

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom)

Vom 16. März 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. März 2017 (BAnz AT 10.04.2017 B2), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Lenvatinib gemäß dem Beschluss vom 17. Dezember 2015 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Lenvatinib

Beschluss vom: 16. März 2017

In Kraft getreten am: 16. März 2017

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. August 2016):

Kispilyx ist indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Nivolumab oder Everolimus

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Everolimus:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:Studie E7080-G000-205: Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus vs. Lenvatinib ¹

Endpunkt	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe		Intervention vs. Kontrolle
	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	Effektschätzer ^f [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Mortalität					
Gesamtüberleben ^b (Datenschnitt vom 31.07.2015)	51	25,5 [16,4; 32,1] 32 (62,7)	50	15,4 [11,8; 20,6] 37 (74,0)	0,59 [0,36; 0,97]; 0,035 AD: +10,1 Monate
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben ^{c, d} (Datenschnitt vom 13.06.2014)	51	12,8 [7,4; 17,5] 24 (47,1)	50	5,6 [3,6; 9,3] 29 (58,0)	0,45 [0,26; 0,79]; 0,0029 AD: +7,2 Monate
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
wurde in der Studie nicht untersucht					

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A16-63), sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe		Intervention vs. Kontrolle
	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	Effektschätzer ^g [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Nebenwirkungen^b (Datenschnitt vom 31.07.2015)					
UE (ergänzende Darstellung)	51	4 [k. A.] 51 (100,0)	50	8 [k. A.] 50 (100,0)	–
SUE	51	361 [k. A.] 30 (58,8)	50	232 [k. A.] 21 (42,0)	1,18 [0,66; 2,10] k. A.
Abbruch wegen UE	51	n. e. [k. A.] 13 (25,5)	50	n. e. [k. A.] 6 (12,0)	1,64 [0,62; 4,37] k. A.
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	51	48 [k. A.] 39 (76,5)	50	177 [k. A.] 27 (54,0)	1,59 [0,96; 2,62] k. A.
Anämie (CTCAE-Grad 3 oder 4)	51	n. e. [k. A.] 4 (7,8)	50	n. e. [k. A.] 6 (12,0)	0,50 [0,14; 1,83] k. A.
Diarrhö (CTCAE-Grad 3 oder 4)	51	n. e. [k. A.] 10 (19,6)	50	n. e. [k. A.] 1 (2,0)	9,22 [1,18; 72,19] k. A.
Hypertonie (CTCAE-Grad 3 oder 4)	51	n. e. [k. A.] 7 (13,7)	50	n. e. [k. A.] 1 (2,0)	6,02 [0,74; 49,34] k. A.
Blutung (CTCAE-Grad 3) ^e	51	n. e. [k. A.] 4 (7,8)	50	n. e. [k. A.] 1 (2,0)	3,33 [0,37; 30,12] k. A.

(Fortsetzung)

Endpunkt	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe		Intervention vs. Kontrolle
	Lenvatinib + Everolimus		Everolimus		
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis</i> n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis</i> n (%)	Effektschätzer ^g [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Infektion oder parasitäre Erkrankung (CTCAE-Grad 3) ^e	51	n. e. [k. A.] 5 (9,8)	50	n. e. [k. A.] 4 (8)	1,04 [0,28; 3,91] k. A.
Pneumonitis (CTCAE-Grad 3) ^e	51	n. e. [k. A.] 0 (0)	50	n. e. [k. A.] 3 (6)	n. e.

a: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.

b: Für das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse zu den Datenschnitten vom 13.06.2014, 10.12.2014 und 31.07.2015 vorgelegt.

c: Für das PFS ist die unabhängige radiologische Bewertung der Krankheitsprogression (IIR) anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) für den Datenschnitt vom 13.06.2014 dargestellt.

d: Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

e: Daten aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers.

f: HR und 95%-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell (Strata: Hämoglobin und korrigiertes Serumkalzium)

g: HR und 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell

Verwendete Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 1 200 bis 3 300 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kisplyx® (Wirkstoff: Lenvatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Januar 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004224/WC500216237.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lenvatinib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

In der Studie 205 wurden keine Patienten mit einem ECOG-Performance Status größer als 1 untersucht.

Patienten mit Hirnmetastasen wurden in der Studie 205 nicht untersucht. Insbesondere bei diesen Patienten muss vor Therapiebeginn eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lenvatinib + Everolimus	114 404,99 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Everolimus	53 738,75 €
Nivolumab	86 049,86 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.02.2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €

II. Inkrafttreten

1. **Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2017 in Kraft.**
2. **Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 31. Dezember 2020 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken