



(20408) LENVIMA, EISAI Pharma AG

Befristete Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Mai 2019

1 Zulassung Swissmedic

LENVIMA wurde von Swissmedic per 19. August 2015 zugelassen. Das Arzneimittel wird bisher in folgenden Indikationen vergütet:

„Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (DTC)

LENVIMA ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit Radiojod-refraktärem, lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, progredientem, differenziertem Schilddrüsenkarzinom.“

Neu wird die Vergütung in folgender Indikation beantragt (Wortlaut gemäss Schweizer Fachinformation):

„Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

LENVIMA ist indiziert zur Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht-resezierbarem Leberzellkarzinom (siehe Abschnitt «klinische Wirksamkeit»).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1

REFLECT: Kudo M et al, Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial, in: Lancet 2018 Mar 24; 391(10126): 1163-1173

Design und Intervention:

In einer multizentrischen, offenen Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign wurden 954 erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom eingeschlossen. Diese wurden randomisiert auf einen Lenvatinib-Arm oder einen Sorafenib Arm:

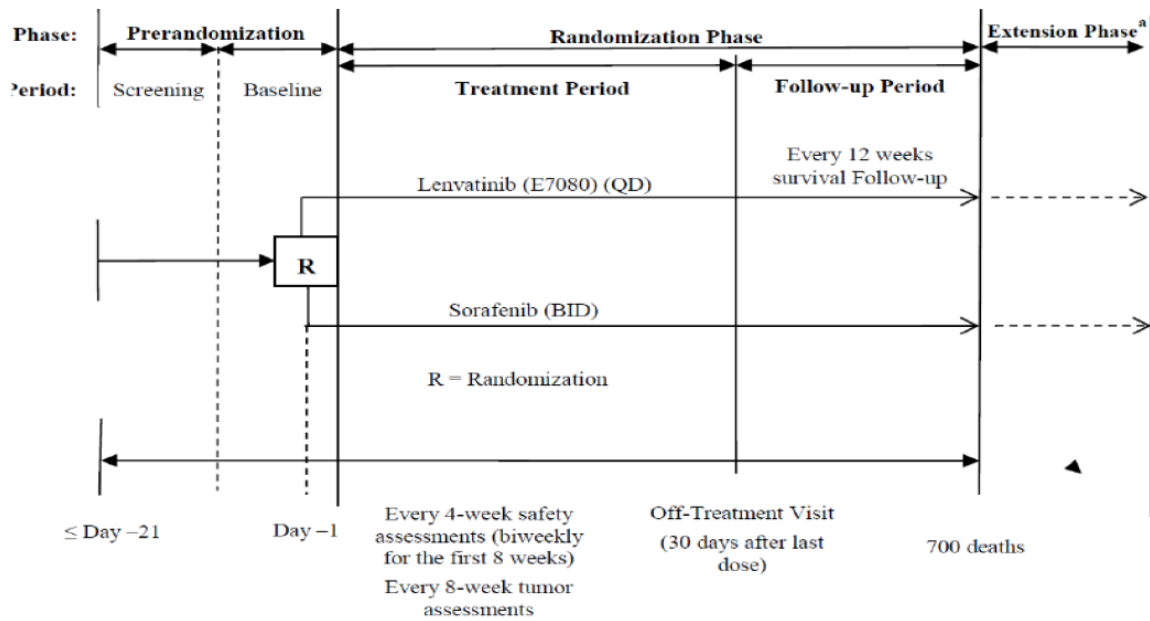
Lenvatinib 12 mg (Ausgangskörpergewicht mindestens 60 kg) oder Lenvatinib 8 mg (Ausgangskörpergewicht unter 60 kg) einmal täglich, respektive 400 mg Sorafenib zweimal täglich.

Ein Crossover war nicht vorgesehen.

Die Einschlusskriterien waren histologisch bestätigtes unresezierbares HCC oder eine klinische HCC-Diagnose gemäss den Kriterien der American Association for the Study of Liver Diseases, inklusive Zirrhose oder chronischer Hepatitis B- oder Hepatitis-C-Infektion, Barcelona Clinic Liver Cancer Stadium B (not applicable for transarterial chemoembolization) oder C, ECOG Performance Status 0 oder 1. Leberfunktionsstörungen waren erlaubt bis Child-Pugh Klasse A (Score 5 oder 6), Lebenserwartung von 12 Wochen oder länger.

Ausschlusskriterien:

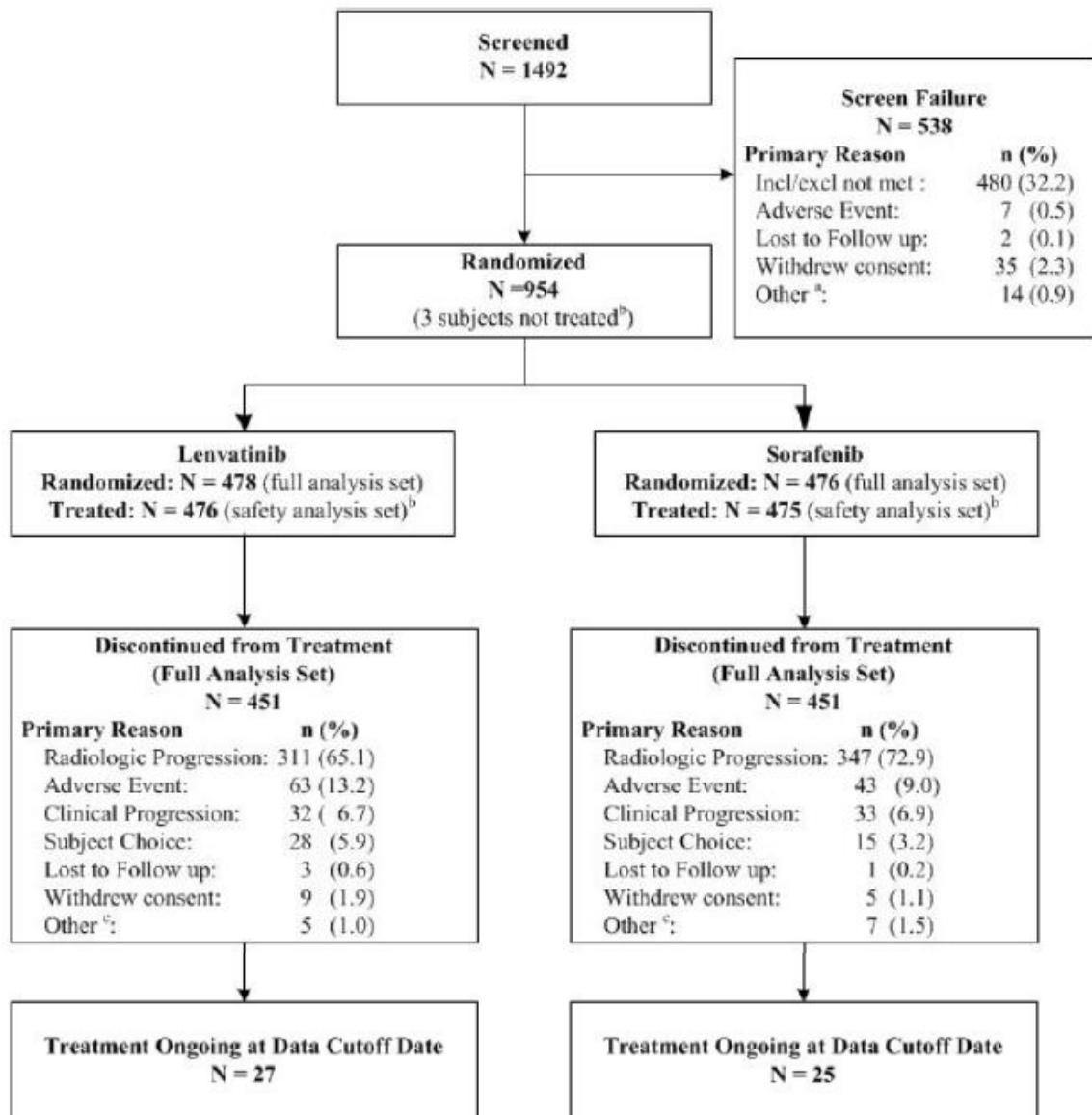
- * Vorangehende systemische Therapie mit einem Onkologikum
- * 50% der Leber (oder mehr) vom Karzinom befallen
- * Tumorinvasion in den Gallengang oder Hauptportalvenenarm (main portal branch invasion) der Pfortader



Patientencharakteristika

Die Baseline-Charakteristika unterscheiden sich in den Regionen (Asia-Pacific, Western) insbesondere in Bezug auf den Karzinogenesefaktoren und auf den baseline alpha-Fetoprotein-Spiegel.

Participant flow



Stratifizierung

- Region (Asiatisch-pazifischer Raum / West-EU, Nordamerika oder andere Länder)
- Makroskopische Portalveneninvasion
- extrahepatische Ausbreitung
- ECOG PS: 0 oder 1
- Körpergewicht: < 60kg, ≥ 60kg

Statistik: Annahmen für Superiorität:

Geschätztes medianes OS für Sorafenib ungefähr 10 Monate, und bei einer Ziel-HR (Hazard Ratio) von 0.80 wird die OS-Verbesserung auf 2.5 Monate geschätzt, was einem klinischen Benefit entsprechen würde.

Annahmen für Noninferiority:

Noninferiority-Test (95% CI) mit einer unteren Grenze für die HR bezogen auf das Gesamtüberleben mit einer angenommenen wahren HR von 0.80 und einem noninferiority-Margin von 1.08.

(Interims-)Analysen

Zwei Interimsanalysen mit early stopping rules wurden geplant: 1. Interimsanalyse nach 210 Todesfällen und 2. Interimsanalyse nach 490 Todesfällen und Datenschnitt (und finale Analyse) nach Zielzahl von 700 Todesfällen.

Primärer Endpunkt:

Als primärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) gewählt (Vergleich von mit Lenvatinib behandelte Patienten versus mit Sorafenib behandelte Patienten, Prüfung auf Noninferiority und dann auf Superiority).

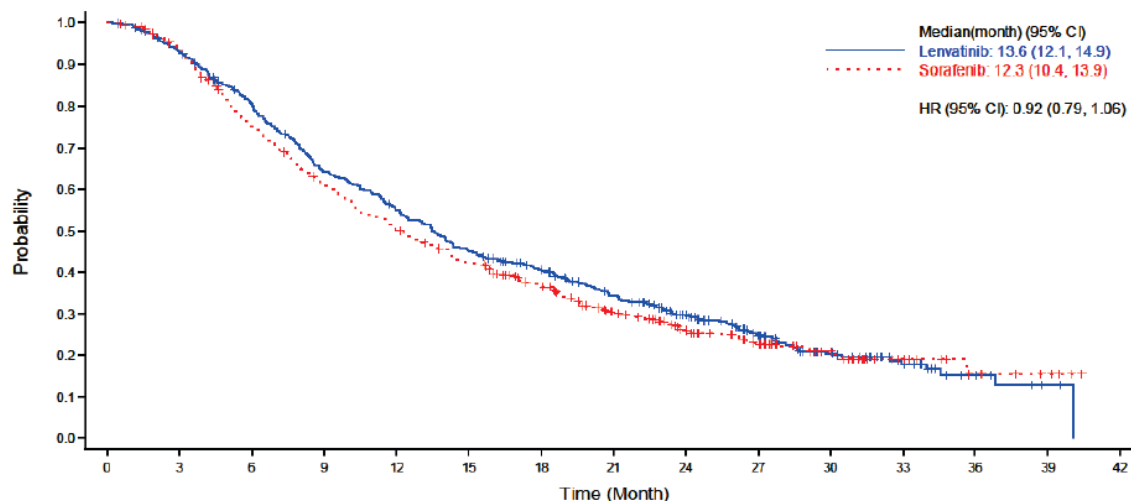
Sekundäre Endpunkte (Vergleich von mit Lenvatinib behandelte Patienten versus mit Sorafenib behandelte Patienten, Prüfung auf Superiority):

- ◆ PFS (progression free survival)
- ◆ TTP (Time to progression)
- ◆ ORR (Overall response rate)

Resultate

Lenvatinib war bezüglich Overall Survival (OS) gegenüber Sorafenib nicht unterlegen. Das mediane OS war 13.6 Monate verglichen mit 12.3 Monaten für Sorafenib mit einer Hazard Ratio (HR) von 0.92 [95% CI von 0.79 – 1.06] für die Gesamtstudienpopulation.

OS-Kaplan-Meier-Kurve:



Number of subjects at risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|---|---|
| Lenvatinib | 478 | 436 | 374 | 297 | 253 | 207 | 178 | 140 | 102 | 67 | 40 | 21 | 8 | 2 | 0 |
| Sorafenib | 476 | 440 | 348 | 282 | 230 | 192 | 156 | 116 | 83 | 57 | 33 | 16 | 8 | 4 | 0 |

Data cutoff date = 13 Nov 2016.

Noninferiority margin for hazard ratio (Lenvatinib vs. Sorafenib) is 1.08.

Median was estimated with the Kaplan-Meier method and the 95% confidence interval was constructed with a generalized Brookmeyer and Crowley method.

HR was estimated from the Cox proportional hazard model with treatment as independent variable and stratified by IxRS stratification factors. The Efron method was used for ties.

+ = censored observations.

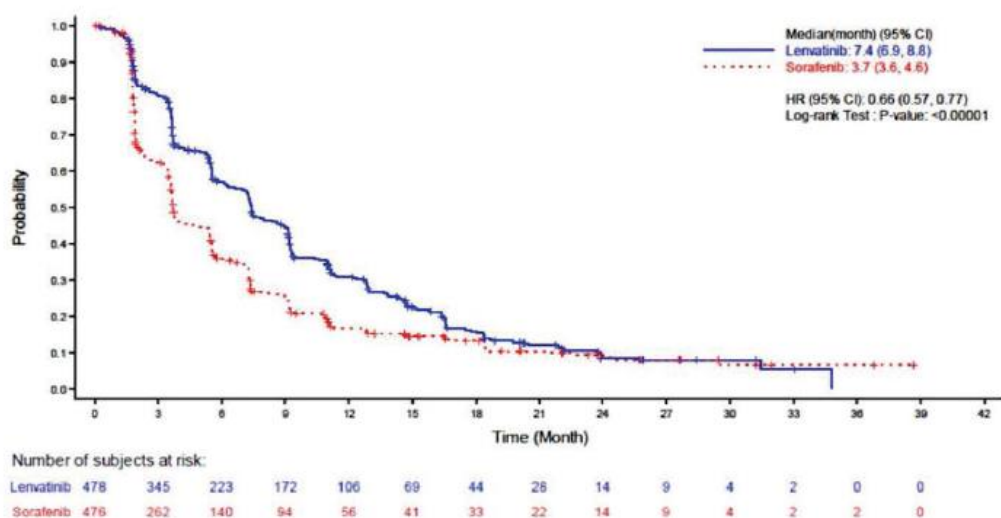
Figure 14: Kaplan-Meier curve and analysis of Overall Survival with stratification factors recorded in the IxRS – Full Analysis Set

Die Auswertung durch die Prüferärzte gemäss mRECIST ergab in den folgenden sekundären Endpunkten einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutenden Vorteil für Lenvatinib verglichen mit Sorafenib:

- ◆ **medianes PFS:** 7.4 Monate für Lenvatinib versus 3.7 Monate für Sorafenib (Hazard Ratio = 0.66; 95% CI: 0.57 – 0.77; P <0.00001).
- ◆ **ORR:** 24.1% für Lenvatinib versus 9.2% für Sorafenib (Odds Ratio = 3.13; 95% CI: 2.15 – 4.56 P <0.00001).
- ◆ **Mediane TPP:** 8.9 Monate für Lenvatinib versus 3.7 Monate für Sorafenib (Hazard Ratio 0.63; 95% CI: 0.53 – 0.73; P <0.00001).

Die Duration of response (DOR) war bei den Respondern länger für Sorafenib (11.2 Monate) versus Lenvatinib (7.3 Monate).

PFS-Kaplan-Meier-Kurve:



Data cutoff date = 13 Nov 2016.

Median was estimated with the Kaplan-Meier method and the 95% CI was constructed with a generalized Brookmeyer and Crowley method.

Hazard ratio is expressed as lenvatinib:sorafenib and was estimated from the Cox proportional hazard model with treatment as independent variable and stratified by IxRS stratification factors. The Efron method used for correction of tied events.

P-value was for superiority test (lenvatinib vs. sorafenib) and was calculated using log-rank test stratified by IxRS stratification factors.

+ = censored observations.

CI = confidence interval; HR = hazard ratio; IxRS = interactive voice/web response system.

Figure 15: Kaplan-Meier Curves and Analysis of Progression-free Survival With Stratification Factors Recorded in the IxRS (Full Analysis Set)

Resultateübersicht: (mediane Follow-up-Dauer rund 27 Monate)

Mediane Dauer der Behandlung im Lenvatinib-Arm: 5.7 Monate

Mediane Dauer der Behandlung im Sorafenib-Arm: 3.7 Monate

| | | | |
|---|--|---|------------------|
| A Multicenter, Randomised, 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 identifier | E7080-G000-304 | | |
| Design | - Phase III | | |
| | - randomised (1:1), open-label, multicentre, non-inferiority study | | |
| | - comparator-controlled (sorafenib) | | |
| | Duration of main phase: | Until target 700 deaths (~3 years and 8 months) 01 March 2013 – 13 November 2016 | |
| Duration of Run-in phase: | ~21 days (screening + baseline) | | |
| Duration of Extension phase: | ongoing | | |
| Hypothesis | Non-inferiority (NI margin for HR lenvatinib vs sorafenib = 1.08) | | |
| Treatments groups | lenvatinib | 8 mg täglich (BW < 60kg), N=151 12 mg täglich (BW ≥ 60kg), N=327 TOTAL N=478 | |
| | sorafenib | 400 mg 2mal täglich, N=476 | |
| Resultate und Analyse (primäre Analyse: Full Analysis Set (FAS) i.e. ITT – all randomised subjects analysed per their randomised treatment, based on randomisation stratification factors) | | | |
| | Behandlungsgruppe | Lenvatinib | Sorafenib |

| | | | |
|--|--|-------------------------|-------------------------------|
| Deskriptive Statistik, Variabilität | Anzahl Patienten | 478 | 476 |
| | Todesfälle | 351 (73.4%) | 350 (73.5%) |
| | OS (months), median 95% CI | 13.6 (12.1 – 14.9) | 12.3 (10.4 – 13.9) |
| | PFS (months), median 95% CI | 7.4 (6.9 – 8.8) | 3.7 (3.6 – 4.6) |
| | TTP (months), median 95% CI | 8.9 (7.4 – 9.2) | 3.7 (3.6 – 5.4) |
| | ORR (%) 95% CI | 24.1 (20.2 – 27.9)) | 9.2 (6.6 – 11.8) |
| Effektschätzung Vergleich | Primärer Endpunkt OS | Gruppenvergleich | Lenvatinib – Sorafenib |
| | Datenreife: 75% | Stratifizierte HR | 0.91 |
| | Superiorität konnte nicht gezeigt werden | 95% CI | (0.78 – 1.06) |
| | | P-value | – |
| | Sekundärer Endpunkt PFS | Gruppenvergleich | Lenvatinib – Sorafenib |
| | | Stratifizierte HR | 0.66 |
| | | 95% CI | (0.57 – 0.77) |
| | | P-value | < 0.00001 |
| | Sekundärer Endpunkt TTP | Gruppenvergleich | Lenvatinib – Sorafenib |
| | | Stratifizierte HR | 0.63 |
| | | 95% CI | (0.53 – 0.74) |
| | | P-value | < 0.00001 |
| | Sekundärer Endpunkt ORR | Gruppenvergleich | Lenvatinib – Sorafenib |
| | Stratifizierte HR | 3.19 | |
| | 95% CI | (2.18 – 4.66) | |
| | P-value | < 0.00001 | |

Onkologische Therapie nach Behandlung während Survival Follow-up nach Region:

| | Lenvatinib | | Sorafenib | |
|---|----------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| | Asia-Pacific (N=321) | Western (N=157) | Asia-Pacific (N=319) | Western (N=157) |
| Received any anticancer therapy during survival follow-up, n (%) | 162 (50.5) | 44 (28.0) | 172 (53.9) | 71 (45.2) |
| Underwent any anticancer procedure during survival follow-up, n (%) | 111 (34.6) | 11 (7.0) | 112 (35.1) | 18 (11.5) |
| Received any anticancer medication (not given for procedure) during survival follow-up, n (%) | 115 (35.8) | 41 (26.1) | 123 (38.6) | 61 (38.9) |
| Fluorouracil | 18 (5.6) | 2 (1.3) | 25 (7.8) | 1 (0.6) |
| Doxorubicin | 5 (1.6) | 2 (1.3) | 8 (2.5) | 11 (7.0) |
| Cisplatin | 17 (5.3) | 1 (0.6) | 21 (6.6) | 2 (1.3) |
| Sorafenib | 84 (26.2) | 37 (23.6) | 43 (13.5) | 13 (8.3) |
| Investigational drug | 11 (3.4) | 4 (2.5) | 25 (7.8) | 20 (12.7) |

33% (N=156) der Patienten im Lenvatinib-Arm und 39% (N=184) im Sorafenib-Arm erhielten eine Nachfolgetherapie (post-study anticancer medication, including investigational therapy). Von diesen Patienten erhielten N=121 (25%) im Lenvatinib-Arm und N=56 (12%) im Sorafenib-Arm Sorafenib. 27% der Patienten erhielten nichtsystemische post-Sorafenib-Behandlung.

Im Lenvatinib-Arm war das mediane OS 19.5 Monate für Patienten, welche post-treatment anticancer therapy erhielten und 10.5 Monate für Patienten ohne Nachfolgetherapie. Im Sorafenib-Arm war das mediane OS 17 Monate für Patienten, welche post-treatment anticancer therapy erhielten und 7.9 Mo-

nate für Patienten ohne Nachfolgetherapie. Ein höherer Prozentsatz an Patienten erhielten im Sorafenib-Arm post-study treatment mit investigational anticancer drugs: 9.5% im Sorafenib-Arm versus 3.1% im Lenvatinib-Arm. Dieser Aspekt könnte in Bezug auf das OS den Sorafenib-Arm begünstigen. OS-Subgruppenanalysen zeigten jedoch, dass der Effekt von Lenvatinib und Sorafenib auf das OS generell konsistent über die Subgruppen hinweg war.

Sicherheit / Verträglichkeit

TEAEs bei mehr als 10% der Patienten in den jeweiligen Behandlungsarmen:

