen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben wurden. Der Morbidität ordnet der pU die Symptomskalen Fatigue, Ikterus, Schmerz, Fieber und abdominale Schwellung zu. Die einzelnen Items des Fragebogens werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet, welche wiederum linear in eine Skala von 0 bis 100 umgewandelt wird. Höhere Werte bedeuten dabei eine Verschlechterung der Symptome [24].

Für die Bewertung werden die vom pU vorgelegten Responderanalysen in Form von der Zeit bis zur Verschlechterung herangezogen. Die Verschlechterung wird dabei definiert als eine Zunahme von mindestens 10 Punkten auf der jeweiligen Skala gegenüber dem Ausgangswert. Dieses Responsekriterium wird als adäquat erachtet.

Zusätzlich legt der pU Sensitivitätsanalysen vor, in Form von mittlerer Veränderung gegenüber Baseline. Letztere zieht der pU für seine Ableitung des Zusatznutzens nicht heran. Diesem Vorgehen des pU wird insgesamt gefolgt.

- Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS: eingeschlossen, es liegen jedoch keine verwertbaren Daten vor

Mittels EQ-5D VAS bewerten die Patientinnen und Patienten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand bedeuten [27].

Für den Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D VAS legt der pU als primäre Auswertung Ereigniszeitanalysen mit Effektmaß HR basierend auf den MIDs von 7 und 10 Punkten vor. Bezuglich der Relevanz der betreffenden MIDs verweist der pU auf die Publikation Pickard 2007 [28]. Diese MIDs werden als nicht valide eingeschätzt und daher nicht herangezogen [29].

Darüber hinaus liegen weitere Auswertungen basierend auf adjustierten und nicht adjustierten Mittelwertdifferenzen vor, die sich als Sensitivitätsanalyse in Modul 4 B bzw. im Studienbericht finden. Für diese liegen keine Ergebnisse von Modellierungen und Auswertungen über den gesamten Zeitverlauf, sondern nur zu einzelnen Zeitpunkten vor. Dabei gibt es Unklarheiten hinsichtlich der Definition der Auswertungspopulation sowie der Anzahl berücksichtigter Personen. Ein zunehmend hoher, zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlicher Anteil von Personen geht nicht in die Auswertungen zu den einzelnen Zeitpunkten ein. Aufgrund der geschilderten Gemengelage wird der Endpunkt Gesundheitszustand nicht herangezogen. Dessen ungeachtet zeigen zudem alle vorliegenden Auswertungen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18: eingeschlossen

Wie bereits in dem Abschnitt zu den Endpunkten zur Symptomatik erläutert, werden mit den Fragebogen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18 auch Endpunkte aus der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Bei den Auswertungen des pU zum EORTC QLQ-C30 fließen in diese der globale Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion sowie emotionale, kognitive und soziale Funktion ein. Die Skala „finanzielle Schwierigkeiten“, die der pU ebenfalls unter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität betrachtet, wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen, da deren Ergebnis von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und des jeweiligen Lebensstandards abhängt und dadurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gewährleistet ist.

Aus dem EORTC QLQ-HCC18 ordnet der pU die Items Körperbild, Ernährung und Sexualleben der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Analog zu den Auswertungen der Endpunkte zur Morbidität, legt der pU auch für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität primär Responderanalysen in Form von einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor (bei dem EORTC QLQ-C30 entsprechend einer Abnahme, und bei dem EORTC QLQ-HCC18 einer Zunahme des Scores). Weiterhin präsentiert der pU Sensitivitätsanalysen zur mittleren Veränderung gegenüber Baseline, welche in die Ableitung des Zusatznutzens nicht einfließen. Dem Vorgehen des pU wird gefolgt, für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Responderanalysen herangezogen.

Nebenwirkungen

- 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: eingeschlossen
- schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3): eingeschlossen
- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen
- spezifische UEs: Auswahl und Bewertung spezifischer UEs nicht möglich, es liegen keine verwertbaren Daten vor

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung sollten zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt werden.

Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

In der vorliegenden Nutzenbewertung waren die Auswahl und Bewertung spezifischer UEs auf Basis der Daten des pU nicht möglich. Dies wird folgendermaßen begründet:

Der pU legt im Modul 4 B ergänzend Ereigniszeitanalysen für eine Auswahl von schweren UEs mit CTCAE Grad 3 oder 4 vor, die mit Häufigkeit $\geq 2\%$ in mindestens 1 Arm auftraten. Seine Auswahl beschränkt er dabei auf die Ebene von PTs des MedDRA. Ereigniszeitanalysen für häufige UEs und SUEs sowie weitere Analysen für die schweren UEs auf Ebene der SOC legt der pU im Modul 4 B nicht vor, diese wären jedoch für eine Auswahl spezifischer UEs notwendig. So werden aus der Sichtung der Tabellen mit häufigen Nebenwirkungen beispielsweise potenzielle Nachteile von Lenvatinib identifiziert, etwa bei Betrachtung des PT Hypothyreose (siehe Tabelle 22), die aus der Auswahl des pU in Modul 4 B nicht identifiziert werden. Durch den Abgleich mit den Studienunterlagen wird zudem deutlich, dass in der vom pU in Modul 4 B präsentierten Auswahl nicht alle schweren UEs enthalten sind, welche die eigene Bedingung des pU ($\geq 2\%$ in mindestens 1 Arm) erfüllen. Damit sind selbst die Daten des pU in Modul 4 B unvollständig. Zudem werden auch dadurch potenzielle Nachteile von Lenvatinib bei den schweren UEs übersehen (z. B. PT Hypertonie, siehe Tabelle 24). Es sei hier zudem angemerkt, dass im Studienbericht Auswertungen in Form von Customized bzw. Standardized MedDRA Query (CMQ bzw. SMQ) zu einer Reihe prädefinierter UEs vorliegen, die für eine abschließende Auswahl und Bewertung spezifischer UEs betrachtet werden sollten.

Zusammenfassend sind für die Auswahl und Bewertung spezifischer UEs Ereigniszeitanalysen für alle unerwünschten Ereignisse (UEs, SUEs und schwere UEs) und zwar sowohl auf PT- als auch auf SOC-Ebene notwendig. Da zudem nicht ausgeschlossen ist, dass zu relevanten spezifischen UEs sensitivere Abfragen in Form von CMQ und SMQ vorliegen, wären auch Ereigniszeitanalysen für die im Studienbericht dargestellten CMQs und SMQs notwendig, jeweils unter der Angabe, welche MedDRA-Terms in die jeweilige Auswertung eingegangen sind.

2.6.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.3.2 hinausgehenden Anmerkungen.

2.6.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Das Dossier enthält in Modul 4 B in den Abschnitten 4.2.5.5 und 4.3.1.3.2 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Der pU geht von einer relevanten Interaktion bei einem p-Wert des Interaktionstestes von kleiner 0,05 aus. Der pU berechnet den Test auf Interaktion basierend auf den in den Hauptanalysen verwendeten Modellen durch

Hinzufügen eines Interaktionsterms (Behandlung x Subgruppenfaktor) im entsprechenden Regressionsmodell. Aufgrund von teilweise wenigen Ereignissen und möglicher Konvergenzprobleme werden Modelle ohne Stratifizierung verwendet. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Subgruppenmerkmale

Der pU zieht bei seiner Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib eine Reihe von Subgruppenmerkmalen heran.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale als relevant erachtet und für die Bewertung herangezogen:

- Alter (< 65; ≥ 65 bis < 75; ≥ 75)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Region (Asien-Pazifik; westliche Regionen)
- Vorliegen von MPVI oder ES oder beiden
- BCLC-Stadium (B; C)

Alle oben genannten Subgruppenmerkmale waren prädefiniert.

Unter den vom pU betrachteten Subgruppenmerkmalen finden sich zudem weitere, potenziell relevante Effektmodifikatoren, und zwar das Vorliegen einer Leberzirrhose (ja; nein), die Vorbehandlung mit TACE (ja; nein) und der Ausgangswert des Alpha-Fetoproteins (AFP). Diese Analysen werden aus folgenden Gründen nicht betrachtet:

Für die Subgruppenanalyse nach Vorliegen der Leberzirrhose legt der pU 2 unterschiedliche Operationalisierungen vor, eine davon umfasst die im elektronischen Erfassungsbogen (CRF) dokumentierte Beurteilung durch den Prüfarzt, die andere beruht auf einer unabhängigen radiologischen Bewertung. Zwischen diesen beiden Auswertungen zeigt sich dabei eine bedeutsame Diskrepanz in der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose (etwa 25 % mehr Personen laut unabhängiger radiologischer Bewertung). Der pU beschreibt im Dossier, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose zu Studienbeginn aus dem CRF vermutlich unterschätzt ist, die Bestätigung der Diagnose erfolgte dabei nur falls notwendig, um die klinische Diagnose des HCC zu unterstützen (und wurde demnach zu Studienbeginn nicht systematisch durchgeführt). Aufgrund der beschriebenen großen Diskrepanz sind die Subgruppenanalysen nach Zirrhosestatus nicht verlässlich und werden nicht herangezogen.

Des Weiteren legt der pU eine Subgruppenanalyse nach Vorbehandlung mit TACE (ja / nein) für die Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B zu Studienbeginn vor. Diese Analyse umfasst damit die Untersuchung einer möglichen Effektmodifikation nur bei einem Teil der Patientenpopulation, da sie die Patientinnen und Patienten, die sich zum Studieneinschluss im weiter fortgeschrittenen BCLC-Stadium C befanden, nicht berücksichtigt. Als wesentliche

Frage wird jedoch erachtet, ob sich die Effekte bei allen Patientinnen und Patienten, die im Stadium B mit TACE vorbehandelt waren, von den Effekten bei der mit TACE nicht vorbehandelten Patientenpopulation unterscheiden. Hierfür wäre eine Analyse auf Basis der gesamten Studienpopulation notwendig. Zusammenfassend wird daher die vom pU für eine Teilpopulation der Studie präsentierte Subgruppenanalyse zu TACE in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Die Analysen des pU nach dem Merkmal AFP beruhen auf einem Trennwert von 200 ng/ml. Die Relevanz dieses Trennwerts bleibt aus dem vorgelegten Dossier unklar, der pU liefert hierzu keine Begründung. Daher wird das Subgruppenmerkmal AFP in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen.

2.6.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 B)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Lenvatinib herangezogen.

2.6.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 B)

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

2.6.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 B)

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

2.6.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 B)

2.6.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU adressiert bei seiner Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise die Studie 304. Der pU ordnet diese Studie der Evidenzstufe Ib zu und stuft das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial insgesamt als niedrig ein. Dies begründet der pU vorwiegend durch adäquat durchgeführte Randomisierung und Gruppenzuteilung. Der pU führt aus, dass die statistischen Methoden und Subgruppenanalysen entweder präspezifiziert waren oder gemäß der Verfahrensordnung des G-BA definiert seien, sodass eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden kann. Weiterhin beschreibt der pU das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für einzelne aus seiner Sicht relevante Endpunkte. Laut Angaben des pU sei durch seine Informationsbeschaffung gewährleistet, dass in die

Beurteilung des Zusatznutzens von Lenvatinib jedwede adäquate Evidenz einfließt. Zudem erfülle die Studie 304 vollumfänglich die Anforderungen der EMA, wodurch die Schlussfolgerung zu einer hohen Ergebnissicherheit gerechtfertigt sei. Zusammenfassend beansprucht der pU für die Aussagen zum Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib als Monotherapie für systemisch nicht vorbehandelte Erwachsene mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC auf Basis der Studie 304 eine Einstufung in die Kategorie „Hinweis“.

Für die vorliegende Nutzenbewertung ergeben sich in einigen Aspekten Abweichungen von der Einschätzung des pU. Die Studie 304 wird abweichend vom Vorgehen des pU ausschließlich für die Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose als relevant erachtet und folglich nur für die Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe Abschnitt 2.6.2). Zudem ergeben sich für manche Endpunkte Abweichungen in der Einschätzung der Patientenrelevanz, des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse sowie der Verwertbarkeit der Daten zum EQ-5D (siehe die Abschnitte 2.3.2, 2.6.4.2 und 2.6.4.3.2).

2.6.8.2 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 B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Basierend auf den Daten der Studie 304 ergibt sich laut Angaben des pU ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib für die Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben. Das Bewertungsergebnis des pU beruht auf den laut seinen Ausführungen bestehenden Vorteilen von Lenvatinib bei dem Gesamtüberleben und PFS sowie bei den Endpunkten zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30: Diarrö und Schmerz) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion und EORTC QLQ-HCC18: Körperbild und Ernährung). Diesen stellen sich laut Angaben des pU in den Kategorien UEs, Abbruch wegen UEs, SUEs und UEs mit CTCAE Grad ≥ 3 keine Nachteile von Lenvatinib gegenüber.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der zu betrachtenden Patientenpopulation und Vergleichstherapie (siehe die Abschnitte 2.2 und 2.6.2) sowie zu Relevanz und Interpretation einzelner Endpunkte (siehe die Abschnitte 2.3.2, 2.6.4.2 und 2.6.4.3.2). Schließlich ist angesichts fehlender geeigneter Auswertungen für die häufigen UEs keine adäquate Abwägung aller positiven und negativen Effekte von Lenvatinib möglich (siehe Abschnitt 2.3.3.2). Entgegen der Schlussfolgerung des pU wird in der vorliegenden Nutzenbewertung daher kein Zusatznutzen für Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib abgeleitet.

Die abschließende Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, findet sich in Abschnitt 2.5 des vorliegenden Berichts.

2.6.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 B)

2.6.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Lenvatinib eingesetzt.

2.6.9.2 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.

2.6.9.3 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.

2.6.9.4 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 2.6.4.3.2 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 B, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das HCC nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Lenvatinib indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben [4].

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation in 2 Fragestellungen.

- Fragestellung 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose
- Fragestellung 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B

Der G-BA geht für das vorliegende Anwendungsgebiet davon aus, dass sowohl eine kurative Behandlung entsprechend dem Stadium 0 und A der BCLC [30,31] als auch eine lokoregionäre Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine TACE oder TAE, nicht (mehr) in Betracht kommt. Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Therapie mit Lenvatinib infrage kommen.

Der pU operationalisiert die Patientengruppen für die jeweiligen Fragestellungen wie folgt:

- Fragestellung 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B oder C mit Child-Pugh A, für die eine systemische Therapie infrage kommt
- Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B oder C mit Child-Pugh B, für die eine systemische Therapie infrage kommt

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass aufgrund eines Mangels an Therapiealternativen für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, ein hoher therapeutischer Bedarf an effektiven und verträglichen Behandlungsoptionen für die zu betrachtende Patientengruppe bestehe.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Als Ausgangswert für seine Berechnung zieht der pU die Inzidenz des Leberkarzinoms für das Jahr 2018 sowie die 1-Jahres-Prävalenz des Jahres 2017 heran.

Grundlage der Inzidenz des Leberkarzinoms bildet eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) aus dem Jahr 2015 [32]. Die darin prognostizierten rohen Erkrankungsraten für das Jahr 2016 (Männer: 16,6 neu Erkrankte pro 100 000 Einwohner; Frauen: 7,0 neu Erkrankte pro 100 000 Einwohner) schreibt der pU für beide Geschlechter konstant bis in das Jahr 2018 fort.

Grundlage der Prävalenz des Leberkarzinoms bildet eine Datenbankabfrage des pU beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) für die 1-Jahres-Prävalenz des Jahres 2013 (ICD-10-Code C22) [33]. Unter Hinzuziehung des Bevölkerungsstandes des Jahres 2013 [34] prognostiziert der pU eine konstante 1-Jahres-Prävalenzrate von 0,0089 % für Männer und 0,0036 % für Frauen im Jahr 2017.

Anschließend überträgt der pU die prognostizierte Inzidenzrate und prognostizierte Prävalenzrate auf die Bevölkerungsangaben für 2018 beziehungsweise 2017 der 13. Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes. Für die Untergrenze verwendet er dabei die Vorausberechnung gemäß Variante 1 (Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung) [35], für die Obergrenze Variante 2 (Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung) [36]. Er berechnet so 9565 bis 9604 Neudiagnostizierte mit Leberkarzinom im Jahr 2018 sowie 5065 bis 5085 Patientinnen und Patienten für die 1-Jahres-Prävalenz des Leberkarzinoms im Jahr 2017. Die Eingrenzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten auf die GKV-Zielpopulation nimmt der pU in 5 Rechenschritten vor:

Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit Leberkarzinom

Der pU bezieht sich auf die von ihm ermittelten Ausgangswerte zur Inzidenz und 1-Jahres-Prävalenz des Leberkarzinoms. Er gibt an, für die Untergrenze die minimale Inzidenz des Jahres 2018 und für die Obergrenze die Summe aus der maximalen Inzidenz des Jahres 2018 sowie der maximalen 1-Jahres-Prävalenz des Jahres 2017 anzusetzen. Er erhält eine Spanne von 9565 bis 14 680 Patientinnen und Patienten mit Leberkarzinom.

Schritt 2) Patientinnen und Patienten mit HCC

Der pU ermittelt einen Anteil an Patienten und Patientinnen mit HCC (66 % bis 72,3 %) aus 2 verschiedenen Quellen. Die Untergrenze basiert auf den Angaben der gemeinsamen Veröffentlichung von RKI und GEKID [32]. Die Obergrenze bestimmt er anhand der Angaben des hessischen Krebsregisters [37]. Der pU bestimmt so 6313 bis 10 614 Patientinnen und Patienten mit HCC.

Schritt 3) Patientinnen und Patienten mit HCC im Stadium B und C, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Für die Stadienverteilung des HCC gemäß der BCLC-Klassifikation zieht der pU 2 Quellen heran. Einer Register-basierten Studie von Weinmann et al. aus dem Jahr 2014 [38] entnimmt der pU, dass 17,2 % der Patientengruppe mit HCC ein BCLC-Stadium B und 46,1 % ein BCLC-Stadium C aufweisen. Zudem gibt er auf Grundlage einer retrospektiven Studie von

Schütte et al. aus dem Jahr 2011 [39] an, dass sich 28,07 % beziehungsweise 44,74 % der Patientengruppe mit HCC im Stadium B beziehungsweise C befinden.

- a) Für die Erstlinie der Patientengruppe im BCLC-Stadium B verweist der pU gemäß den Leitlinien auf eine lokoregionäre Therapie mittels TACE [8,9]. Er geht daher davon aus, dass die Zielpopulation ausschließlich Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B umfasst, für die TACE keine geeignete Therapieoption (mehr) darstellt und eine systemische Therapie infrage kommt. Zur Herleitung dieser Patientengruppe zieht der pU die Daten der REFLECT-Studie heran [40], die einen Anteil von 21,8 % im Lenvatinib-Arm und 19,3 % im Sorafenib-Arm der Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B an der gesamten Studienpopulation ausweist. Auf dieser Basis setzt er einen Anteil von 20 % an und berechnet so 215 bis 594 Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B, für die eine systemische Therapie infrage kommt.
- b) Für die Patientengruppe im BCLC-Stadium C nimmt der pU an, dass alle Patientinnen und Patienten gemäß den Leitlinienempfehlungen systemisch behandelt werden [8,9]. Er weist daher 2824 bis 4893 Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium C aus, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Für den Rechenschritt 3) bestimmt der pU daher 3039 bis 5487 Patientinnen und Patienten im Stadium B oder C, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Schritt 4) Patientinnen und Patienten im Stadium Child-Pugh A und B

Der pU stützt sich für die Bestimmung der Anteilswerte auf 2 Quellen. Einer prospektiven Beobachtungsstudie aus Deutschland und Österreich von Ganzen et al. aus dem Jahr 2017 [41] entnimmt er einen Anteil von 68,0 % der Patientinnen und Patienten im Stadium Child-Pugh A und 28,0 % im Stadium Child-Pugh B. Zudem bezieht er sich auf eine Register-basierte Beobachtungsstudie von Marrero et al. aus dem Jahr 2016 [42], die für Patientinnen und Patienten im Stadium Child-Pugh A einen Anteil von 72,7 % sowie 24,4 % im Stadium Child-Pugh B ausweist.

Somit ergeben sich laut pU für den Rechenschritt 4) 2067 bis 3989 Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A und 748 bis 1536 Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B.

Schritt 5) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils aus dem Jahr 2015 von 86,55 % [43] berechnet der pU 1789 bis 3453 Patientinnen und Patienten mit HCC im BCLC-Stadium B oder C mit Child-Pugh A, für die eine systemische Therapie infrage kommt (Fragestellung 1) sowie 647 bis 1330 Patientinnen und Patienten mit HCC im BCLC-Stadium B oder C mit Child-Pugh B, für die eine systemische Therapie infrage kommt (Fragestellung 2). Insgesamt weist der pU somit 2436 bis 4783 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Folgende methodische Aspekte sind bei der Herleitung der Zielpopulation jedoch kritisch zu sehen:

Für die vom pU ermittelten Ausgangswerte zur Inzidenz- und 1-Jahres-Prävalenzrate des Leberkarzinoms liegen aktuellere Daten vor, als vom pU ausgewiesen. Laut einem Bericht des RKI aus dem Jahr 2017 ergibt sich für das Jahr 2018 eine prognostizierte Inzidenz in Höhe von 10 300 neu erkrankten Patientinnen und Patienten [44].

Zu Schritt 1) Als Ausgangsbasis seiner Berechnung berücksichtigt der pU die Inzidenz des Jahres 2018 als Untergrenze sowie Inzidenz des Jahres 2018 plus die 1-Jahres-Prävalenz des Vorjahrs als Obergrenze.

Für die Untergrenze werden dadurch Patientinnen und Patienten vernachlässigt, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein intermediäres oder fortgeschrittenes Stadium (BCLC-Stadium B oder C) progredieren. Für die Obergrenze ist die zusätzliche Verwendung der 1-Jahres-Prävalenz nicht nachvollziehbar. Die 1-Jahres-Prävalenz beschreibt die zu einem gegebenen Zeitpunkt lebenden Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 1 vorhergehenden Jahr neu erkrankt sind. Mit der Obergrenze bestehend aus Inzidenz plus 1-Jahres-Prävalenz werden dadurch zum einen auch diagnostizierte Patientinnen und Patienten im intermediären oder fortgeschrittenen Stadium des Vorjahrs erfasst, die bereits eine systemische Therapie erhalten haben und somit nicht für die Zielpopulation infrage kommen. Zum anderen werden durch dieses Vorgehen nicht alle prävalenten Patientinnen und Patienten aus früheren Stadien berücksichtigt, die im Betrachtungsjahr in ein fortgeschrittenes Stadium in ein BCLC-Stadium B oder C progredieren können. Aus den vom pU mitgelieferten Quellen ist es nicht möglich, diese Angaben zu entnehmen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die vom pU berechnete Obergrenze trotz methodischer Mängel in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung liegt.

Grundsätzlich ist zudem für die weiteren Rechenschritte anzumerken, dass die Übertragung von Anteilswerten, die sich auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung beziehen, auf die prävalente Patientengruppe innerhalb der Obergrenze zu Unsicherheit führt.

Zu Schritt 3) Für die Stadienverteilung nach BCLC-Klassifizierung zieht der pU 2 Quellen heran. Die angegebenen Anteilswerte (Stadium B: 28,07 %; Stadium C: 44,74 %) lassen sich anhand der vom pU mitgelieferten Quelle von Schütte 2011 [39] nicht nachvollziehen.

Zu a) Für die Bestimmung der Patientengruppe mit BCLC-Stadium B, für die eine systemische Therapie infrage kommt, stützt sich der pU auf klinische Daten der REFLECT-Studie. Diese weist mit 19,3 % bis 21,9 % den Anteil der Patientengruppe im BCLC-Stadium B mit einer erhaltenen systemischen Therapie an allen Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B oder C aus. Der vom pU angesetzte Anteilswert von 20 % lässt sich nicht auf den vorherigen Teilschritt (Patientinnen und Patienten mit HCC im BCLC-Stadium B) übertragen, da die

Grundgesamtheit des vorherigen Rechenschrittes im Vergleich zur Grundgesamtheit des herangezogenen Anteilswertes unterschiedlich ist. Zudem ist anzumerken, dass sich Anteilswerte aus klinischen Studien aufgrund der Selektivität nur bedingt für epidemiologische Fragestellungen nutzen lassen. Rechenschritt 3) ist daher für die Patientengruppe im BCLC-Stadium B, für die eine systemische Therapie infrage kommt, mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 4) Der pU nimmt für die Berechnung der Patientengruppen in den jeweiligen Fragestellungen ausschließlich eine Unterteilung nach Child-Pugh A und B vor. Er impliziert damit, dass Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose ebenfalls im Stadium Child-Pugh A enthalten sind. Für die Bestimmung der Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder B zieht der pU 2 Beobachtungsstudien heran. Die Anteilswerte aus Ganten 2017 sind nicht auf den vorherigen Rechenschritt übertragbar, da die Grundgesamtheit der Beobachtungsstudie auch Patientinnen und Patienten der BCLC-Stadien A und D enthält [41]. Der Studie Marrero 2016 entnimmt der pU ebenfalls einen Anteilswert, der sich auf Patientinnen und Patienten in den BCLC-Stadien A bis D bezieht [42]. Eine differenzierte Analyse dieser Publikation ist zu entnehmen, dass innerhalb der BCLC-Stadien B und C circa 60,5 % der Patientinnen und Patienten einen Child-Pugh-Score A und circa 39,5 % der Patientinnen und Patienten einen Child-Pugh-Score B aufweisen [42].

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unsicher. Für die Untergrenze ist jedoch von einer Unterschätzung auszugehen, da der pU die Patientengruppe vernachlässigt, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurde und im Betrachtungsjahr in ein intermediäres oder fortgeschrittenes Stadium progrediert. Für die Obergrenze ist trotz methodischer Mängel davon auszugehen, dass sich diese in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung befindet.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Unter der Annahme konstanter hoher Erkrankungsraten und unter Berücksichtigung der Bevölkerungsentwicklung geht der pU von einer relativ konstanten Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des Leberkarzinoms bis zum Jahr 2022 aus.

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 B, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat für Lenvatinib zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose (Fragestellung 1): Sorafenib
- Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B (Fragestellung 2): Best supportive Care

Der pU stellt ausschließlich die Jahrestherapiekosten von Sorafenib dar.

Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Die Kosten für Best supportive Care sind patientenindividuell unterschiedlich.

Die Kosten von Lenvatinib weist der pU separat für die Patientengruppe unter 60 kg und die Patientengruppe ab 60 kg aus. Aktuelle Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 weisen ein durchschnittliches Körpergewicht von 77 kg aus [45]. Aus diesem Grund werden in der folgenden Bewertung ausschließlich die Angaben des pU zu Lenvatinib für die Patientengruppe ab 60 kg berücksichtigt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [4,5]. Der pU geht für Lenvatinib und Sorafenib von einer kontinuierlichen Therapie aus. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [4,5]. Der pU gibt einen täglichen Verbrauch von 12 mg für Lenvatinib sowie für Sorafenib einen Verbrauch von 400 mg 2-mal täglich an.

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 15.07.2018 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass gemäß Fachinformation [4,5] keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen der Wirkstoffe Lenvatinib und Sorafenib anfallen, die über die üblichen

Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen. Für Lenvatinib vernachlässigt er dadurch geringfügige zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie zum Beispiel eine regelmäßige Kontrolle auf Proteinurie.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten von Lenvatinib mit 76 269,67 € pro Patientin beziehungsweise Patient über 60 kg. Die Angaben enthalten die Arzneimittelkosten. Diese sind plausibel.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patientin und Patient für Sorafenib in Höhe von 59 931,05 € entsprechen ebenfalls den Arzneimittelkosten und sind plausibel.

Für Lenvatinib vernachlässigt der pU geringfügige zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie zum Beispiel eine regelmäßige Kontrolle auf Proteinurie.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU diskutiert unter anderem Aspekte der Kontraindikationen sowie der Patienten- und Arztpräferenzen und gibt an, dass eine datengestützte Berücksichtigung dieser nicht möglich ist. Zudem beschreibt er, dass sich die zu erwartenden Marktanteile von Lenvatinib bei Leberkarzinom aufgrund möglicher Neuzulassungen im selben Indikationsgebiet in den nächsten Jahren nicht zuverlässig abschätzen ließen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind unsicher. Für die Untergrenze ist jedoch von einer Unterschätzung auszugehen, da der pU die Patientengruppe vernachlässigt, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurde und im Betrachtungsjahr in ein intermediäres oder fortgeschrittenes Stadium progrediert. Für die Obergrenze ist trotz methodischer Mängel davon auszugehen, dass sich diese in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung befindet.

Zusätzlich lässt sich aus einer differenzierteren Analyse der Studie Marrero 2016 für die Patientengruppe mit HCC im BCLC-Stadium B und C ein höherer Anteil des Child-Pugh B (39,5 %) und somit ein geringerer Anteil des Child-Pugh A ableiten [42], als vom pU ausgewiesen.

Die Arzneimittelkosten von Lenvatinib sind plausibel. Für Sorafenib sind die Jahrestherapiekosten ebenfalls plausibel.

Für Lenvatinib vernachlässigt der pU geringfügige zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die gemäß Fachinformation anfallen [4].

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 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Lenvatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die noch keine systemische Therapie erhalten haben: ▪ mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose	Sorafenib	Zusatznutzen nicht belegt ^d
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die noch keine systemische Therapie erhalten haben: ▪ mit Child-Pugh B	BSC ^c	Zusatznutzen nicht belegt

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionäre Therapie im BCCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo-)Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommt. Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patienten mit BCCLC-Stadium D nicht für eine Therapie mit Lenvatinib infrage kommen.
b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
c: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
d: In die relevante Studie wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen.

BCCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TACE: transarterielle Chemoembolisation; TAE: transarterielle Embolisation

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 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe ^a	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^b	Kommentar
Lenvatinib	<p>erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatzellulärem Karzinom (HCC), die noch keine systemische Therapie erhalten haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose (Fragestellung 1) ▪ mit Child-Pugh B (Fragestellung 2) 	<p>2436 bis 4783</p> <p>1789 bis 3453</p> <p>647 bis 1330</p>	<p>Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind unsicher. Für die Untergrenze ist jedoch von einer Unterschätzung auszugehen, da der pU die Patientengruppe vernachlässigt, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurde und im Betrachtungsjahr in ein intermediäres oder fortgeschrittenes Stadium progrediert. Für die Obergrenze ist trotz methodischer Mängel davon auszugehen, dass sich diese in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung befindet.</p> <p>Zusätzlich lässt sich aus einer differenzierteren Analyse der Studie Marrero 2016 für die Patientengruppe mit HCC im BCLC-Stadium B und C ein höherer Anteil des Child-Pugh B (39,5 %) und somit ein geringerer Anteil des Child-Pugh A ableiten [42], als vom pU ausgewiesen.</p>

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionäre Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo-)Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) in Betracht kommt. Es wird ebenfalls davon ausgegangen, dass Patienten mit BCLC-Stadium D nicht für eine Therapie mit Lenvatinib infrage kommen.

b: Angaben des pU.

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: 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	erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatzellulärem Karzinom (HCC), die noch keine systemische Therapie erhalten haben	76 269,67 ^b	Die Arzneimittelkosten von Lenvatinib sind plausibel. Für Sorafenib sind die Jahrestherapiekosten ebenfalls plausibel. Für Lenvatinib vernachlässigt der pU geringfügige zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die gemäß Fachinformation anfallen [4].
Sorafenib	▪ mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose (Fragestellung 1)	59 931,05	
Best supportive Care ^c	▪ mit Child-Pugh B (Fragestellung 2)	keine Angabe	Die Kosten für Best supportive Care sind patientenindividuell unterschiedlich.

a: Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten.
b: Die Kosten von Lenvatinib weist der pU separat für die Patientengruppe unter 60 kg und die Patientengruppe ab 60 kg aus. Aktuelle Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 weisen ein durchschnittliches Körpergewicht von 77 kg aus [45]. Aus diesem Grund werden in der folgenden Bewertung ausschließlich die Angaben des pU zu Lenvatinib für die Patientengruppe ab 60 kg berücksichtigt.
c: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
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 August 2018 übernommen (Eisai 2018).“

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 8 mg (zwei 4-mg-Kapseln) einmal täglich bei Patienten mit einem Körpergewicht von < 60 kg und 12 mg (drei 4-mg-Kapseln) einmal täglich bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 60 kg. Dosisanpassungen richten sich ausschließlich nach den beobachteten Toxizitäten und nicht nach Veränderungen des Körpergewichts während der Behandlung. 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. 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 einiger Nebenwirkungen kann eine Therapieunterbrechung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Lenvatinib-Therapie erforderlich machen. 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. Einzelheiten zur Überwachung, Dosisanpassung und zu Behandlungsabbruch sind in Tabelle 1-D und Tabelle 1-E aufgeführt. Die Schweregrade basieren auf den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI).

Tabelle 1-D: Dosisanpassungen der empfohlenen Tagesdosis von Lenvatinib bei HCC-Patienten

Anfangsdosis		$\geq 60 \text{ kg KG}$ 12 mg (drei 4-mg-Kapseln oral einmal täglich)	< 60 kg KG 8 mg (zwei 4-mg-Kapseln oral einmal täglich)
Anhaltende und nicht tolerierbare Toxizitäten (Grad 2 oder Grad 3)^a			
Unerwünschte Wirkung	Modifikation	Angepasste Dosis^b ($\geq 60 \text{ kg KG}$)	Angepasste Dosis^b (< 60 kg KG)
Erstes Auftreten ^c	Unterbrechung bis zum Abklingen auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert ^d	8 mg (zwei 4-mg-Kapseln) oral, einmal täglich	4 mg (eine 4-mg-Kapsel) oral, einmal täglich
Zweites Auftreten (gleiche Reaktion oder neue Reaktion)	Unterbrechung bis zum Abklingen auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert ^d	4 mg (eine 4-mg-Kapsel) oral, einmal täglich	4 mg (eine 4-mg-Kapsel) oral, alle zwei Tage
Drittes Auftreten (gleiche Reaktion oder neue Reaktion)	Unterbrechung bis zum Abklingen auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert ^d	4 mg (eine 4-mg-Kapsel) oral, alle zwei Tage	Absetzen der Behandlung
Lebensbedrohliche Toxizitäten (Grad 4): Absetzen der Behandlung^e			
a: Einleitung einer medizinischen Behandlung gegen Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall vor Behandlungsunterbrechung oder Dosisreduktion.			
b: Schrittweise Dosisreduktion, je nach vorheriger Dosis (12 mg, 8 mg, 4 mg oder 4 mg alle zwei Tage).			
c: Hämatologische Toxizität oder Proteinurie – beim ersten Auftreten keine Dosisanpassung erforderlich.			
d: Bei einer hämatologischen Toxizität kann die Behandlung nach Abklingen auf Grad 2 wieder aufgenommen werden; Proteinurie: Fortsetzung bei Rückbildung auf weniger als 2 g/24 Stunden			
e: Außer bei auffälligen Laborwerten (die als nicht-lebensbedrohlich eingestuft werden), die wie Reaktionen von Grad 3 behandelt werden sollten.			
kg: Kilogramm; KG: Körpermengen; mg: Milligramm			

Tabelle 1-E: Unerwünschte Wirkungen, die eine Dosisanpassung von Lenvatinib beim DTC und HCC erfordern

Unerwünschte Wirkung	Schweregrad	Maßnahme	Dosisreduktion und Wiederaufnahme der Lenvatinib-Behandlung
<i>Hypertonie</i>	<i>Grad 3</i> <i>(trotz optimaler antihypertensiver Therapie)</i>	<i>Behandlungsunterbrechung</i>	<i>Rückbildung auf Grad 0, 1 oder 2. Siehe ausführliche Hinweise in Tabelle 4, Abschnitt 4.4. der Fachinformation</i>
	<i>Grad 4</i>	<i>Absetzen der Behandlung</i>	<i>Keine Wiederaufnahme der Behandlung</i>
<i>Proteinurie</i>	$\geq 2 \text{ g}/24 \text{ Stunden}$	<i>Behandlungsunterbrechung</i>	<i>Rückbildung auf weniger als 2 g/24 Stunden</i>
<i>Nephrotisches Syndrom</i>	—	<i>Absetzen der Behandlung</i>	<i>Keine Wiederaufnahme der Behandlung</i>
<i>Nierenfunktionsstörung oder Nierenversagen</i>	<i>Grad 3</i>	<i>Behandlungsunterbrechung</i>	<i>Rückbildung auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert</i>
	<i>Grad 4*</i>	<i>Absetzen der Behandlung</i>	<i>Keine Wiederaufnahme der Behandlung</i>
<i>Funktionsstörungen des Herzens</i>	<i>Grad 3</i>	<i>Behandlungsunterbrechung</i>	<i>Rückbildung auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert</i>
	<i>Grad 4</i>	<i>Absetzen der Behandlung</i>	<i>Keine Wiederaufnahme der Behandlung</i>
<i>PRES/RPLS</i>	<i>Alle Grade</i>	<i>Behandlungsunterbrechung</i>	<i>Bei Rückbildung auf Grad 0–1 Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis erwägen.</i>
<i>Hepatotoxizität</i>	<i>Grad 3</i>	<i>Behandlungsunterbrechung</i>	<i>Rückbildung auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert</i>
	<i>Grad 4*</i>	<i>Absetzen der Behandlung</i>	<i>Keine Wiederaufnahme der Behandlung</i>
<i>Arterielle Thromboembolien</i>	<i>Alle Grade</i>	<i>Absetzen der Behandlung</i>	<i>Keine Wiederaufnahme der Behandlung</i>
<i>Blutungen</i>	<i>Grad 3</i>	<i>Behandlungsunterbrechung</i>	<i>Rückbildung auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert</i>
	<i>Grad 4</i>	<i>Absetzen der Behandlung</i>	<i>Keine Wiederaufnahme der Behandlung</i>
<i>Gastrointestinale Perforation oder Fistel</i>	<i>Grad 3</i>	<i>Behandlungsunterbrechung</i>	<i>Rückbildung auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert</i>
	<i>Grad 4</i>	<i>Absetzen der Behandlung</i>	<i>Keine Wiederaufnahme der Behandlung</i>

Unerwünschte Wirkung	Schweregrad	Maßnahme	Dosisreduktion und Wiederaufnahme der Lenvatinib-Behandlung
<i>Fisteln, die nicht den Gastrointestinal-Trakt betreffen</i>	Grad 4	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
<i>QT-Zeit-Verlängerung</i>	> 500 ms	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf < 480 ms oder den Ausgangswert
<i>Diarrhoe</i>	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.</p> <p>PRES: <i>Posteriore reversible Enzephalopathie-Syndrom</i>; RPLS: <i>Reversible posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom</i></p>			

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Es scheint, dass Patienten ≥ 75 Jahre sowie Patienten weißer Abstammung oder weiblichen Geschlechts oder Patienten mit Leberinsuffizienz mit schlechteren Ausgangswerten (Child-Pugh A mit einem Score von 6 im Vergleich zu einem Score von 5) Lenvatinib schlechter vertragen. Außer bei HCC-Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberinsuffizienz oder mit schwerer Niereninsuffizienz sollte die Behandlung mit der empfohlenen Anfangsdosis von 8 mg (zwei 4-mg-Kapseln) bei einem Körpergewicht < 60 kg bzw. 12 mg (drei 4-mg-Kapseln) bei einem Körpergewicht ≥ 60 kg begonnen werden. Anschließend sollte die Dosis auf der 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 und 4.8 der Fachinformation).

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen waren für die in der HCC-Studie aufgenommenen Patientengruppen mit leichter Leberinsuffizienz (Child-Pugh A) keine Dosisanpassungen erforderlich. Die wenigen verfügbaren Daten reichen nicht aus, um eine Dosierungsempfehlung für HCC-Patienten mit mittelschwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh B) zu geben. Eine engmaschige Überwachung der allgemeinen Verträglichkeit wird

für diese Patienten empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation). Die Anwendung von Lenvatinib wurde bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C) nicht untersucht und wird für die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sind in Hinblick auf die Nierenfunktion bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Niereninsuffizienz keine Dosisanpassungen erforderlich. Die verfügbaren Daten erlauben keine Dosierungsempfehlung für HCC-Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz.

Ältere Patienten

Es ist keine Anpassung der Anfangsdosis auf Grund des Lebensalters erforderlich. Über die Anwendung bei Patienten ≥ 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 August 2018 verwiesen. Das Sicherheitsprofil von Lenvatinib basiert auf den Daten von 452 Patienten mit differenziertem

Schilddrüsenerkrankungen (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
<i>Systolischer BD $\geq 140 \text{ mmHg}$ bis $< 160 \text{ mmHg}$ oder diastolischer BD $\geq 90 \text{ mmHg}$ bis $< 100 \text{ mmHg}$</i>	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.
<i>Systolischer BD $\geq 160 \text{ mmHg}$ oder diastolischer BD $\geq 100 \text{ mmHg}$ trotz optimaler antihypertensiver Therapie</i>	1. Vorübergehendes Absetzen von Lenvatinib 2. Wenn der systolische BD $\leq 150 \text{ mmHg}$, der diastolische BD $\leq 95 \text{ mmHg}$ 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)
<i>Lebensbedrohliche Folgen (maligne Hypertonie, neurologisches Defizit oder hypertensive Krise)</i>	Eine Notfallbehandlung ist indiziert. Lenvatinib absetzen und eine adäquate medizinische Behandlung durchführen.

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 Auftreten eines nephrotischen Syndroms soll Lenvatinib abgesetzt werden.

Hepatotoxizität

Bei HCC-Patienten, die in der Studie REFLECT mit Lenvatinib behandelt wurden, wurden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Leber wie hepatische Enzephalopathie und Leberversagen (einschließlich tödliche Verläufe) häufiger beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation) als bei Patienten, die mit Sorafenib behandelt wurden. Patienten, die bei Behandlungsbeginn eine schwerere Leberinsuffizienz und/oder eine höhere Tumorlast im Bereich der Leber aufwiesen, hatten ein höheres Risiko, eine hepatische Enzephalopathie und ein Leberversagen zu entwickeln. Eine hepatische Enzephalopathie trat zudem häufiger bei Patienten ab 75 Jahren auf. Etwa die Hälfte der Fälle von

Leberversagen und ein Drittel der Fälle von hepatischer Enzephalopathie wurden bei Patienten mit progredienter Erkrankung berichtet.

Für HCC-Patienten mit mittelschwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh B) liegen nur sehr wenige Daten vor, für HCC-Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C) sind derzeit keine Daten verfügbar. Da Lenvatinib hauptsächlich über den Weg der hepatischen Metabolisierung eliminiert wird, ist bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberinsuffizienz ein Anstieg der Exposition zu erwarten.

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 Diarrhoeen 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).

Posteriore 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 verlaufene 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. Ösophagotrachealfisteln, kam es zu einigen Blutungsfällen. Fälle von tödlich verlaufenden intrakranialen 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, Ösophagotrachealfisteln, Ösophagusfisteln, Hautfisteln, Fisteln im weiblichen Genitaltrakt). Frühere Operationen oder Radiotherapien können Risikofaktoren

sein, die zu diesem Geschehen beitragen. 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 EKG-Veränderungen und das Fortbestehen der Hypokalzämie angepasst werden.

Störung der Suppression von Thyroidea-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 Schilddrüsensuppression (siehe Abschnitt 4.8 „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ der Fachinformation). Die Spiegel des Thyroideastimulierenden Hormons (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 ≥ 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

Es liegen keine Daten vor, die dafür sprechen, dass bei Lenvatinib das Risiko einer möglichen Induktion von CYP3A4 oder Pgp im Gastrointestinaltrakt ausgeschlossen werden kann. Dies könnte möglicherweise zu einer verminderten Bioverfügbarkeit von oralen CYP3A4/Pgp-Substraten führen. Dieser Umstand ist bei der gleichzeitigen Anwendung von oralen CYP3A4/Pgp-Substraten zu berücksichtigen, bei denen eine Wirksamkeitserhaltung sehr wichtig ist. CYP3A4-Substrate mit einem bekanntermaßen engen therapeutischen Index (wie z. B. Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Bepridil oder Mutterkornalkaloide (Ergotamin, Dihydroergotamin)) sind bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt werden, daher mit Vorsicht anzuwenden.

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 Sauglinge 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 Eierstocken 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 des PPE. Es gibt auch Berichte über Überdosierungen von Lenvatinib, bei denen Einzelpausen 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: August 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. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology 2011; 53(3): 1020-1022.
4. Eisai. Lenvima 4 mg/10 mg Hartkapseln: Fachinformation. 2018.
5. Bayer. Nexavar 200 mg Filmtabletten: Fachinformation. 2018.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
7. Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Diagnostik und Therapie des hepatzellulären Karzinoms: Langversion 1.0; AWMF-Registernummer: 032/053OL [online]. 05.2013. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/S3-HCC-OL-Langversion-V1.0.pdf.
8. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23 (Suppl 7): vii41-vii48.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018; 69(1): 182-236.
10. Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. Cancer Treat Rev 2011; 37(3): 212-220.
11. Sieghart W, Hucke F, Peck-Radosavljevic M. Transarterial chemoembolization: modalities, indication, and patient selection. J Hepatol 2015; 62(5): 1187-1195.
12. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis 2010; 30(1): 52-60.

13. Berg P, Book K, Dinkel A, Henrich G, Marten-Mittag B, Mertens D et al. Progredienzangst bei chronischen Erkrankungen. Psychother Psychosom Med Psychol 2011; 61: 32-37.
14. Herschbach P, Dankert A, Duran-Atzinger G, Waadt S, Engst-Hastreiter U, Keller M et al. Diagnostik von Progredienzangst: Entwicklung eines Fragebogens zur Erfassung von Progredienzangst bei Patienten mit Krebserkrankungen, Diabetes mellitus und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in der Rehabilitation [online]. 08.2001. URL: <http://forschung.deutsche-rentenversicherung.de/ForschPortalWeb/rehaDoc.pdf?rehaid=82EF8B8F899B55CEC1256E6A003B729D>.
15. Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. In: Goerling, U. (Ed). Psycho-oncology. Berlin: Springer; 2014. S. 11-29. (Recent Results in Cancer Research; Band 197).
16. Mehnert A, Herschbach P, Berg P, Koch U. Progredienzangst bei Brustkrebspatientinnen: Validierung der Kurzform des Progredienzangstfragebogens PA-F-KF. Z Psychosom Med Psychother 2006; 52(3): 274-288.
17. Hesse M, Heydweiller K, Mücke M, Cuhls H, Radbruch L. Angst bei fortschreitenden Erkrankungen. Dtsch Med Wochenschr 2016; 141(17): 1229-1234.
18. Food and Drug Administration. Guidance for industry: clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics [online]. 05.2007. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>.
19. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie O. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Berlin: DGHO; 2013. (Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO).
20. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Regulators' assessment for marketing authorization decisions [online]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3002/BfArM.pdf>.
21. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. 2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf.
22. Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß §35a SGB V: Vemurafenib [online]. URL: https://hautkrebs.files.wordpress.com/2012/07/stellungnahme_ado_iqwig_vemurafenib_final.pdf.
23. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993; 85(5): 365-376.

24. Chie WC, Blazeby JM, Hsiao CF, Chiu HC, Poon RT, Mikoshiba N et al. International cross-cultural field validation of an European Organization for Research and Treatment of Cancer questionnaire module for patients with primary liver cancer: the European Organization for Research and Treatment of Cancer quality-of-life questionnaire HCC18. *Hepatology* 2012; 4(55): 1122-1129.
25. Blazeby JM, Currie E, Zee BC, Chie WC, Poon RT, Garden OJ. Development of a questionnaire module to supplement the EORTC QLQ-C30 to assess quality of life in patients with hepatocellular carcinoma: the EORTC QLQ-HCC18. *Eur J Cancer* 2004; 40(16): 2439-2444.
26. Giesinger JM, Kieffer JM, Fayers PM, Groenvold M, Petersen MA, Scott NW et al. Replication and validation of higher order models demonstrated that a summary score for the EORTC QLQ-C30 is robust. *J Clin Epidemiol* 2016; 69: 79-88.
27. Pickard AS, Ray S, Ganguli A, Cella D. Comparison of FACT- and EQ-5D-based utility scores in cancer. *Value Health* 2012; 15(2): 305-311.
28. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-33 [online]. 29.08.2018 [Zugriff: 05.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 660). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-33_Bosutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
30. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19(3): 329-338.
31. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018; 391(10127): 1301-1314.
32. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2011/2012. Berlin: RKI; 2015. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?blob=publicationFile.
33. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: 1-Jahres-Prävalenzen; Fallzahlen; 2009-2013 [online]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
34. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand 2013 auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=C4C37DA6A2A25F7C5C7F5BC86F8B87C0.tomcat_GO_2_2?Menu=Neu.
35. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Variante 1 [online]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data>.

36. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Variante 2 [online]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=C4C37DA6A2A25F7C5C7F5BC86F8B87C0.to_mcat_Go_2_2?Menu=Neu.
37. Landesärztekammer Hessen. Krebs in Hessen 2015: Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2011-2015.
38. Weinmann A, Koch S, Niederle IM, Schulze-Bergkamen H, König J, Hoppe-Lotichius M et al. Trends in epidemiology, treatment, and survival of hepatocellular carcinoma patients between 1998 and 2009: an analysis of 1066 cases of a German HCC registry. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48(3): 279-289.
39. Schütte K, Zimmermann L, Bornschein J, Csepregi A, Rühl R, Ricke J et al. Sorafenib therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in advanced liver cirrhosis. *Digestion* 2011; 83(4): 275-282.
40. Eisai. A multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial to compare the efficacy and safety of lenvatinib (E7080) versus sorafenib in first-line treatment of subjects with unresectable hepatocellular carcinoma: study E7080-G000-304; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
41. Ganen TM, Stauber RE, Schott E, Malfertheiner P, Buder R, Galle PR et al. Sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma: results of the observational INSIGHT study. *Clin Cancer Res* 2017; 23(19): 5720-5728.
42. Marrero JA, Kudo M, Venook AP, Ye SL, Bronowicki JP, Chen XP et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: the GIDEON study. *J Hepatol* 2016; 65(6): 1140-1147.
43. GKV-Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung [online]. 2017. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2017_q2/GKV_Kennzahlen_Booklet_Q2-2017_300dpi_2017-09-14.pdf.
44. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2013/2014. Berlin: RKI; 2017. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=03C1659DC5AD782285C595D8F5ABDFFA.2_cid298?blob=publicationFile.
45. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 26.09.2018]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?blob=publicationFile>.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 22: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 10\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib, Studie 304

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lenvatinib N = 476	Sorafenib N = 475
Gesamtrate UEs	470 (98,7)	472 (99,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	84 (17,6)	78 (16,4)
Endokrine Erkrankungen	84 (17,6)	12 (2,5)
Hypothyreose	78 (16,4)	8 (1,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	371 (77,9)	357 (75,2)
Diarrhoe	184 (38,7)	220 (46,3)
Ubelkeit	93 (19,5)	68 (14,3)
Abdominalschmerz	81 (17,0)	87 (18,3)
Erbrechen	77 (16,2)	36 (7,6)
Obstipation	76 (16,0)	52 (10,9)
Aszites	68 (14,3)	44 (9,3)
Schmerzen Oberbauch	58 (12,2)	40 (8,4)
Stomatitis	45 (9,5)	56 (11,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	284 (59,7)	243 (51,2)
Ermuedung	141 (29,6)	119 (25,1)
Fieber	69 (14,5)	63 (13,3)
Oedem peripher	66 (13,9)	33 (6,9)
Asthenie	54 (11,3)	48 (10,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	85 (17,9)	54 (11,4)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	144 (30,3)	134 (28,2)
Untersuchungen	304 (63,9)	255 (53,7)
Gewicht erniedrigt	147 (30,9)	106 (22,3)
Thrombozytenzahl vermindert	87 (18,3)	58 (12,2)
Bilirubin im Blut erhöht	71 (14,9)	63 (13,3)
Aspartataminotransferase erhöht	65 (13,7)	80 (16,8)
Alaninaminotransferase erhöht	53 (11,1)	52 (10,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	220 (46,2)	196 (41,3)
Appetit vermindert	162 (34,0)	127 (26,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	180 (37,8)	132 (27,8)
Rueckenschmerzen	50 (10,5)	31 (6,5)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	51 (10,7)	57 (12,0)
Erkrankungen des Nervensystems	163 (34,2)	106 (22,3)
Psychiatrische Erkrankungen	56 (11,8)	46 (9,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 10\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib, Studie 304 (Fortsetzung)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lenvatinib N = 476	Sorafenib N = 475
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	151 (31,7)	84 (17,7)
Proteinurie	117 (24,6)	54 (11,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	213 (44,7)	148 (31,2)
Dysphonie	113 (23,7)	57 (12,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	237 (49,8)	353 (74,3)
palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	128 (26,9)	249 (52,4)
Ausschlag	46 (9,7)	76 (16,0)
Alopezie	14 (2,9)	119 (25,1)
Gefaesserkrankungen	214 (45,0)	152 (32,0)
Hypertonie	201 (42,2)	144 (30,3)

a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;
UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 23: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT $\geq 2\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib, Studie 304

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lenvatinib N = 476	Sorafenib N = 475
Gesamtrate SUEs	205 (43,1)	144 (30,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	50 (10,5)	41 (8,6)
Aszites	12 (2,5)	11 (2,3)
Abdominalschmerz	6 (1,3)	10 (2,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	28 (5,9)	14 (2,9)
Leber- und Gallenerkrankungen	41 (8,6)	22 (4,6)
Leberversagen	14 (2,9)	8 (1,7)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	39 (8,2)	22 (4,6)
Untersuchungen	12 (2,5)	5 (1,1)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	21 (4,4)	5 (1,1)
Appetit vermindert	11 (2,3)	2 (0,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	14 (2,9)	13 (2,7)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	29 (6,1)	27 (5,7)
Progression eines malignen Neoplasmas	10 (2,1)	14 (2,9)
Erkrankungen des Nervensystems	44 (9,2)	12 (2,5)
hepatische Enzephalopathie	21 (4,4)	3 (0,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	12 (2,5)	4 (0,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	21 (4,4)	10 (2,1)

a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 24: Häufige schwere UEs mit CTCAE Grad ≥ 3 (in der SOC oder im PT $\geq 2\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib, Studie 304

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lenvatinib N = 476	Sorafenib N = 475
Gesamtrate UEs mit CTCAE Grad ≥ 3	357 (75,0)	316 (66,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	37 (7,8)	26 (5,5)
Anaemie	16 (3,4)	17 (3,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	75 (15,8)	78 (16,4)
Diarrhoe	20 (4,2)	20 (4,2)
Abdominalschmerz	8 (1,7)	13 (2,7)
Aszites	18 (3,8)	14 (2,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	48 (10,1)	37 (7,8)
Ermuedung	18 (3,8)	17 (3,6)
Asthenie	14 (2,9)	11 (2,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	54 (11,3)	37 (7,8)
Leberversagen	15 (3,2)	12 (2,5)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	40 (8,4)	27 (5,7)
Untersuchungen	150 (31,5)	121 (25,5)
Gewicht erniedrigt	36 (7,6)	14 (2,9)
Thrombozytenzahl vermindert	26 (5,5)	16 (3,4)
Bilirubin im Blut erhöht	31 (6,5)	23 (4,8)
Aspartataminotransferase erhöht	24 (5,0)	38 (8,0)
Alaninaminotransferase erhöht	16 (3,4)	16 (3,4)
Leukozytenzahl erniedrigt	12 (2,5)	8 (1,7)
Neutrophilenzahl erniedrigt	15 (3,2)	8 (1,7)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	26 (5,5)	19 (4,0)
alkalische Phosphatase im Blut erhöht	10 (2,1)	7 (1,5)
Lipase erhöht	13 (2,7)	9 (1,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	65 (13,7)	38 (8,0)
Appetit vermindert	22 (4,6)	6 (1,3)
Hyponatriämie	20 (4,2)	9 (1,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	18 (3,8)	14 (2,9)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	28 (5,9)	32 (6,7)
Progression eines malignen Neoplasmas	10 (2,1)	15 (3,2)
Erkrankungen des Nervensystems	47 (9,9)	20 (4,2)
hepatische Enzephalopathie	23 (4,8)	7 (1,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	38 (8,0)	15 (3,2)
Proteinurie	27 (5,7)	8 (1,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Häufige schwere UEs mit CTCAE Grad ≥ 3 (in der SOC oder im PT $\geq 2\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib, Studie 304 (Fortsetzung)

SOC^a PT^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lenvatinib N = 476	Sorafenib N = 475
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	25 (5,3)	16 (3,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	17 (3,6)	64 (13,5)
palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	14 (2,9)	54 (11,4)
Gefaesserkrankungen	116 (24,4)	73 (15,4)
Hypertonie	111 (23,3)	68 (14,3)

a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 25: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC oder im PT $\geq 1\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Lenvatinib vs. Sorafenib, Studie 304

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lenvatinib N = 476	Sorafenib N = 475
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	94 (19,7)	69 (14,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (2,5)	15 (3,2)
Abdominalschmerz	2 (0,4)	5 (1,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	19 (4,0)	14 (2,9)
Ermuedung	7 (1,5)	5 (1,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	14 (2,9)	8 (1,7)
Leberversagen	5 (1,1)	3 (0,6)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	7 (1,5)	3 (0,6)
Untersuchungen	9 (1,9)	5 (1,1)
Bilirubin im Blut erhöht	6 (1,3)	1 (0,2)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	9 (1,9)	4 (0,8)
Erkrankungen des Nervensystems	17 (3,6)	5 (1,1)
hepatische Enzephalopathie	7 (1,5)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (1,1)	5 (1,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0,0)	11 (2,3)

a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;
UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven

B.1 – Gesamtüberleben

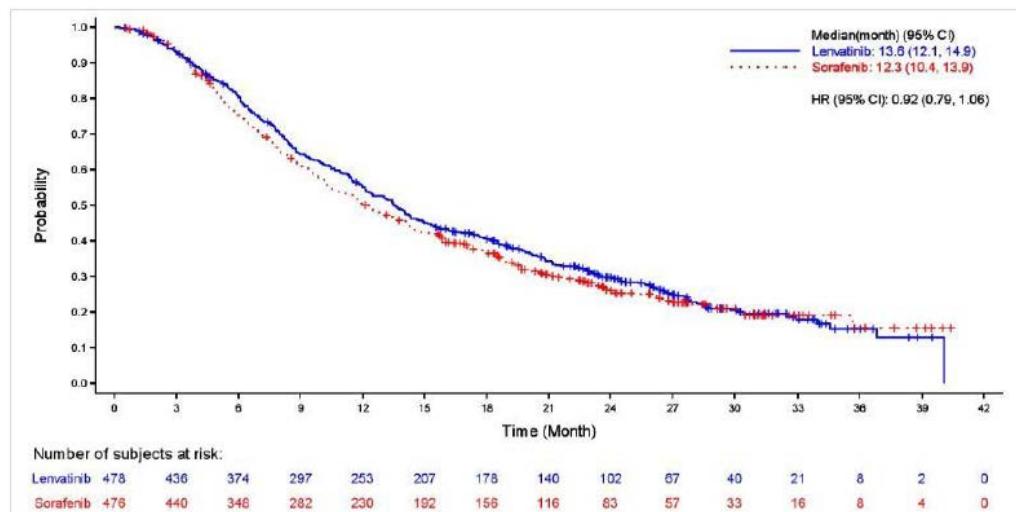


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben, RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

B.2 – Morbidität

EORTC QLQ-C30

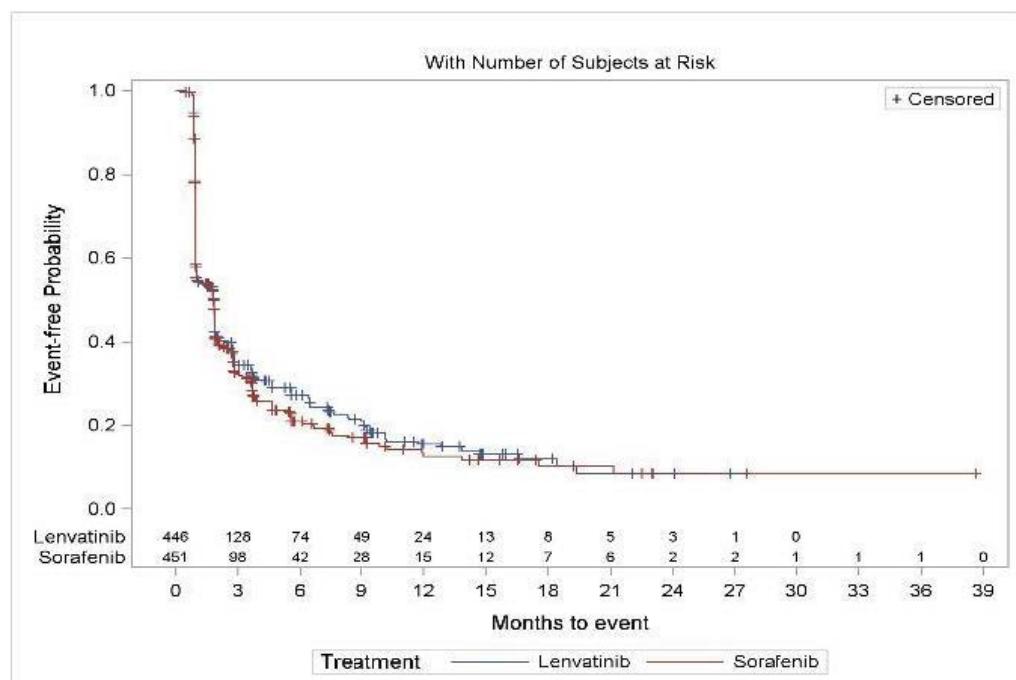


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

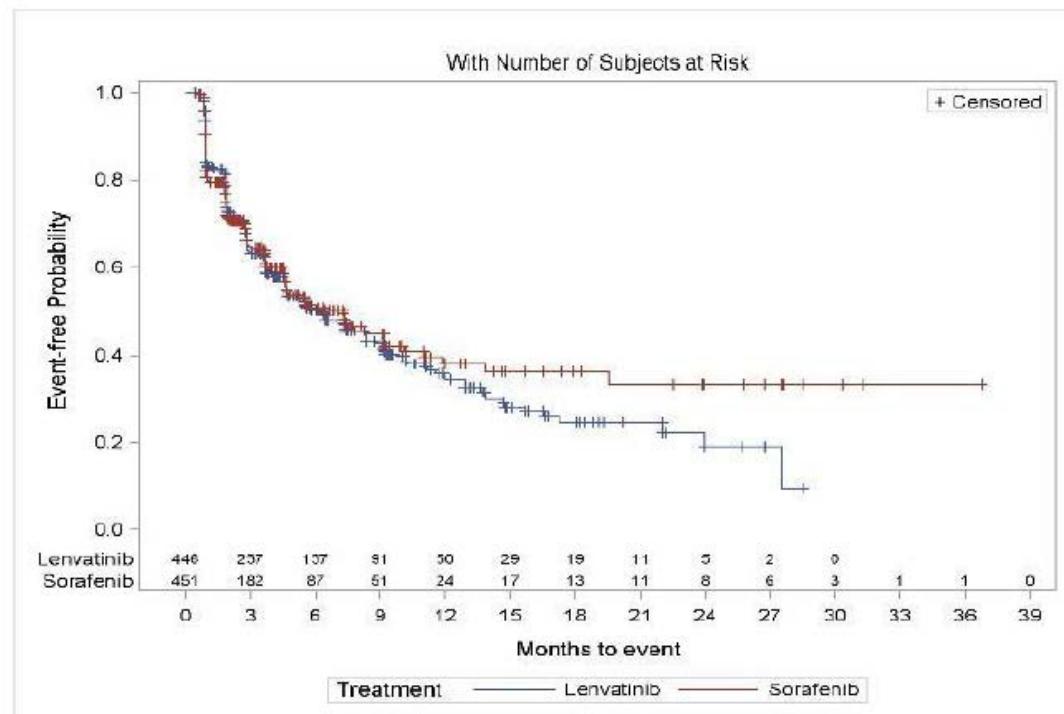


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

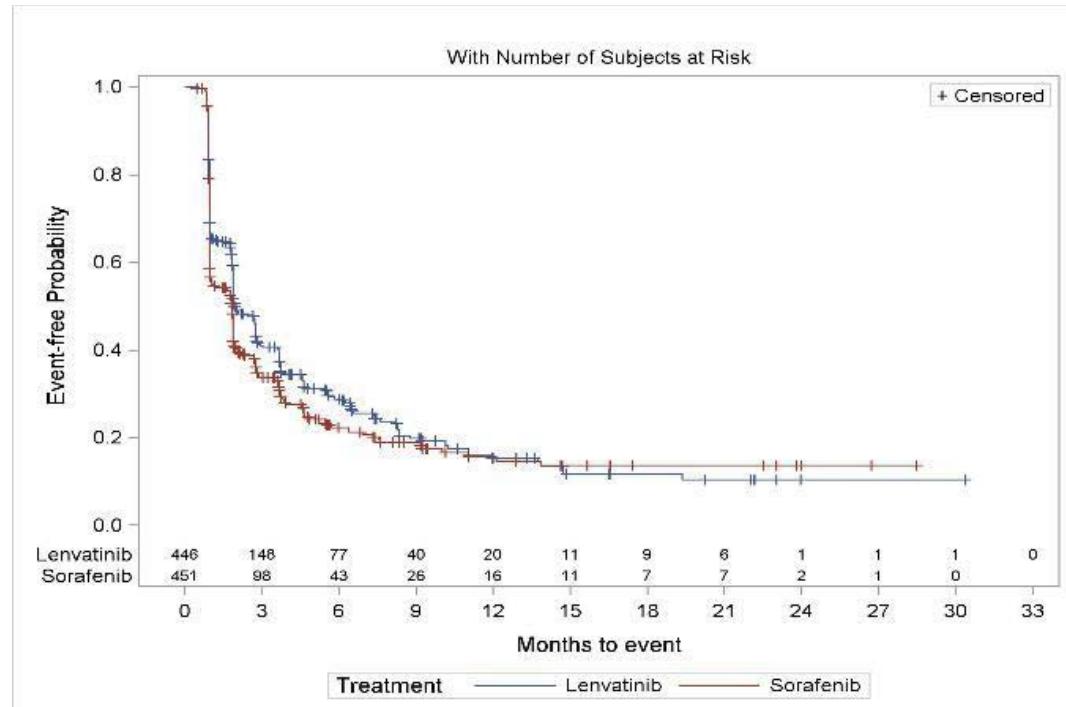


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-C30), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

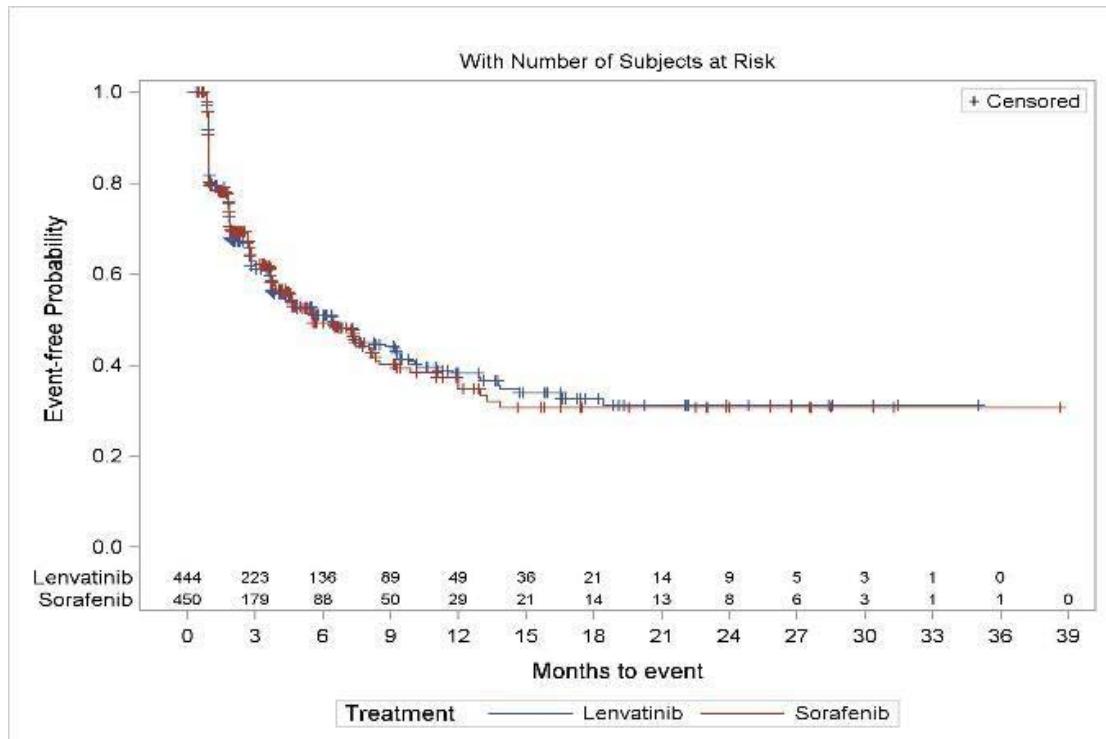


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

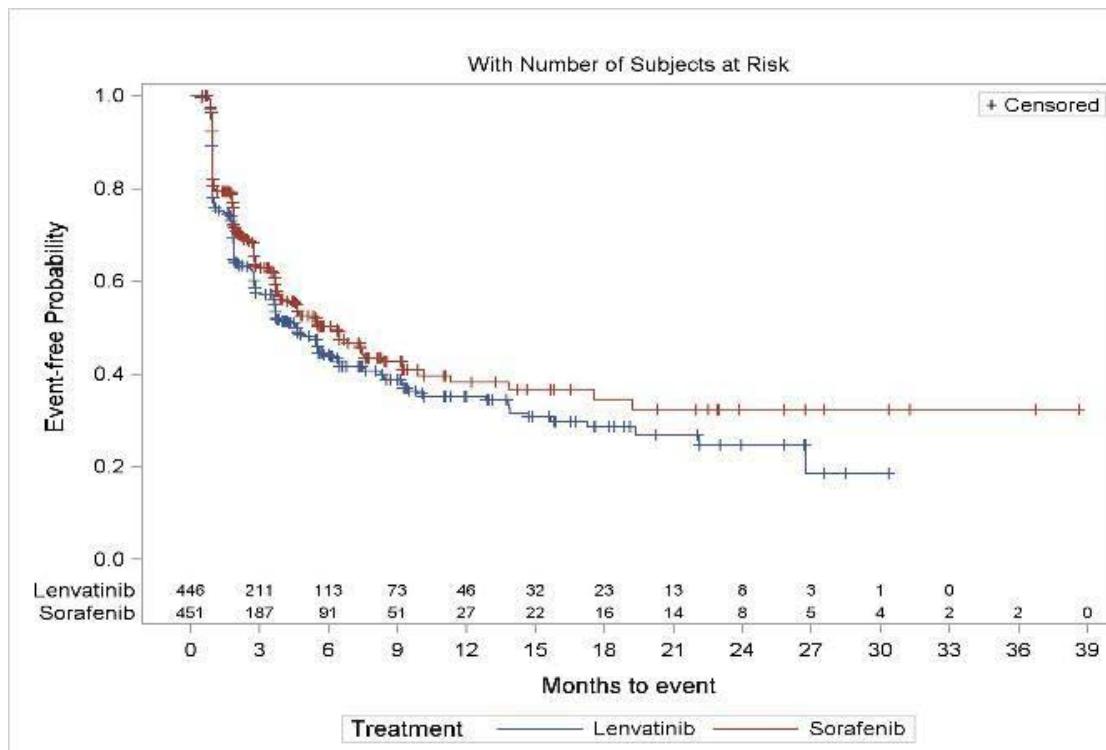


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

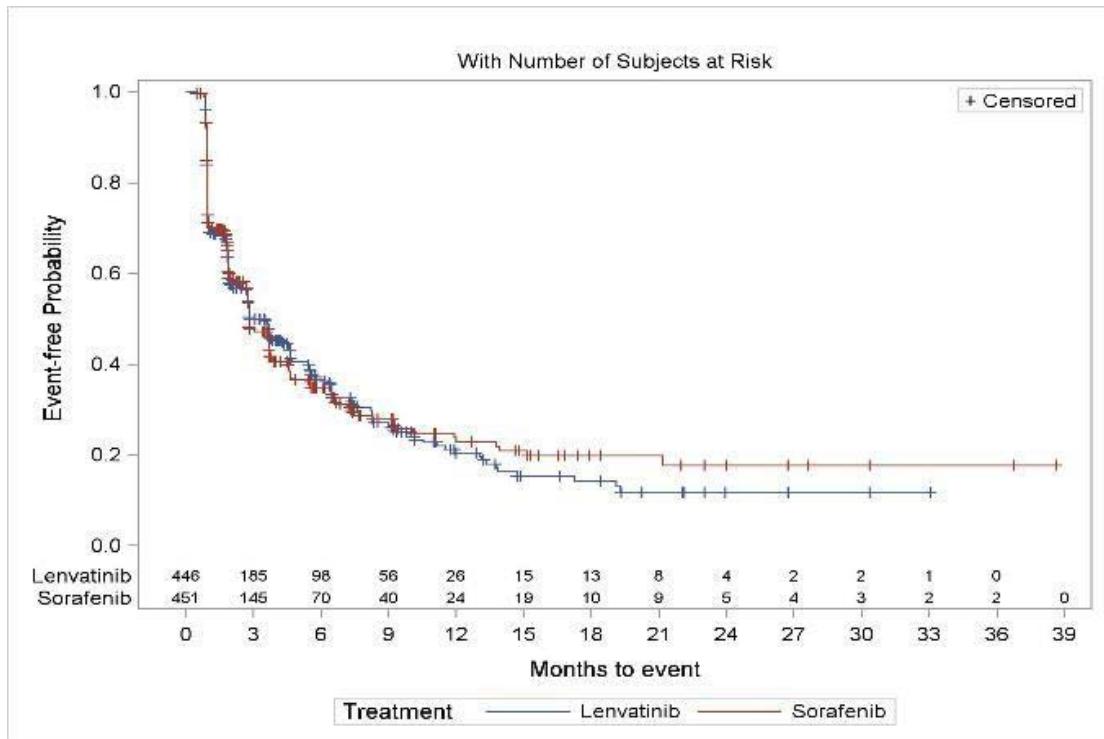


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Appetitminderung (EORTC QLQ-C30), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

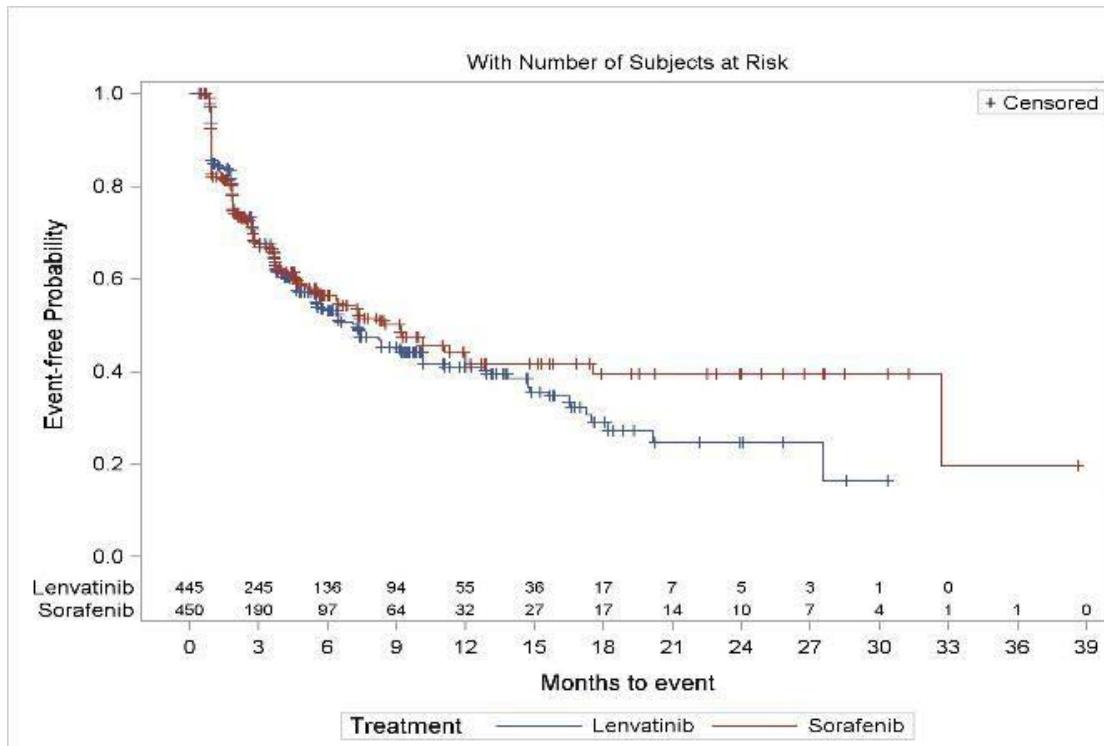


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

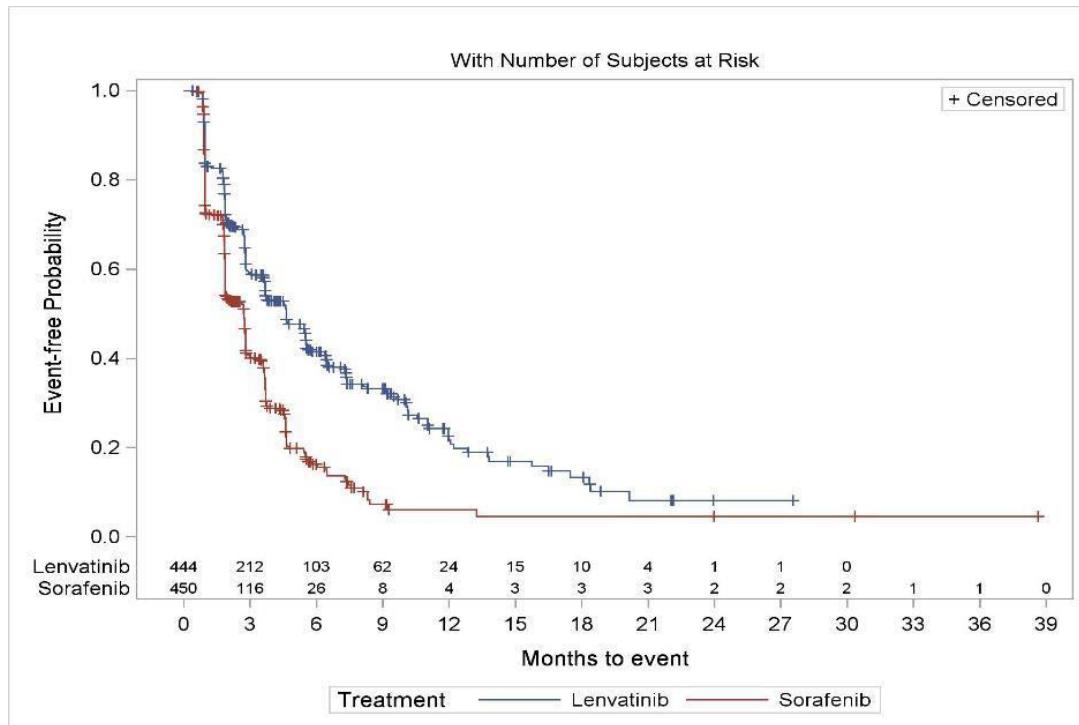


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Diarröh (EORTC QLQ-C30), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

EORTC QLQ-HCC18

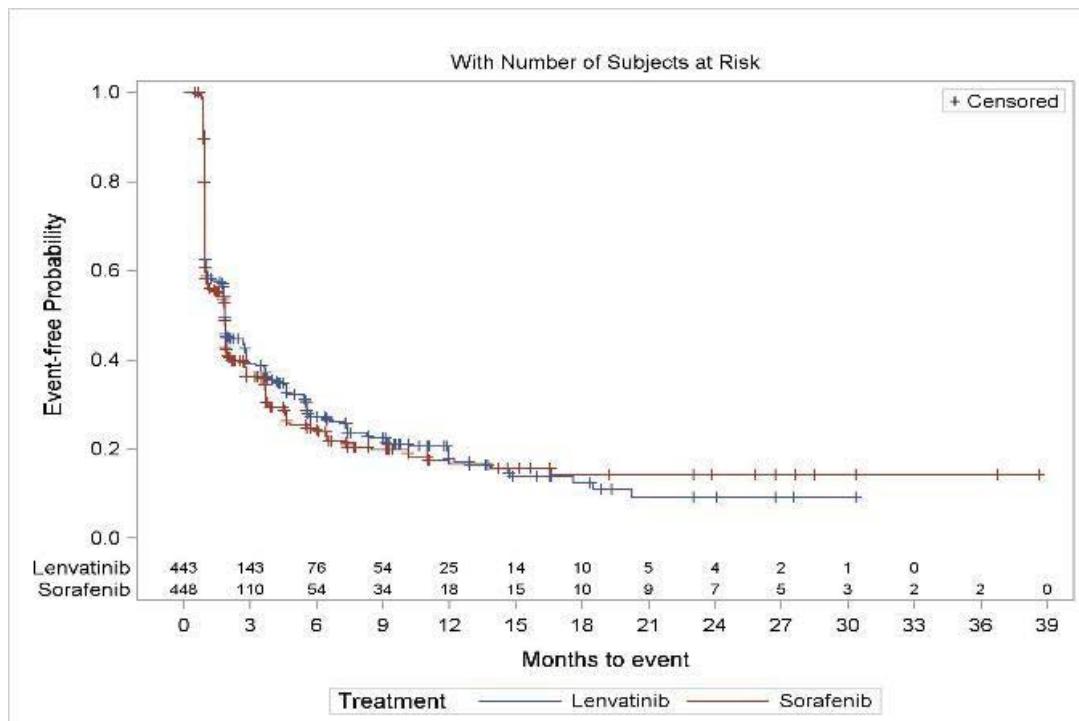


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-HCC18), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

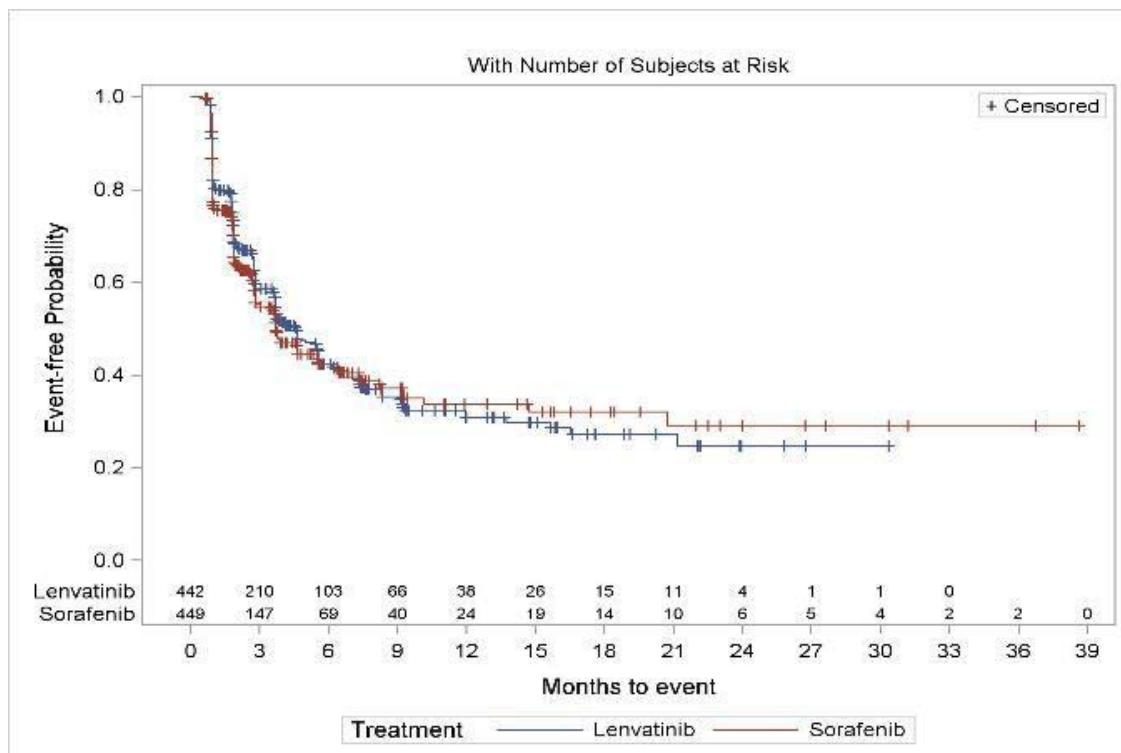


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ikterus (EORTC QLQ-HCC18), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

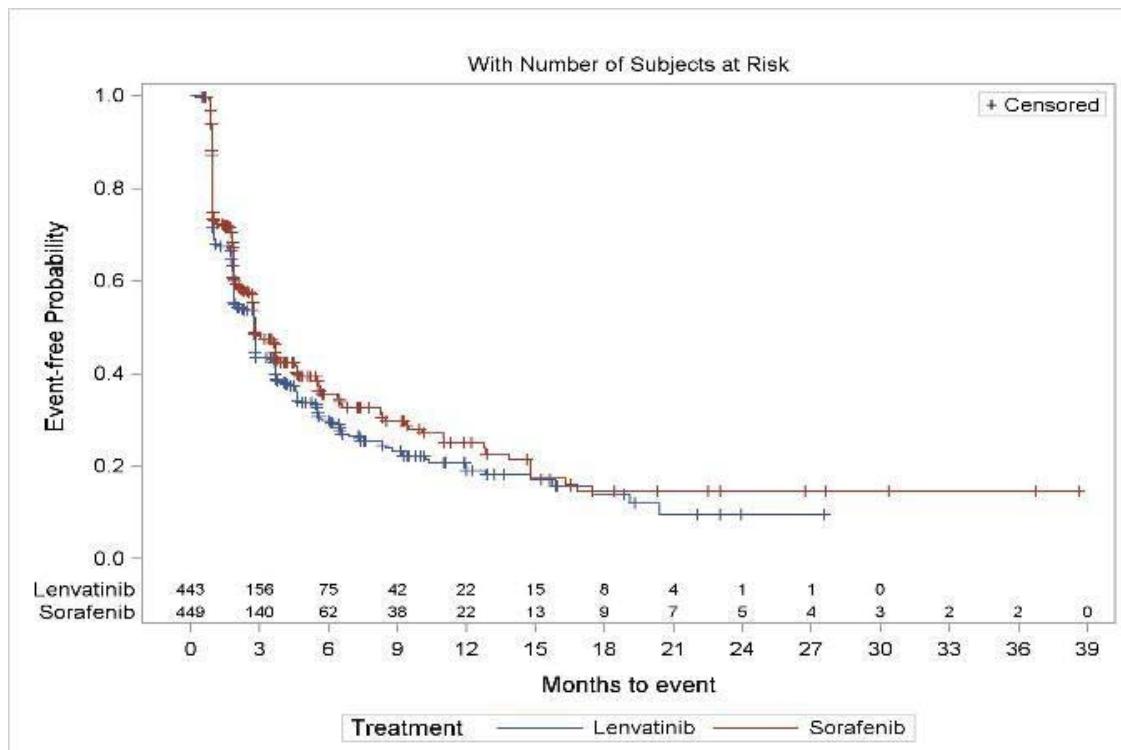


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-HCC18), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

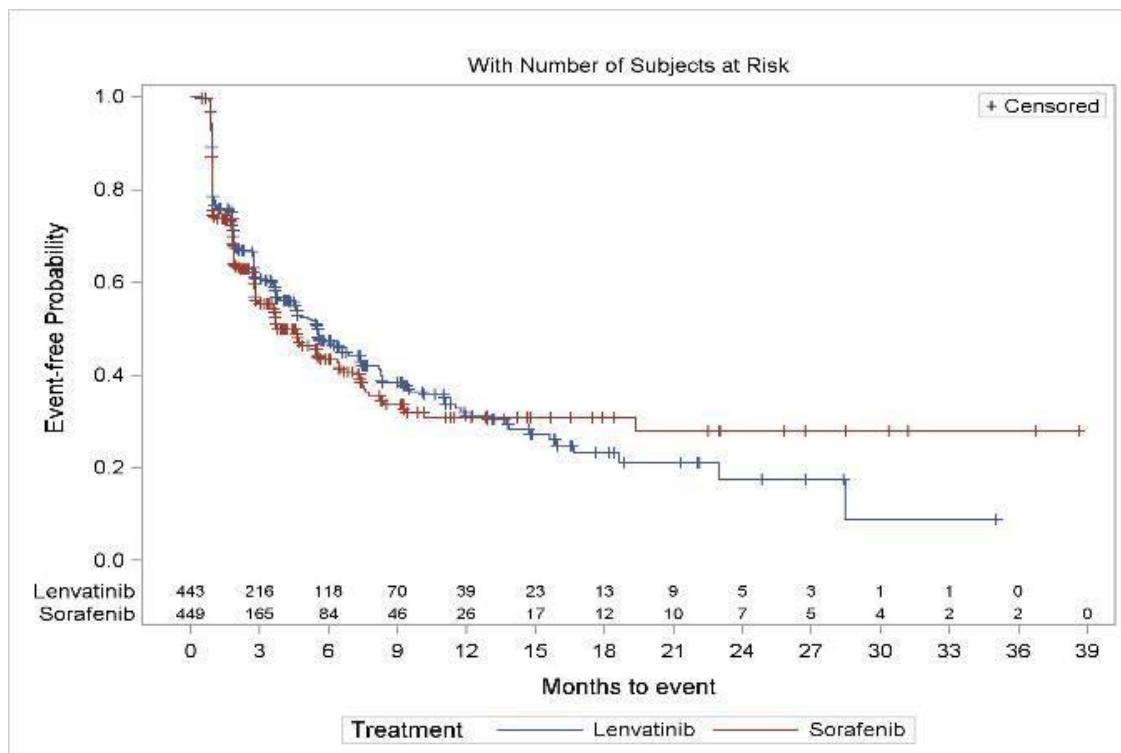


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Fieber (EORTC QLQ-HCC18), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

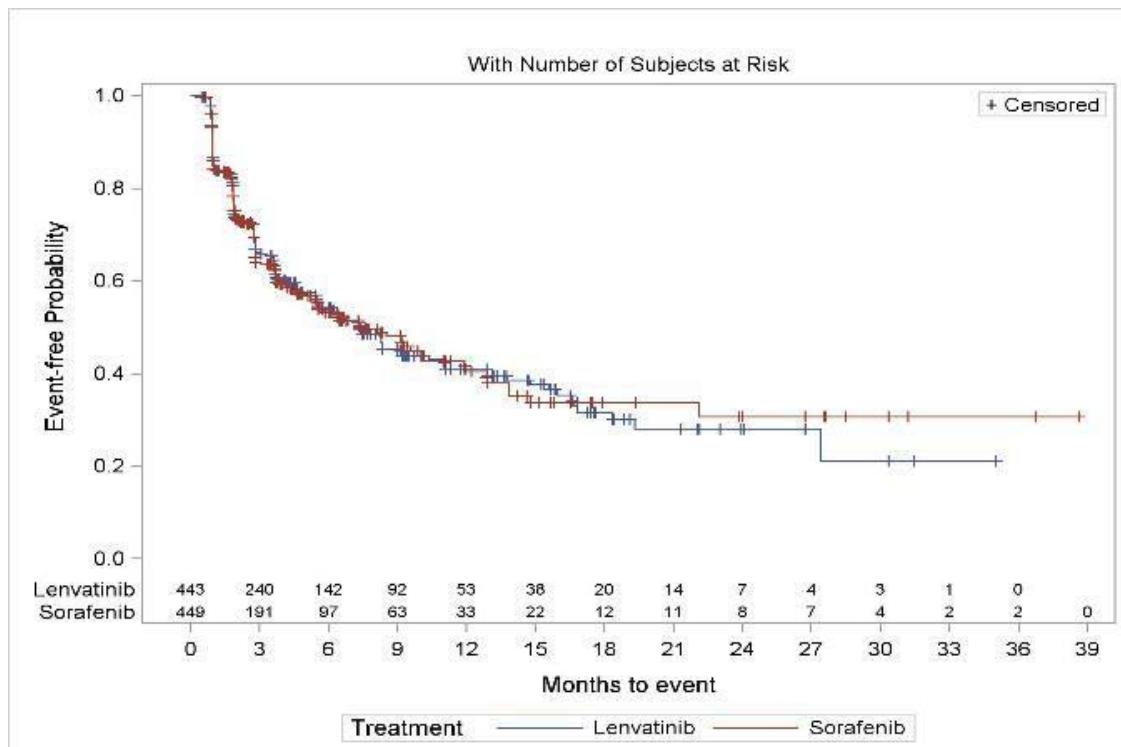


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt abdominale Schwellung (EORTC QLQ-HCC18), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

B.3 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

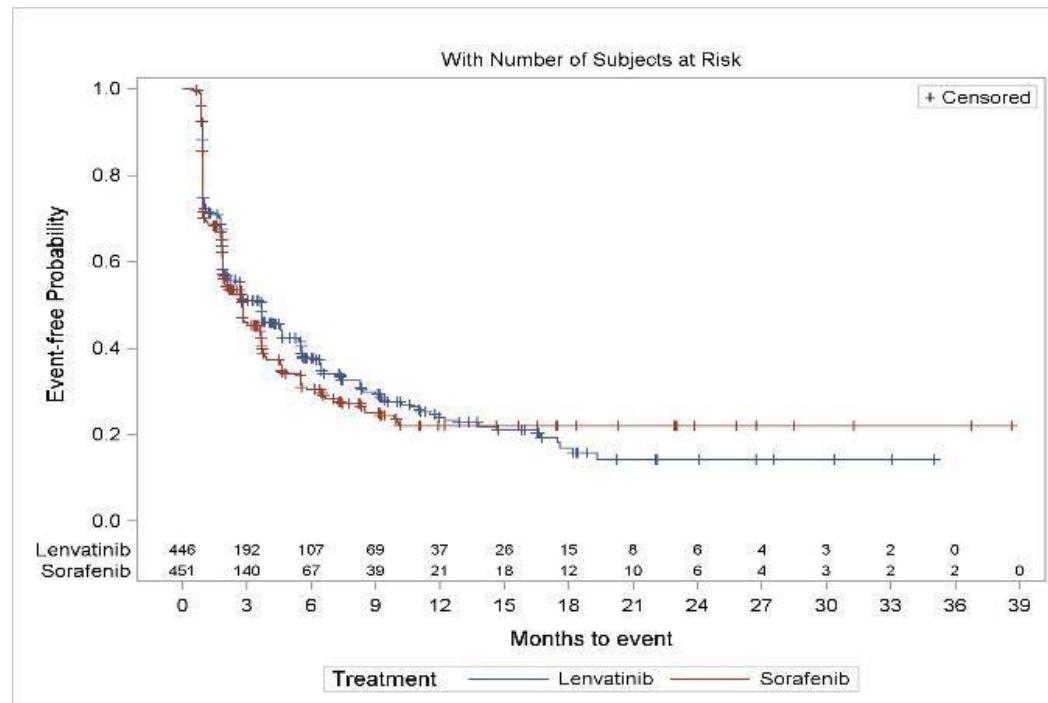


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

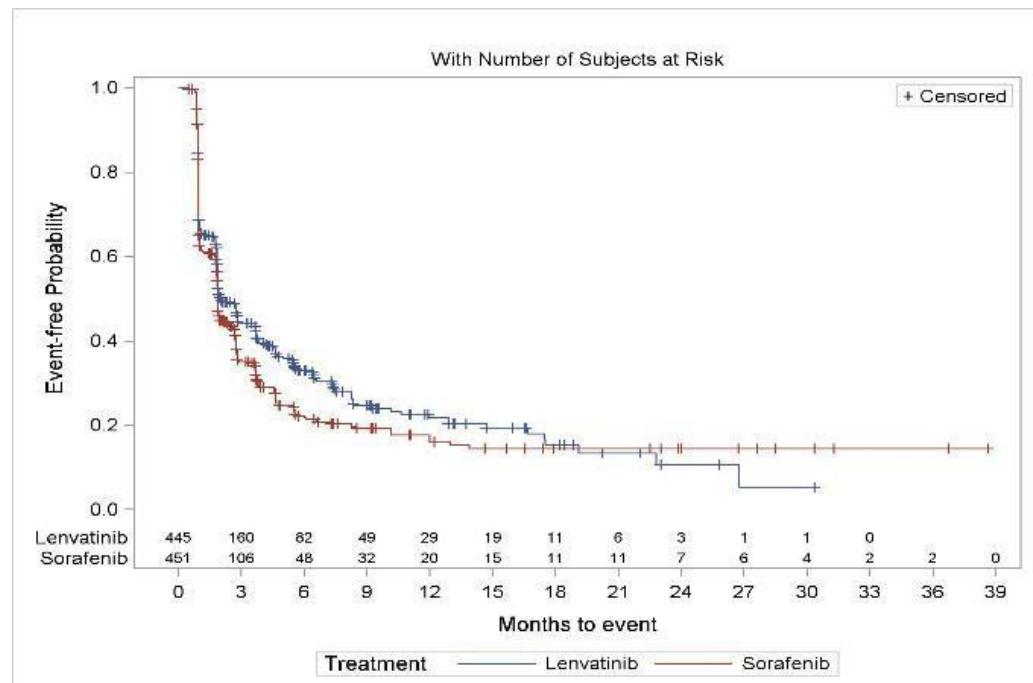


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

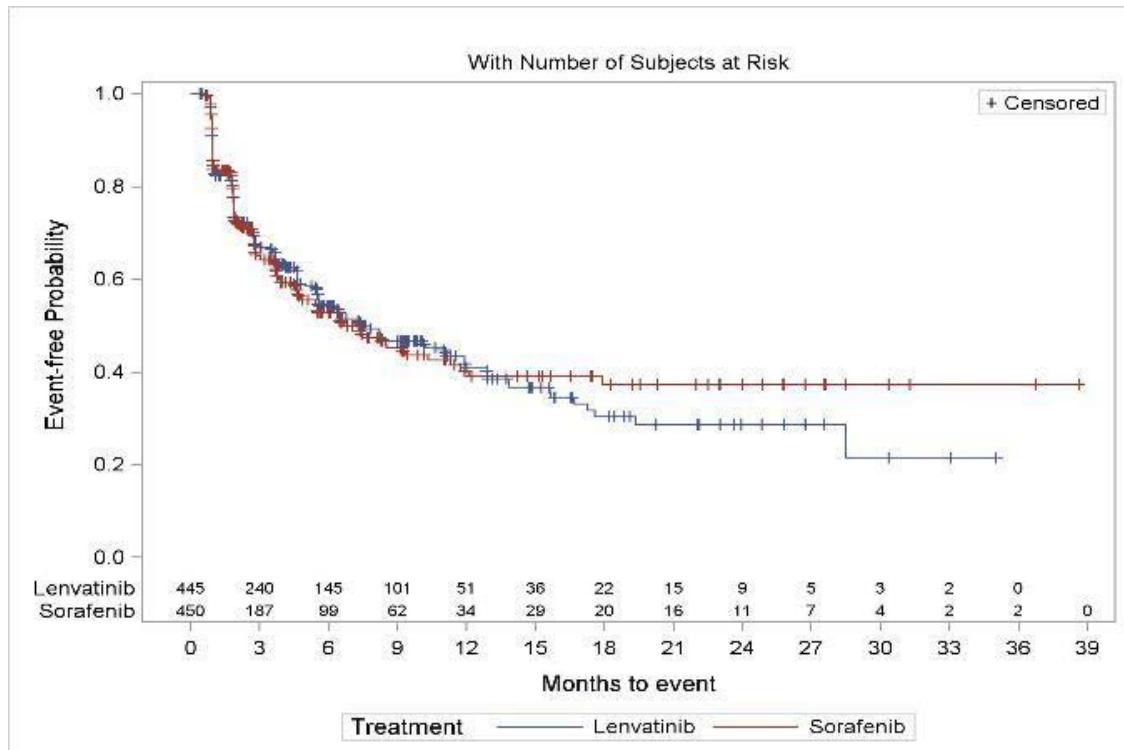


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

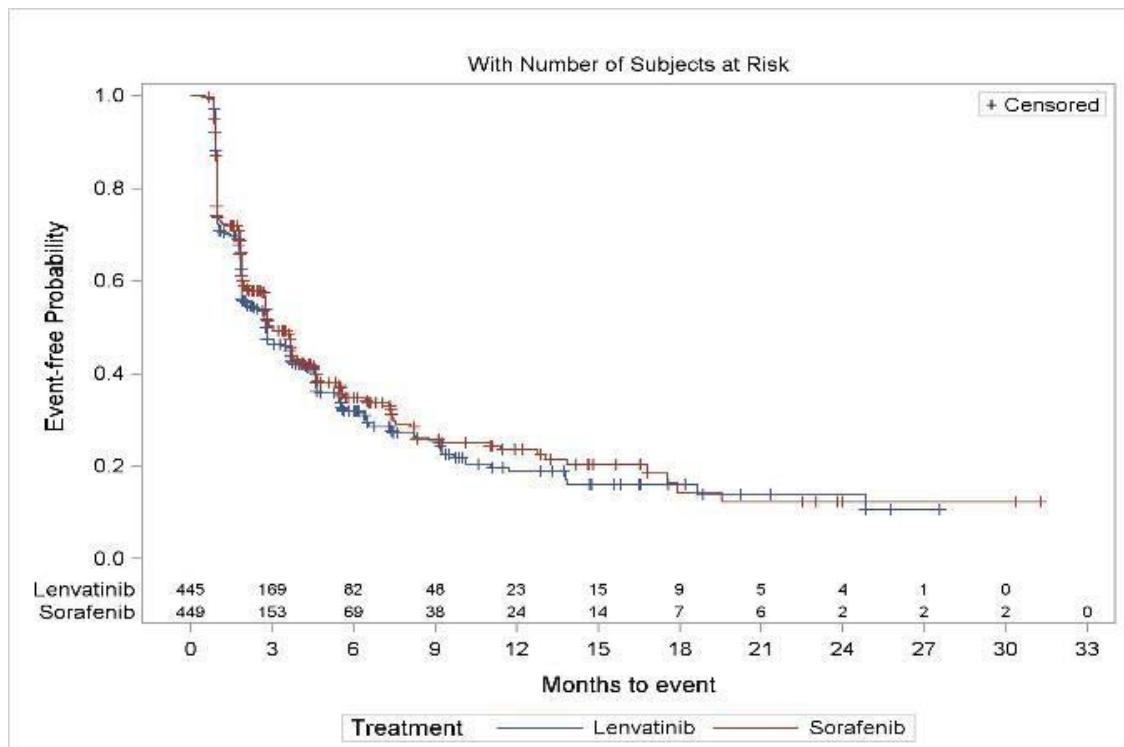


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

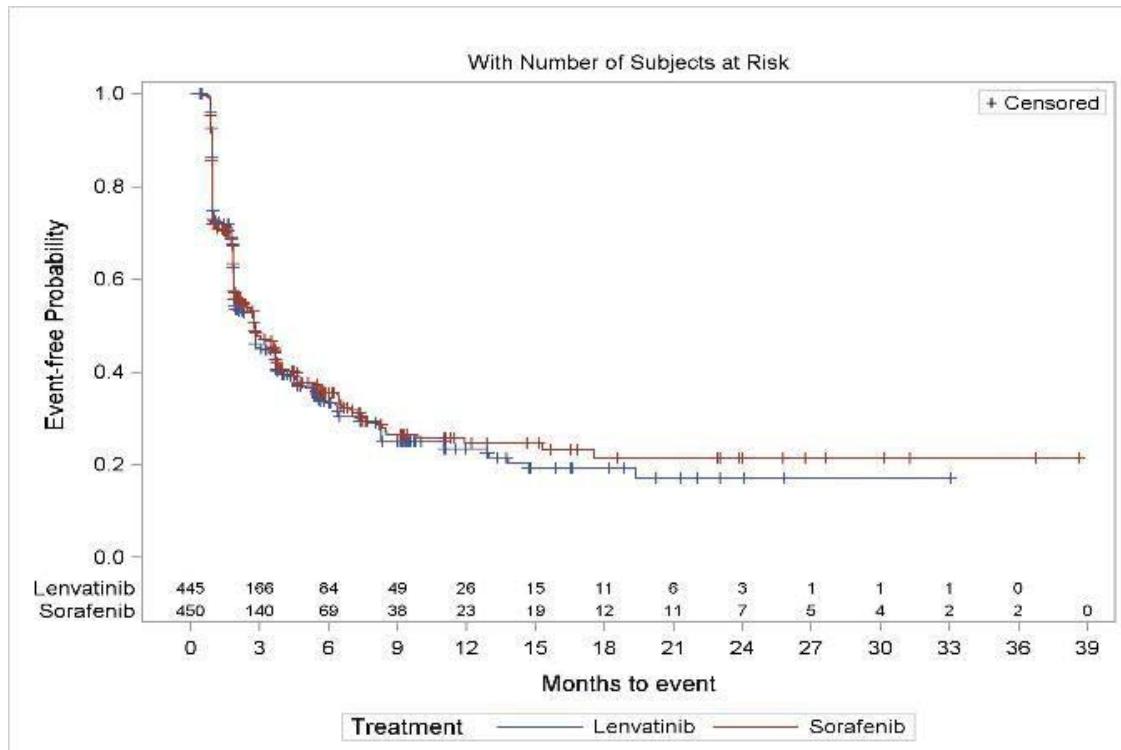


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

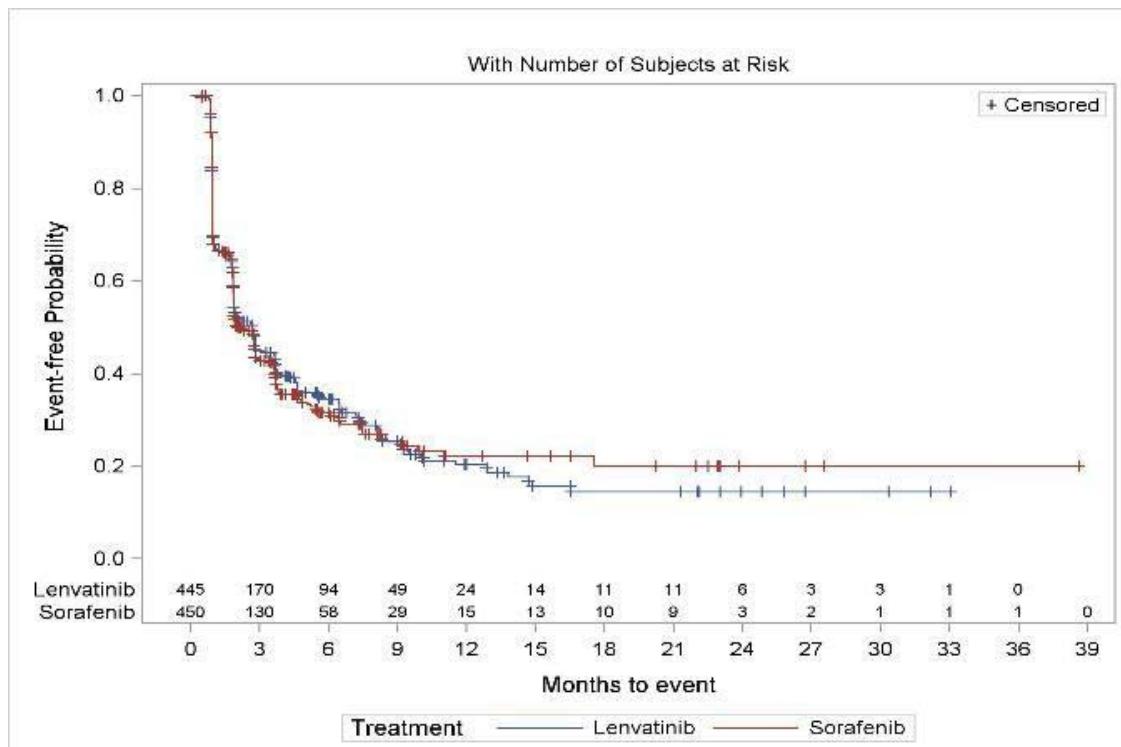


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

EORTC QLQ-HCC18

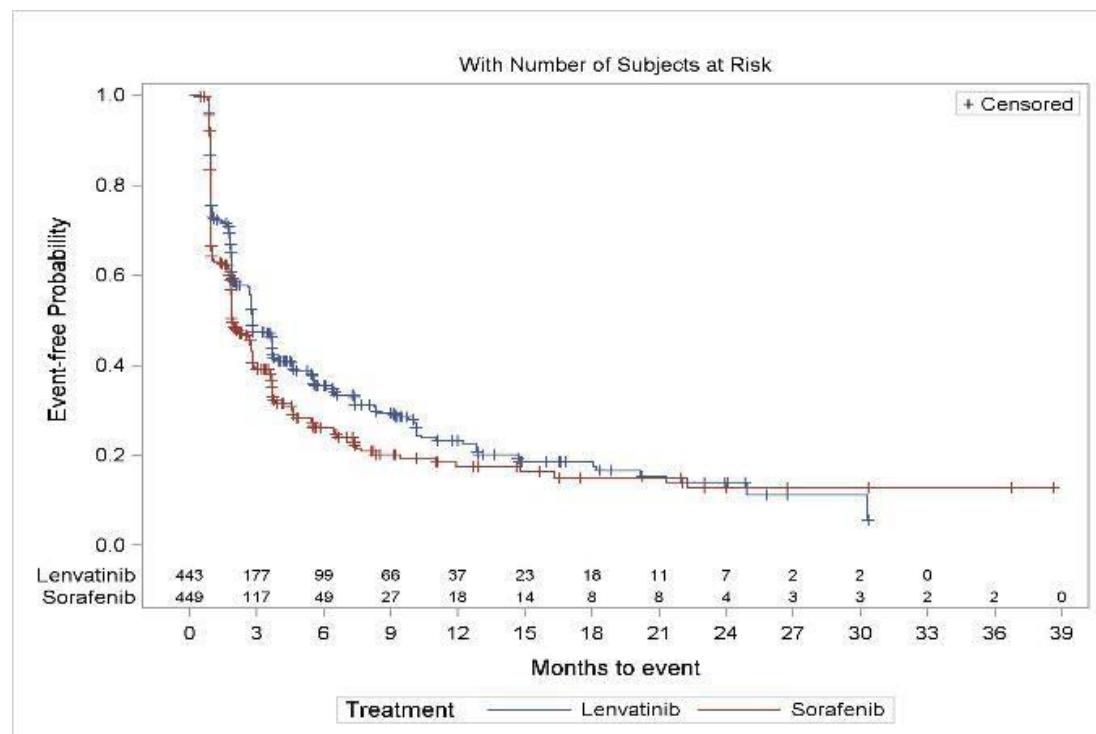


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-HCC18), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

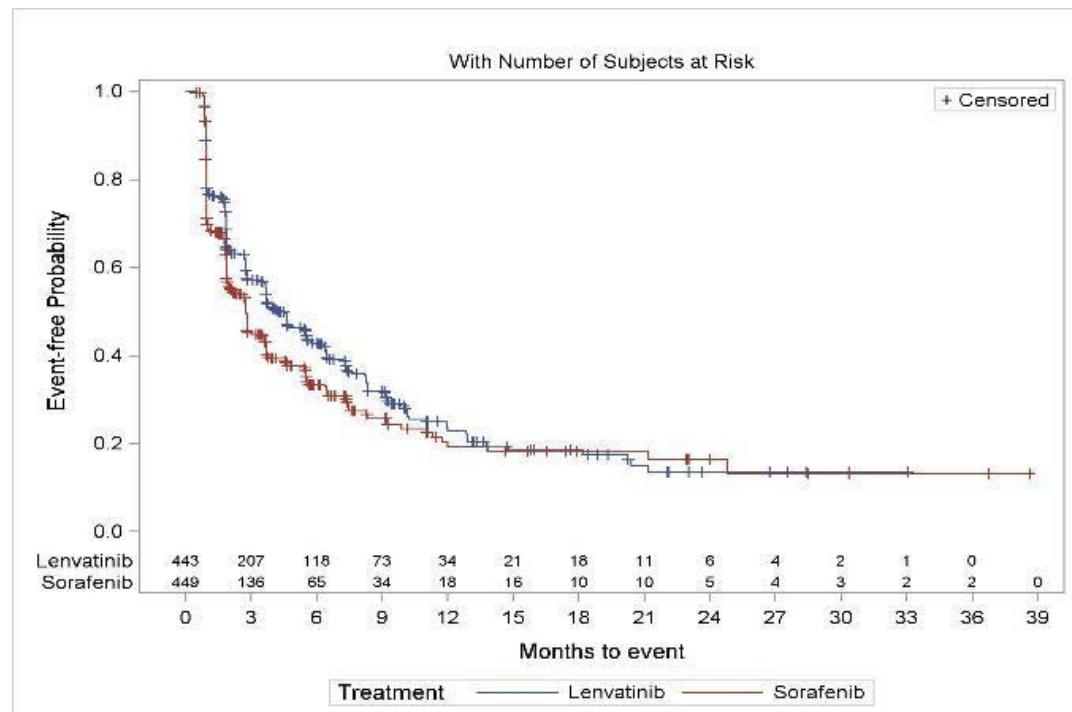


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ernährung (EORTC QLQ-HCC18), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

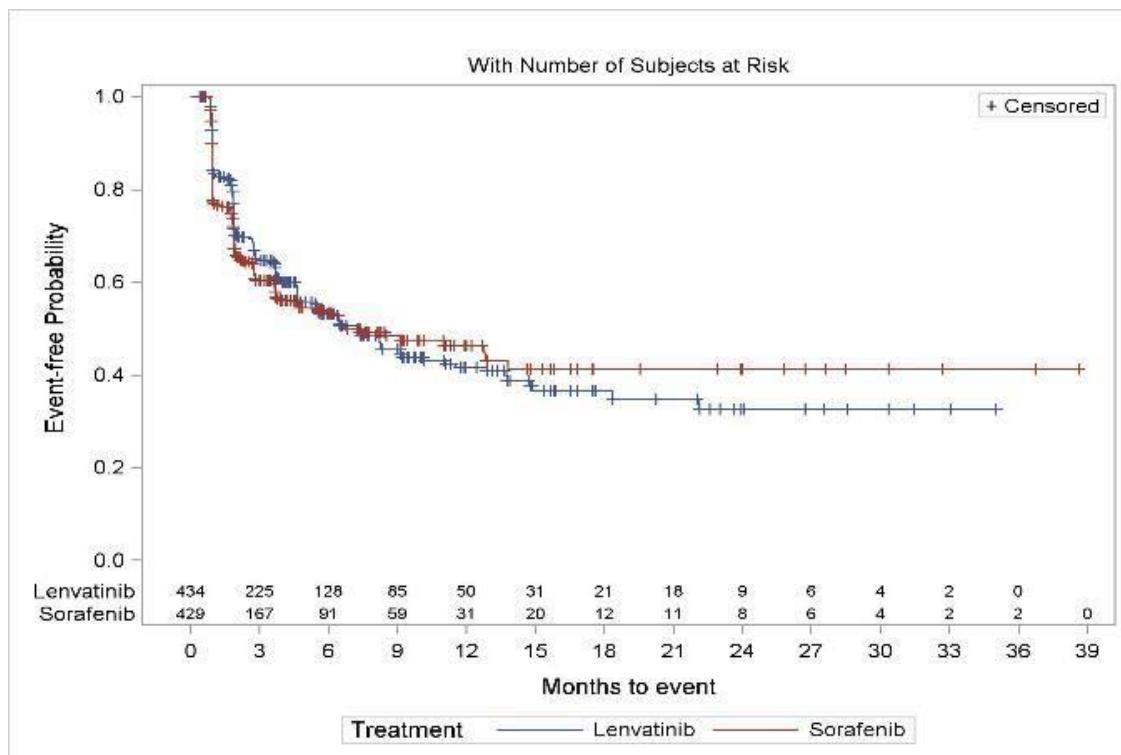


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Sexuelleben (EORTC QLQ-HCC18), RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

B.4 – Nebenwirkungen

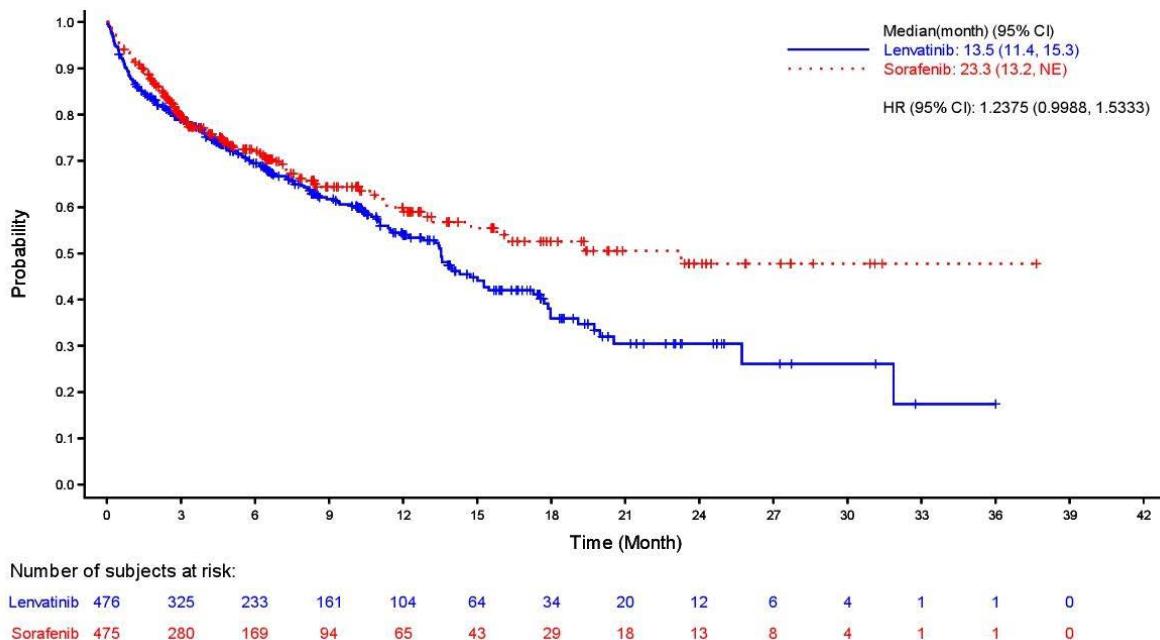


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUEs, RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

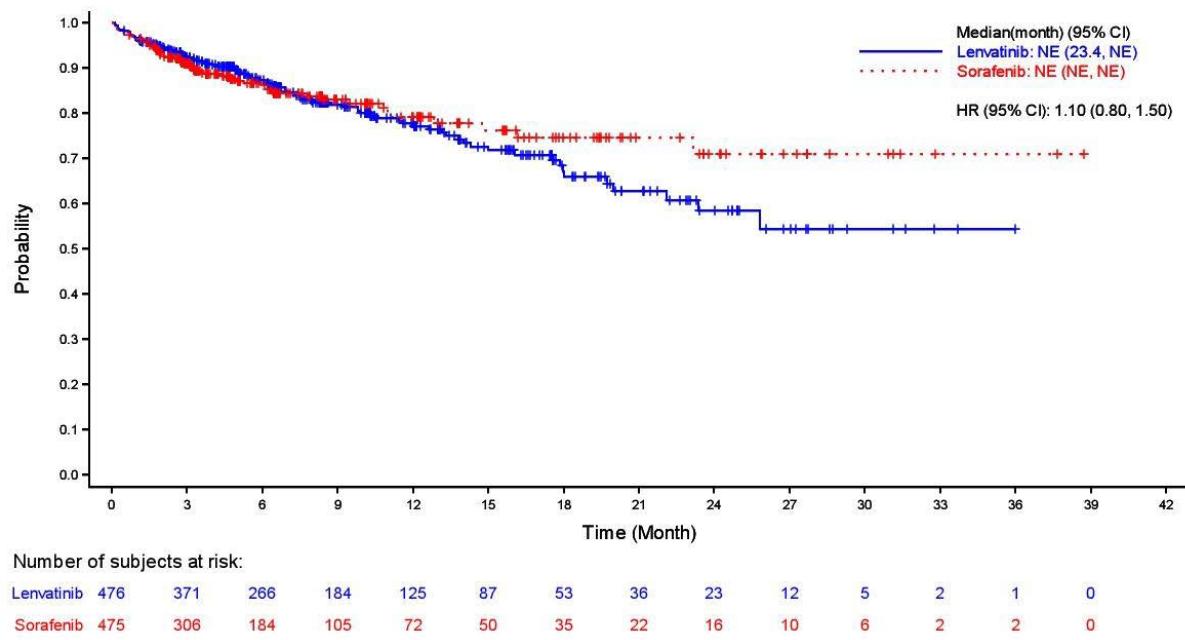


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

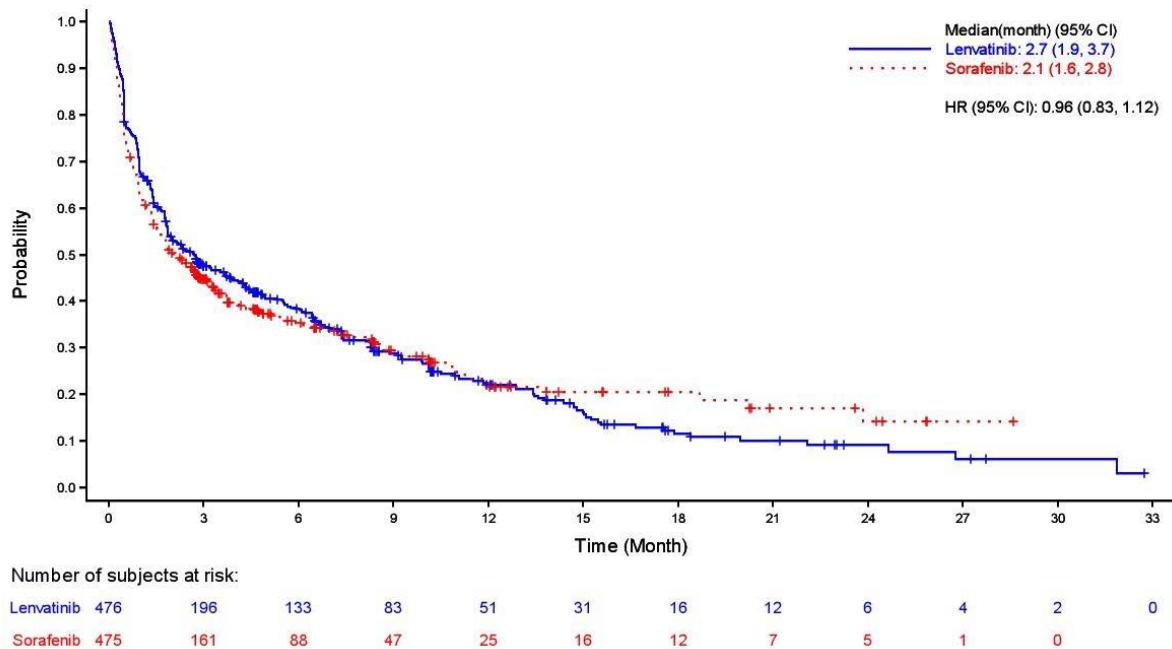


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt UEs mit CTCAE Grad ≥ 3 , RCT, direkter Vergleich, Lenvatinib vs. Sorafenib

Anhang C – Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Endpunkte Diarröe (Symptomskala des EORTC QLQ-C30) und Schmerz (Symptomskala des EORTC QLQ-HCC18)

Lenvatinib vs. Sorafenib
Diarrhö
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

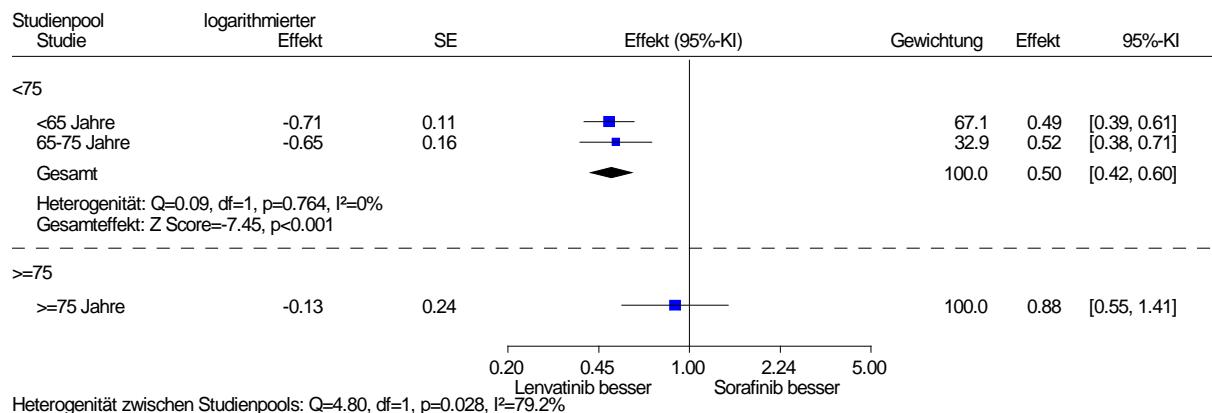


Abbildung 27: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Diarrhö (Symptomskala des EORTC QLQ-C30; Modell mit festem Effekt)

Lenvatinib vs. Sorafenib Schmerz

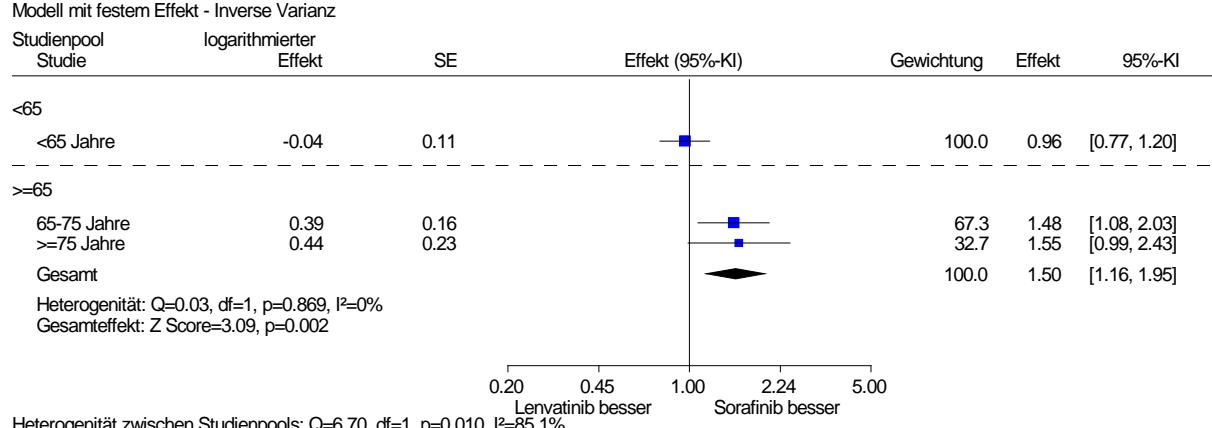


Abbildung 28: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Schmerz (Symptomskala des EORTC QLQ-HCC18; Modell mit festem Effekt)

Anhang D – 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 abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schulze-Bergkamen, Henning	nein	ja / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein	ja

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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 selbstständig 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 pharmazeutischen 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)?