

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Lenvatinib (Neubewertung nach Fristablauf: fortgeschrittenes
Nierenzellkarzinom, Kombination mit Everolimus)

Vom 1. Juli 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Juli 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Mai 2021 (BAnz AT 17.08.2021 B3), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Lenvatinib in der Fassung des Beschlusses vom 16. März 2017 (BAnz AT 21.04.2017 B1) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Lenvatinib wie folgt ergänzt:

Lenvatinib

Beschluss vom: 1. Juli 2021

In Kraft getreten am: 1. Juli 2021

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. August 2016):

Kisplyx 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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Juli 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Nivolumab oder Cabozantinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	n.b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Adjustierter indirekter Vergleich

Lenvatinib + Everolimus gegenüber Cabozantinib über den Brückenkompator Everolimus

Studie 205: Lenvatinib + Everolimus **vs.** Everolimus; offene Phase-1b/2-Studie

Studie METEOR: Cabozantinib **vs.** Everolimus; offene Phase-3-Studie

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-122) sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus bzw. Cabozantinib		Everolimus (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Mortalität					
Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus (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] 0,036
Cabozantinib vs. Everolimus (Datenschnitt vom 02.10.2016)					
	330	21,4 [18,6; 23,5] 198 (60,0)	328	17,1 [14,9; 18,9] 232 (70,7)	0,70 [0,58; 0,85] < 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich ^b : Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib					0,84 [0,50; 1,43] k. A.

Morbidität

Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus bzw. Cabozantinib		Everolimus (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben^c					
Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus (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] k.A.
Cabozantinib vs. Everolimus (Datenschnitt vom 02.10.2016)					
	330	k.A. 180 (55)	328	k.A. 214 (65)	0,52 [0,43; 0,64] k.A.
Adjustierter indirekter Vergleich ^b : Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib					0,87 [0,48; 1,56] k.A.

(Fortsetzung)

Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus bzw. Cabozantinib		Everolimus (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Symptomatik (FKSI-DRS)			nur in der Studie METEOR erhoben		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)			nur in der Studie METEOR erhoben		
skelettassoziierte Ereignisse			nur in der Studie METEOR erhoben		

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus bzw. Cabozantinib		Everolimus (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den beiden Studien erhoben.					

Nebenwirkungen

Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus bzw. Cabozantinib		Everolimus (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus (Datenschnitt vom 31.07 .2015)					
	51	0,1 [0,1; 0,2] 51 (100)	50	0,3 [0,2; 0,3] 50 (100)	-
Cabozantinib vs. Everolimus (Datenschnitt vom 02.10.2016)					
	331	k. A. 331 (100)	322	k. A. 321 (100)	-

(Fortsetzung)

Endpunkt	Lenvatinib + Everolimus bzw. Cabozantinib		Everolimus (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus (Datenschnitt 31.07.2015)					
	51	11,9 [2,1; 19,4] 30 (58,8)	50	7,6 [5,7; n. e.] 21 (42,0)	1,18 [0,66; 2,10] k. A.
Cabozantinib vs. Everolimus (Datenschnitt vom 02.10.2016)					
	331	12,9 [10,4; 18,2] 154 (47)	322	11,1 [7,5; 14,1] 144 (45)	0,80 [0,63; 1,00] 0,052
Adjustierter indirekter Vergleich ^b : Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib					1,48 [0,79; 2,75] ^c k.A.
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus (Datenschnitt vom 31.07.2015)					
	51	1,6 [0,9; 4,1] 39 (76,5)	50	5,8 [1,9; n. e.] 27 (54,0)	1,59 [0,96; 2,62] k. A.
Cabozantinib vs. Everolimus (Datenschnitt vom 02.10.2016)					
	331	2,2 [1,7; 2,8] 264 (80)	322	3,6 [2,8; 4,6] 219 (68)	1,23 [1,03; 1,47] 0,023
Adjustierter indirekter Vergleich ^b : Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib					1,29 [0,76; 2,20] ^c k.A.
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus (Datenschnitt vom 31.07.2015)					
	51	n. e. [24,4; n. e.] 13 (25,5)	50	n. e. [13,5; n. e.] 6 (12,0)	1,64 [0,62; 4,37] k. A.
Cabozantinib vs. Everolimus (Datenschnitt vom 02.10.2016)					
	331	n. e. [27,5; n. b.] 88 (27)	322	26,2 [19,4; n. b.] 87 (27)	0,72 [0,54; 0,98] 0,036
Adjustierter indirekter Vergleich ^b : Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib					- ^d
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Keine verwertbaren Daten ^e					

(Fortsetzung)

- a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- b indirekter Vergleich nach Bucher
- c Daten aus dem Dossier (Modul 4) des pharmazeutischen Unternehmers
- d Keine Darstellung von Effektschätzungen aufgrund nicht ausreichender Ergebnissicherheit
- e Der pharmazeutische Unternehmer legt nur eine Auswahl spezifischer UE für den indirekten Vergleich vor

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; k.A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SUE = Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; vs. = versus

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

ca. 1 770 – 3 530 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: 3. März 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisplyx-epar-product-information_de.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 weiteren, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmenden Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

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/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lenvatinib	51 559,17 €
Everolimus	10 087,99 €
Gesamt:	61 647,16 €
Zusätzliche GKV-Leistungen	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Nivolumab	79 308,84 € - 79 613,87 €
Cabozantinib	65 515,31 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13 - 26,1	923 € - 1 853,10 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. Juli 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 1. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken