

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: Hepatozelluläres Karzinom)

Vom 22. März 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 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 22. März 2019 (BAnz AT 03.05.2019 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Lenvatinib gemäß dem Beschluss vom 16. März 2017 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Lenvatinib

Beschluss vom: 22. März 2019

In Kraft getreten am: 22. März 2019

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. August 2018):

Lenvima ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sorafenib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lenvatinib gegenüber Sorafenib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC mit Child-Pugh B ohne systemische Vortherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lenvatinib gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Studie REFLECT (E7080-G000-304): Lenvatinib vs. Sorafenib (offene Phase-III-RCT)

Mortalität

Endpunkt	Lenvatinib		Sorafenib		Lenvatinib vs. Sorafenib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] ^a p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c in Monaten
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

Progressionsfreies Überleben (PFS)¹					
	478	7,3 [5,6; 7,5] 311 (65,1)	476	3,6 [3,6; 3,7] 323 (67,9)	0,64 [0,55; 0,75] <0,0001 AD: + 3,7
Symptomatik					
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30: Zeit bis zur Verschlechterung^a					
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 AD: + 0,1
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

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-57) und dem Addendum (A19-15) sofern nicht anders indiziert.

(Fortsetzung)

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
Diarrhö	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 AD: + 1,9
Symptomskalen des EORTC QLQ-HCC18: Zeit bis zur Verschlechterung^a					
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
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)[†]					
MID = 7 mm	441	2,8 [2,10; 3,61] 310 (70,3)	445	1,9 [1,84; 2,04] 303 (68,1)	0,90 [0,765; 1,056] 0,195
MID = 10 mm	441	2,8 [2,69; 3,68] 303 (68,7)	445	1,9 [1,87; 2,56] 295 (66,3)	0,89 [0,758; 1,050] 0,171

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Lenvatinib		Sorafenib		Lenvatinib vs. Sorafenib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] ^a p-Wert ^b
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 AD: + 0,1
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
kognitive Funktion (Subgruppe der westlichen 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
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 Gesundheitsstatus	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^a					
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 AD: + 0,9
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 AD: + 1,5
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

Endpunkt	Lenvatinib		Sorafenib		Lenvatinib vs. Sorafenib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] ^a p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	476	0,3 [0,2; 0,3] 470 (98,7)	475	0,3 [0,2; 0,3] 472 (99,4)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	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. ^g
Schwere unerwünschte Ereignisse (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. ^g
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	476	n. e. [23,4; n. e.] 94 (19,7)	475	n. e. [n. e.; n. e.] 69 (14,5)	1,10 [0,80; 1,50] k. A. ^g

(Fortsetzung)

Endpunkt	Lenvatinib		Sorafenib		Lenvatinib vs. Sorafenib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] ^a p-Wert ^b
Spezifische unerwünschte Ereignisse^{n, k}					
Endokrine Erkrankungen (UE, SOC), darunter	476	n. e. 84 (17,6)	475	n. e. 12 (2,5)	6,64 [3,63; 12,17] k. A.
Hypothyreose (UE, PT)	476	n. e. 78 (16,4)	475	n. e. 8 (1,7)	9,17 [4,43; 18,99] k. A.
Erkrankungen des Nervensystems (UE, SOC)	476	970 [484; n. e.] 163 (34,2)	475	n. e. 106 (22,3)	1,45 [1,13; 1,85] k. A.
Erkrankungen des Nervensystems (SUE, SOC), darunter	476	n. e. [970; n. e.] 44 (9,2)	475	n. e. 12 (2,5)	3,14 [1,66; 5,96] k. A.
hepatische Enzephalopathie (SUE, PT) ^k	476	n. e. 21 (4,4)	475	n. e. 3 (0,6)	6,27 [1,87; 21,04] k. A.
Aspartataminotransferase erhöht (schwere UE ⁱ , PT)	476	n. e. 24 (5,0)	475	n. e. 38 (8,0)	0,54 [0,32; 0,91] k. A.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (schwere UE ⁱ , SOC), darunter	476	n. e. 37 (7,8)	475	n. e. 14 (2,9)	2,24 [1,21; 4,15] k. A.
Proteinurie (schwere UE ⁱ , PT) ^k	476	n. e. 27 (5,7)	475	n. e. 8 (1,7)	2,89 [1,31; 6,39] k. A.