| Preferred Term | Lenvatinib (N = 476) | Sorafenib (N = 475) |
|--|-------------------------|------------------------|
| Subjects with Any TEAEs | 470 (98.7) | 472 (99.4) |
| Hypertension | 201 (42.2) | 144 (30.3) |
| Diarrhoea | 184 (38.7) | 220 (46.3) |
| Decreased appetite | 162 (34.0) | 127 (26.7) |
| Weight decreased | 147 (30.9) | 106 (22.3) |
| Fatigue | 141 (29.6) | 119 (25.1) |
| Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome | 128 (26.9) | 249 (52.4) |
| Proteinuria | 117 (24.6) | 54 (11.4) |
| Dysphonia | 113 (23.7) | 57 (12.0) |
| Nausea | 93 (19.5) | 68 (14.3) |
| Platelet count decreased | 87 (18.3) | 58 (12.2) |
| Abdominal pain | 81 (17.0) | 87 (18.3) |
| Hypothyroidism | 78 (16.4) | 8 (1.7) |
| Vomiting | 77 (16.2) | 36 (7.6) |
| Constipation | 76 (16.0) | 52 (10.9) |
| Blood bilirubin increased | 71 (14.9) | 63 (13.3) |
| Pyrexia | 69 (14.5) | 63 (13.3) |
| Ascites | 68 (14.3) | 44 (9.3) |
| Oedema peripheral | 66 (13.9) | 33 (6.9) |
| Aspartate aminotransferase increased | 65 (13.7) | 80 (16.8) |
| Abdominal pain upper | 58 (12.2) | 40 (8.4) |
| Asthenia | 54 (11.3) | 48 (10.1) |
| Alanine aminotransferase increased | 53 (11.1) | 52 (10.9) |
| Back pain | 50 (10.5) | 31 (6.5) |
| Rash | 46 (9.7) | 76 (16.0) |
| Stomatitis | 45 (9.5) | 56 (11.8) |
| Alopecia | 14 (2.9) | 119 (25.1) |

Grad 3 oder 4 TEAEs, die bei mehr als 1% der Patienten unter Lenvatinib auftraten:

- ◆ hepatische Enzephalopathie
- ◆ Proteinurie
- ◆ Hyponatriämie
- ◆ Erniedrigte Anzahl Neutrophilen

Grad ≥ 3 TEAEs, SAEs und fatal AEs traten mit einer höheren Frequenz im Lenvatinib-Arm als im Sorafenib-Arm auf (56.7% versus 48.6%).

Folgende unerwünschte Wirkungen traten unter Lenvatinib sehr häufig auf: Leukopenie, Neutropenie, Schilddrüsenunterfunktion, erhöhte Bilirubinspiegel, Hypoalbuminämie, erhöhte ALT und AST. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen unter Lenvatinib waren Bluthochdruck, Diarrhoe, erniedrigter Appetit, Fatigue und Gewichtsverlust.

Die wichtigsten SAEs unter Lenvatinib waren Leberversagen, hepatische Enzephalopathie, Ösophagusvarizenblutung, zerebrale Blutung und zerebraler Infarkt, arterielle thromboembolische Ereignisse einschliesslich Herzinfarkt, Nierenversagen und Niereninsuffizienz.

Die Inzidenz von leberbedingten SAEs und leberbedingten Todesfällen einschliesslich tödlichem Leberversagen war höher im Lenvatinib-Arm (N=21) als im Sorafenib-Arm (N=2). Hepatische Enzephalopathie war 4mal häufiger im Lenvatinib-Arm als im Sorafenib-Arm. Unsicherheit in Bezug auf das Safety-Profil besteht insbesondere bei Patienten mit Leberinsuffizienz, welche einen beträchtlichen Anteil

der Patienten im täglichen Leben ausmachen. Der CHMP hat deshalb eine noninventionelle Post-marketing-Studie (Phase IV) gefordert zur besseren Charakterisierung der Sicherheit (primär die Hepatotoxizität) unter Real-Life-Bedingungen.

Therapieunterbrüche / Therapieabbrüche

TEAEs führten unter Lenvatinib-Therapie in 40% (n=190) der Fälle zu Therapieunterbrüchen, in 37% (N=176) der Fälle zur Dosisreduktion und in 9% (n=42) der Fälle zum Therapieabbruch.

TEAEs führten unter Sorafenib-Therapie in 32% (n=153) der Fälle zu Therapieunterbrüchen, in 38% (N=181) der Fälle zur Dosisreduktion und in 7% (n=34) der Fälle zum Therapieabbruch.

Medizinische Leitlinien

ESMO

Therapieschema:

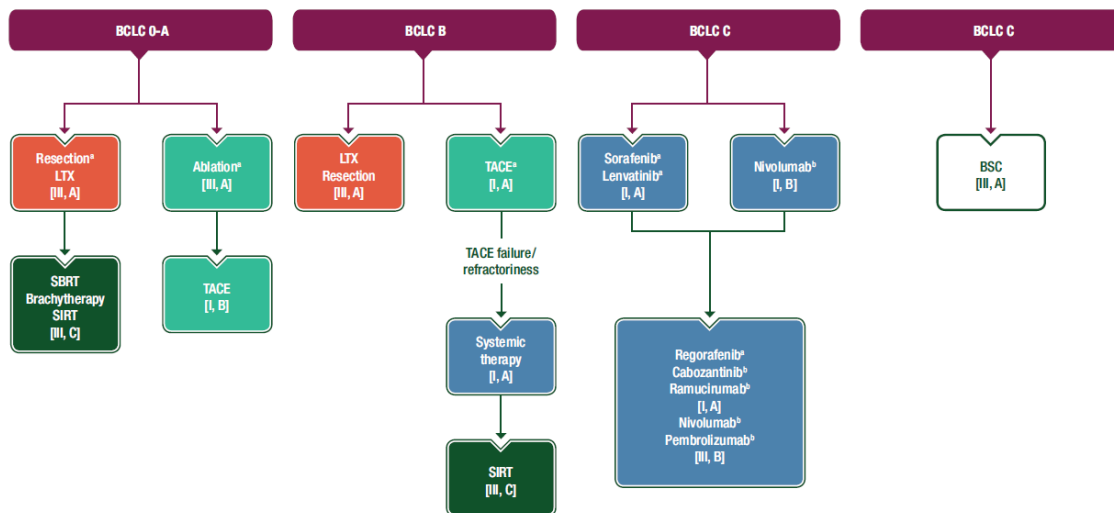


Figure 1. HCC treatment options depending on BCLC stage.

^aSee Table 4 for indication constraints based on tumour burden and liver function.

^bNot EMA-approved as of August 2018.

BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC, best supportive care; EMA, European Medicines Agency; HCC, hepatocellular carcinoma; LTX, liver transplantation; SBRT, stereotactic body radiotherapy; SIRT, selective internal radiotherapy; TACE, transarterial chemoembolisation.

Lenvatinib wird wie folgt in der ESMO-Guideline erwähnt:

„Lenvatinib demonstrated non-inferiority results compared with sorafenib in an open-label, phase III, multicentre, non-inferiority trial involving patients with advanced HCC (excluding main portal vein invasion, clear bile duct invasion and > 50% of tumour to total liver volume occupancy). The dose was adjusted to body weight. The study met its primary endpoint of non-inferiority in OS [HR 0.92; 95% CI 0.79-1.06; mOS lenvatinib 13.6 months versus sorafenib 12.3 months]. Secondary endpoints such as PFS; time to progression and ORR (24% versus 9.2% for sorafenib, mRECIST ORR) were significantly better for lenvatinib.“

Eine Chemoembolisation wird empfohlen bei Patienten mit erhaltener Leberfunktion und solange die Erkrankung sich auf die Leber beschränkt und noch keine vaskuläre Tumorausbreitung stattgefunden hat.

NCCN

Not a
transplant
candidate



Options:

- ◆ locoregional therapy preferred
 - Ablation
 - Arterially directed therapies
 - Radiation therapy
- ◆ Clinical Trial
- ◆ Best supportive care
- ◆ Systemic therapy



**Progression on
or after
systemic therapy**

Firstline systemic therapy

- ▶ Preferred
 - Sorafenib (Child-Pugh Class A [category 1] or B7)
 - Lenvatinib (Child-Pugh Class A only)
- ▶ Other Recommended
 - Systemic Chemotherapy (category 2B)

Subsequent-line therapy if disease progression:

- ▶ Regorafenib (Child-Pugh Class A only) (category 1)
 - ▶ Cabozantinib (Child-Pugh Class A only) (category 1)
 - ▶ Ramucirumab (AFP \geq 400ng/ml only) (category 1)
 - ▶ Nivomulab (Child-Pugh Class A or B7)
 - ▶ Sorafenib (Child-Pugh Class A or B7) (after first-line lenvatinib)
- Pembrolizumab (Child-Pugh Class A only)

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In der direktvergleichenden REFLECT-Studie war Lenvatinib bezüglich OS (primärer Endpunkt) Sorafenib nicht unterlegen. Bezüglich medianem PFS und mediane TTP gab es statistisch signifikante Unterschiede zwischen Lenvatinib und Sorafenib zugunsten von Lenvatinib. Die Anzahl an Therapieunterbrüchen und Dosisreduktionen ist jedoch recht hoch für Lenvatinib (Unterbruch oder Reduktion: > 60% der Patienten, Absetzen der Behandlung bei rund 20% der Patienten unter Lenvatinib-Behandlung). Die Anzahl an AE-bedingten Therapieunterbrüchen war für Lenvatinib auch höher als für Sorafenib (52.1% versus 40.6%). Leberbedingte SAEs (serious adverse events) und leberbedingte Todesfälle (einschliesslich letaler Leberversagen) waren höher im Lenvatinib-Arm als im Sorafenib-Arm (N=21 versus N=2). Eine hepatische Enzephalopathie kam unter Lenvatinib-Therapie 4mal häufiger vor als unter Sorafenib-Therapie. In der EU wird deshalb eine nicht-interventionelle Postmarketing-Safety-Studie durchgeführt, um das Safety-Profil, insbesondere die Hepatotoxizität, unter Real-life-Bedingungen besser charakterisieren zu können.

Kritisch anzumerken sind das open-label-Design und dass sich die signifikanten Unterschiede in den sekundären Endpunkten nicht in einen OS-Benefit niederschlagen. Mehr Patienten im Lenvatinib-Arm hatten zum Zeitpunkt des Therapieabbruches noch keine Progression im Vergleich zum Sorafenib-Arm, was Safety-Aspekten zugeschrieben werden kann.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Für die beantragte Indikation HCC mit anderen Dosierungsempfehlungen (Patienten unter 60kg KG: 8mg Lenvatinib / Tag und Patienten \geq 60kg KG 12mg Lenvatinib / Tag) als für die vergütungspflichtige Indikation (differenziertes Schilddrüsenkarzinom DTC) soll eine Packung zu 30 Kapseln à 4mg angeboten werden. Mit den Kapseln zu 4mg können sowohl die üblichen Dosierungen als auch Dosisanpassungen abgedeckt werden.

In der SL wird für die vergütungspflichtige Indikation *Radiojod-refraktäres, lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes, progredientes, differenziertes Schilddrüsenkarzinom* (Dosierungsempfehlungen mit höheren Dosierungen) zusätzlich eine Packung zu 30 Kapseln à 10mg angeboten.

Beurteilung ausländischer Institute

Recommendation:

“Lenvatinib is recommended as an option for untreated, advanced, unresectable hepatocellular carcinoma in adults, only if:

- *they have Child-Pugh grade A liver impairment and an ECOG of 0 or 1 and*
- *the company provides it according to the commercial arrangement.*

Advanced unresectable hepatocellular carcinoma is treated with sorafenib, but some people cannot tolerate it because of side effects. Clinical trial evidence shows that lenvatinib slows disease progression and causes more tumours to shrink than sorafenib. The evidence also shows that people having

lenvatinib live for about as long as those having sorafenib. Lenvatinib has different side effects to sorafenib and this would benefit some people.

It [Anm.: Summary of Product Characteristics SPC] advises that the available data are not sufficient to make a dosing recommendation for people with Child-Pugh grade B liver impairment; close monitoring of overall safety is recommended in these patients. Because lenvatinib has not been studied in people with Child-Pugh grade C liver impairment, the Summary of Product Characteristics does not advise use in these patients.

The clinical experts explained that there is a low response rate with sorafenib and around 25% of patients stop treatment because they cannot tolerate it. They added that hand-foot syndrome is more common with sorafenib, which can be very unpleasant for patients. The committee was aware that lenvatinib also has common side effects, such as hypertension. A patient expert noted that lenvatinib offers a longer time to disease progression compared with sorafenib, although there is no evidence showing a difference in overall survival.

The company highlighted that in REFLECT, more people in the lenvatinib group had alpha-fetoprotein levels of 200 ng/ml or above compared with the sorafenib group, and there were differences in the pre-existing liver conditions associated with hepatocellular carcinoma (hepatitis C, hepatitis B or alcohol) across the 2 groups. The company explained that these variables were not included as randomisation stratification factors. [...]

In the company's original submission, progression-free survival results were censored if there was no disease progression when treatment is stopped (because not all patients were followed up until the end of the trial). The ERG explained that this could be considered to be informative censoring (that is, reasons for drop-out may potentially be related to disease progression or survival time) and that it may lead to inaccurate conclusions about the size of the treatment difference between lenvatinib and sorafenib. Based on the clinical evidence presented, the ERG explained that the company's method of censoring would likely favour lenvatinib because more people stopped lenvatinib either through choice or because of adverse effects. More events may therefore be missed because of censoring in the lenvatinib group. In response to consultation, the company updated its censoring approach to include all events in the analysis and only censored if there were missing assessments or no disease progression at the last assessment. Progression-free survival was lower with the updated censoring approach, but the results still showed a statistically significant improvement for lenvatinib compared with sorafenib. The committee concluded that the company's updated approach to censoring (that is, including all events in the analysis and only censoring missing assessments or patients with no disease progression at last assessment) was appropriate.

In REFLECT, treatment after disease progression was allowed in both the lenvatinib and sorafenib arms. In the lenvatinib arm, patients could switch to sorafenib but were not eligible for trials using second-line treatment. In the sorafenib arm, patients could continue sorafenib and were eligible for trials using second-line treatments such as regorafenib. Regorafenib is not used in England because it is not currently recommended by NICE (see NICE technology appraisal guidance on regorafenib for previously treated advanced hepatocellular carcinoma). The committee understood that 51% of patients in the sorafenib group had post-progression treatment compared with only 43% in the lenvatinib group. It noted that longer overall survival may be expected for people having post-progression treatment, so the overall survival results may favour patients randomised to sorafenib. The committee concluded that more patients having post-progression treatment in the sorafenib arm may affect the estimates of treatment effect for overall survival. The primary end point of REFLECT was overall survival and the study was powered to demonstrate non-inferiority. There was no statistically significant difference in overall survival. However, the results for overall survival met the pre-specified criteria for non-inferiority (that is, the upper limit of the 95% confidence interval was less than 1.08). The committee understood that the proportional hazards assumption (that is, there is a constant treatment effect over time) was not met for the overall and progression-free survival results, so these should be interpreted with caution. The committee noted the consistency in the progression-free survival results using the 2 different censoring rules, and agreed there was robust evidence of a progression-free survival benefit, although there is some uncertainty around the size of this benefit."

NCPE

“A full HTA is recommended to assess the clinical effectiveness and cost effectiveness of lenvatinib compared with the current standard of care, on the basis of the proposed price relative to currently available therapies.”

IQWiG

Zur zweckmässigen Vergleichstherapie Sorafenib ist ein Zusatznutzen nicht belegt bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC) mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose, die noch keine systemische Therapie erhalten haben.

G-BA

Eine Beschlussfassung durch den G-BA vom 22. März 2019:

Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie

Ausmass und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lenvatinib gegenüber Sorafenib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

„Zusammenfassend bestehen Unsicherheiten aufgrund des grossen Anteils von Patienten aus der Asien-Pazifik-Region, deren Ätiologie, Krankheitsverlauf und Prognose sich für das HCC von den westlichen Regionen unterscheidet. Zudem besteht eine Imbalance zwischen beiden Studienarmen insbesondere hinsichtlich des AFP-Wertes zu Baseline. Eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist daher mit deutlichen Unsicherheiten behaftet.“

„Die statistisch signifikanten Vorteile in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind mit bedeutsamen Unsicherheiten behaftet, da ein hoher Anteil der Studienpopulation aus Asien und der pazifischen Region stammt. Diesbezüglich bestehen gegenüber den westlichen Regionen Unterschiede in der Ätiologie, Prognose und Krankheitsverlauf des HCC sowie eine Imbalance zwischen beiden Studienarmen. Deutliche Unsicherheiten ergeben sich durch das offene Studiendesign, die Imbalancen bei den Patientencharakteristika zwischen den beiden Studienarmen und durch den hohen Anteil der Studienpopulation aus Asien und der pazifischen Region, da in der Indikation HCC im Vergleich zu Patienten in den westlichen Regionen besonders große Unterschiede in Ätiologie, Prognose und Krankheitsverlauf bestehen.“

Medizinischer Bedarf

Nach wie vor besteht ein grosser medizinischer Bedarf für lebensverlängernde Therapien von Leberzellkarzinomen, welche nicht kurativ behandelt werden können.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Mit LENVIMA steht eine weitere Option für die Behandlung des hepatozellulären Karzinoms zur Verfügung, wobei ein höherer Nutzen im Vergleich zur vergütungspflichtigen Therapie mit Nexavar nicht auszumachen ist.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich für beide Indikationen (DTC, HCC):

- aufgrund des therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Indikation DTC (differenziertes Schilddrüsenkarzinom) in Höhe von Fr. 1'353.34 für LENVIMA 30 Kapseln 4mg, 10mg (Flatpricing):

| Vergleichs- arzneimittel | Packung | Dosierung | FAP [Fr.] | Tages- therapie- kosten [Fr.] | TQV pro Packung LENVIMA 4 mg / 10 mg, 30 Kapseln |
|---|-------------------|-------------------------------|-----------|-------------------------------------|--|
| Nexavar | 112 Filmtabletten | 2x täglich 2 Filmtabletten | 3'789.36 | 135.334 | 1'353.34 |
| TQV LENVIMA (Indikation DTC) | 30 Kapseln | 3 Kapseln pro Tag | | | |

Das TQV-Niveau in der neuen Indikation HCC mit Bezug auf die REFLECT-Studie wäre höher und würde faktisch auch eine Preiserhöhung für die bereits vergütungspflichtige Indikation DTC zur Folge haben, was das BAG ablehnt.

Unter Berücksichtigung, dass 70% der Patienten gemäss Studie ein Körpergewicht von ≥ 60 kg (Dosierung: 1mal täglich 3 Kapseln zu 4mg) aufweisen und 30% ein Körpergewicht < 60 kg

(Dosierung: 1ml täglich 2 Kapseln zu 4mg) ergibt sich folgendes TQV-Niveau pro Kapsel LENVIMA (Indikation HCC):

| Vergleichs- arzneimittel | Packung | Dosierung | FAP [Fr.] | Tages- therapie- kosten [Fr.] | TQV pro Pa- ckung LENVIMA 4 mg / 10 mg, 30 Kapseln | TQV gewich- tet nach Kör- pergewicht |
|---|-------------------|------------------------------|-----------|-------------------------------------|--|--|
| Nexavar | 112 Filmtabletten | 2x täglich 2 Filmtabletten | 3'789.36 | 135.334 | | |
| LENVIMA Gewicht < 60 kg KG, Gewichtung zu 30% | | 1x täglich 2 Kapseln zu 4 mg | | | 2'030.01 | |
| LENVIMA Gewicht ≥ 60 kg KG, Gewichtung zu 70% | | 1x täglich 3 Kapseln zu 4 mg | | | 1'353.34 | |
| TQV LENVIMA (Indikation HCC) | | | | | | |

- aufgrund des TQV in der schon vergüteten Indikation DTC,
- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn am 9. April 2019 eingereichten Auslandspreisvergleichs in Höhe von Fr. 1'926.87 für LENVIMA 30 Kapseln 4mg, 10mg (Flatpricing) mit Preisen aus Dänemark, Deutschland, Niederlande, Grossbritannien, Schweden, Finnland, Belgien, Frankreich und Österreich eingereicht.

Für den APV werden folgende Wechselkurse berücksichtigt:

Fr. 1.15 / Euro; Fr. 1.31 / GBP; Fr. 0.1549 /DKK; Fr. 0.1126 /SEK

Aus dem APV resultieren folgende durchschnittlichen Preise:

| | APV (FAP) |
|-----------------|--------------|
| 30 Kapseln 4mg | Fr. 1'926.87 |
| 30 Kapseln 10mg | Fr. 1'926.87 |

- Für die Preisfestlegung werden APV und der TQV für die Indikation DTC je hälftig gewichtet. Mit Schreiben vom 10. April 2019 hat die ZulassungsinhaberIn eingewilligt, dass keine indikationsspezifischen Preise festzulegen sind.
- zu einem FAP unter Berücksichtigung eines Flat-Pricings analog zum Ausland:

| | |
|-----------------|--------------|
| 30 Kapseln 4mg | Fr. 1'640.11 |
| 30 Kapseln 10mg | Fr. 1'640.11 |

- zu Preisen von:

| | FAP | PP |
|--------------------|-------------|-------------|
| 30 Kapseln zu 4mg | Fr. 1640.11 | Fr. 1860.30 |
| 30 Kapseln zu 10mg | Fr. 1640.11 | Fr. 1860.30 |

- mit einer Limitierung:

„Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (DTC)

Radiojod-refraktäres, lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes, progredientes, differenziertes Schilddrüsenkarzinom.

Es werden nur die Dosierungen gemäss Fachinformation vergütet (24 mg, 20 mg, 14 mg, 10 mg oder tiefere Dosierungen).

Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Als Monotherapie zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen, nicht-reserzierbaren Leberzellkarzinoms bei Patienten, für welche alle folgenden Kriterien zutreffen:

- ✓ weniger als 50% der Leber sind vom Karzinom befallen
- ✓ es liegt keine Tumorinvasion in den Gallengang oder den Hauptportalvenenarm der Pfortader vor
- ✓ ECOG Status 0-1
- ✓ Child-Pugh A

- ✓ BCLC-Stadium B, wenn eine TACE (transarterielle Chemoembolisation) nicht infrage kommt oder BCLC-Stadium C
- ✓ Keine gleichzeitige Verabreichung von HAIC (hepato-arterielle Infusion einer Chemotherapie). Es werden nur die Dosierungen von einmal täglich 12 mg, 8 mg oder 4 mg gemäss Fachinformation vergütet.“,
- mit folgenden Auflagen:

Die Zulassungsinhaberin reicht dem BAG rechtzeitig vor Fristablauf ein vollständiges, reguläres Neuaufnahmegesuch ein, so dass das BAG spätestens bis zum Ende der Befristung die Aufnahmebedingungen (Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit) des Arzneimittels erneut beurteilen kann. Zusätzlich sind folgende Inhalte einzureichen:

 - Daten zur (gewichtsabhängigen) Dosierung, Dosisreduktionen und Therapieabbrüche
 - Auswertungen und Publikationen zur Postmarketing-Safety-Studie(n), weitere Auswertungen zur REFLECT-Studie.

Die in der Verfügung vom 19. Januar 2018 aufgeführten Auflagen betreffend die Indikation DTC gelten weiterhin:

- 1) neue Publikationen zu laufenden Studien in der zugelassen Indikation DTC
- 2) Daten zur Dosierung, Dosisreduktionen und Therapieabbrüche
- 3) Real World Evidence Studiendaten (inkl. Publikationen), welche Hinweise geben zum optimalen Therapiestart (Timing des Therapiebeginnes), mittlere Therapiedauern (mean und median) und zur Frage, ob und wann eine Therapie abubrechen ist unter Adressierung des Escape Phänomens; ebenso soll adressiert werden, welche Patienten am ehesten von einer Therapie mit LENVIMA profitieren
- 4) soweit vorhanden aktualisierten Daten zum Gesamtüberleben
- 5) Aktuelle Bewertung ausländischer Institutionen
- 6) Die Studienresultate (inkl. präliminäre Daten) zur Studie 211 (Dosisfindung der optimalen Startdosierung) sind dem BAG inkl. entsprechender Publikationen einzureichen, sobald diese der Zulassungsinhaberin zur Verfügung stehen.,

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Januar 2021.