(Fortsetzung)

Endpunkt	Lenvatinib		Sorafenib		Lenvatinib vs. Sorafenib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] ^a p-Wert ^b
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE, SOC), darunter	476	171 [131; 259] 237 (49,8)	475	18 [15; 22] 353 (74,3)	0,39 [0,33; 0,46] k. A.
Ausschlag (UE, PT)	476	n. e. 46 (9,7)	475	n. e. 76 (16,0)	0,52 [0,36; 0,76] k. A.
Alopezie (UE, PT)	476	n. e. 14 (2,9)	475	n. e. 119 (25,1)	0,09 [0,05; 0,16] k. A.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (schwere UE ⁱ , SOC), darunter	476	n. e. 17 (3,6)	475	n. e. 64 (13,5)	0,23 [0,13; 0,39] k. A.
Hand-Fuß-Syndrom (schwere UE ⁱ , PT) ^k	476	n. e. 14 (2,9)	475	n. e. 54 (11,4)	0,23 [0,13; 0,42] k. A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (UE, SOC), darunter	476	427 [252; n. e.] 213 (44,7)	475	n. e. [534; n. e.] 148 (31,2)	1,49 [1,21; 1,84] k. A.
Dysphonie (UE, PT)	476	n. e. 113 (23,7)	475	n. e. 57 (12,0)	2,06 [1,50; 2,84] k. A.

(Fortsetzung)

Endpunkt	Lenvatinib		Sorafenib		Lenvatinib vs. Sorafenib Effektschätzer [95 %-KI] ^a p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Gefäßerkran- kungen (schwere UE ⁱ , SOC), darunter	476	968 [968; n. e.] 116 (24,4)	475	n. e. 73 (15,4)	1,53 [1,14; 2,06] k. A.
Hypertonie (schwere UE ⁱ , PT)	476	968 [968; n. e.] 111 (23,3)	475	n. e. 68 (14,3)	1,58 [1,17; 2,14] k. A.
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen (SUE, SOC), darunter	476	n. e. 21 (4,4)	475	n. e. 5 (1,1)	3,60 [1,35; 9,58] k. A.
Appetit vermindert (SUE, PT) ^k	476	n. e. 11 (2,3)	475	n. e. 2 (0,4)	4,63 [1,02; 20,98] k. A.
Hypokaliämie (schwere UE ⁱ , PT)	476	n. e. 5 (1,1)	475	n. e. 12 (2,5)	0,33 [0,12; 0,94] k. A.
Diarrhoe (UE, PT)	476	365 [280; 476] 184 (38,7)	475	166 [136; 226] 220 (46,3)	0,60 [0,49; 0,73] k. A.
Erbrechen (UE, PT)	476	n. e. 77 (16,2)	475	n. e. 36 (7,6)	1,96 [1,32; 2,92] k. A.

a sofern nicht anders angegeben, Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach den IxRS-Stratifizierungsfaktoren und mit Behandlung als Kovariate

b Log-Rank-Test, stratifiziert nach den IxRS-Stratifizierungsfaktoren

c Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

d Verschlechterung definiert als Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert

e Verschlechterung definiert als Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert

f Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

g unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell

h MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen

i operationalisiert als CTCAE-Grad 3 oder 4

k bei spezifischen UE, die in verschiedenen Schweregraden auftreten, wird jeweils nur der höchste Schweregrad dargestellt

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MeDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities (medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung); MID = Minimal Important Difference; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus

- b) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC mit Child-Pugh B ohne systemische Vortherapie:

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

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

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

1980 bis 3580

- b) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC mit Child-Pugh B ohne systemische Vortherapie:

650 bis 1170

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 Lenvima® (Wirkstoff: Lenvatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. November 2018):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lenvima-epar-product-information_de.pdf

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lenvatinib	76.269,67 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Sorafenib	59.931,04 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2019)

- b) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC mit Child-Pugh B ohne systemische Vortherapie:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lenvatinib	76.269,67 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 22. März 2019 in Kraft.

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

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken