



zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lenvatinib (Lenvima®) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	10
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
2.4	Therapiekosten.....	12
3.	Bürokratiekosten	14
4.	Verfahrensablauf	14

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Am 20. August 2018 hat Lenvatinib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten. Lenvatinib ist nun auch als „Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben“, indiziert.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 19. September 2018 ,d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Lenvatinib mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2019 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur

Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Lenvatinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lenvatinib (Lenvima®) gemäß Fachinformation

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).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Lenvatinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die keine vorherige systemische Therapie erhalten haben und für die eine lokoregionäre Therapie nicht infrage kommt, lautet die zweckmäßige Vergleichstherapie für

- a) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie:
 - Sorafenib
- b) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC mit Child-Pugh B ohne systemische Vortherapie:
 - Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Zur Behandlung des Leberzellkarzinoms sind die Wirkstoffe Mitomycin, Sorafenib und Regorafenib zur Behandlung des Leberzellkarzinoms zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor. Folgende Beschlüsse liegen zu nicht-medikamentösen Therapien vor:
 - Beschluss vom 16. Juli 2009: Maßnahmen zur Qualitätssicherung: Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC)
 - Beschluss vom 16. März 2017: Bewertung nach § 137h SGB V: Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde in der vorliegenden Indikation durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Gemäß aktuellen Leitlinien wird für die Stadienbestimmung und Therapiestratifizierung des hepatozellulären Karzinoms (HCC) die Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)-Klassifikation empfohlen. 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. Für Patienten im BCLC-Stadium B und C (mittleres und fortgeschrittenes Krankheitsstadium), für die kurative Therapieoptionen oder lokoregionäre Therapien nicht (mehr) angezeigt sind, wird gemäß Leitlinien die systemische Therapie mit Sorafenib empfohlen. Vorliegende systematische Reviews zeigen, dass in placebo-kontrollierten Studien der Einsatz von Sorafenib das Gesamtüberleben der Patienten mit HCC statistisch signifikant verlängert. Gemäß Leitlinien wird das Patientenkollektiv dahingehend weiter differenziert, dass die Empfehlung für Sorafenib nur für Patienten erfolgt, die nicht von einer Leberzirrhose bzw. einer leichten Leberzirrhose klassifiziert mit Child-Pugh A betroffen sind. Für Patienten im Child-Pugh-Stadium B liegen keine validen Daten für den Einsatz von Sorafenib vor. Aktuelle Leitlinien empfehlen in diesem fortgeschrittenen Child-Pugh-Stadium Best-Supportive-Care. Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Für die Behandlung mit Mitomycin oder Regorafenib konnte für kein Krankheitsstadium höherwertige Evidenz identifiziert werden. Zudem befindet sich der Wirkstoff Regorafenib in Deutschland außer Verkehr und kommt daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lenvatinib wie folgt bewertet:

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

Für Lenvatinib ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der Nutzenbewertung liegen die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Daten aus der Randomisierungsphase der Studie REFLECT (E7080-G000-304) zugrunde.

Bei REFLECT handelt es sich um eine offene randomisierte kontrollierte Studie, in der Lenvatinib mit Sorafenib verglichen wird. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben, patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen. Zwischen März 2013 und Juli 2015 wurden in 183 Studienzentren 954 erwachsene Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (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. Voraussetzungen für den Studieneinschluss waren eine Klassifikation in Child-Pugh-Stadium A und ein allgemeiner Leistungsstatus nach dem Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1, sowie, dass Patienten im BCLC-Stadium B nicht für eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) geeignet sein durften. Zum Studieneinschluss lag bei etwa der Hälfte der Patienten eine Leberzirrhose vor und befanden sich ca. 80% der Patienten im BCLC-Stadium C.

Es wurden 478 Patienten in den Lenvatinib-Arm und 476 Patienten in den Sorafenib-Arm randomisiert, wobei nach Region (Asien-Pazifik /westliche Regionen), ECOG-Performance Status (PS) (0 /1), Körpergewicht (< 60 kg /≥ 60 kg) und abhängig vom Vorhandensein einer makroskopischen Pfortader-Invasion (MPVI) und /oder extrahepatischer Ausbreitung (ES) (ja /nein) stratifiziert wurde. Die eingeschlossenen Patienten waren im Mittel etwa 61 Jahre alt, mehrheitlich männlich (ca. 85 %) und kamen überwiegend, zu ca. zwei Drittel, aus der asiatisch-pazifischen Region. Bei ca. der Hälfte der Teilnehmenden lag nach Diagnose des Prüfarztes eine Leberzirrhose vor, wobei diese Angabe aus dem Erhebungsbogen der Studie (CRF) von dem Ergebnis einer unabhängigen radiologischen Bewertung abweicht, laut der etwa 75% der Patienten eine Leberzirrhose hatten. Der Karzinogenese lag hauptsächlich eine Infektion mit dem Hepatitis-Virus B oder C (HBV bzw. HCV) zugrunde. Die Behandlung erfolgte bis zur objektiv bestätigten Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität, oder bis zum Abbruch aus anderen Gründen, z.B. Patientenentscheidung. Die Behandlung und eventuelle Dosisanpassungen erfolgten in beiden Studienarmen gemäß der jeweils geltenden Fachinformation. Über 60% der eingeschlossenen Patienten wiesen einen ECOG-PS von 0 auf – Patienten mit einem ECOG-PS > 1 wurden in der Studie aufgrund der gewählten Einschlusskriterien hingegen nicht untersucht.

Die Studie 304 gliedert sich in drei Studienphasen: eine Prä-Randomisierungsphase, eine Randomisierungsphase, die in eine Behandlungs- und eine Beobachtungsphase unterteilt ist, und eine analog gestaltete, derzeit noch laufende Extensionsphase, in der Patienten entweder die Studienmedikation weiterhin gemäß ursprünglicher Zuteilung erhalten oder im Follow-Up nachbeobachtet werden. Die Randomisierungsphase begann zum Zeitpunkt der Randomisierung und endete nach Erreichen der insgesamt 700 Todesereignisse für den prädefinierten Datenschnitt des primären Endpunkts Gesamtüberleben am 13. November 2016.

Da die Extensionsphase derzeit noch läuft, legte der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier die Daten aus der Randomisierungsphase mit Datenschnitt vom 13. November 2016 vor, die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie REFLECT als primärer Endpunkt erhoben und war operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache. Für die Behandlung mit Lenvatinib zeigte sich gegenüber Sorafenib keine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Für die Endpunktkategorie Mortalität wird daher kein Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib festgestellt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS wurde als sekundärer Endpunkt erhoben und war operationalisiert als Zeit der Randomisierung bis zum Zeitpunkt einer dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, abhängig davon, welches dieser beiden Ereignisse zuerst eintrat. 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.

Das mediane PFS betrug 7,3 Monate im Lenvatinib-Arm gegenüber 3,6 Monaten im Sorafenib-Arm (absolute Differenz: 3,7 Monate), wobei der Unterschied statistisch signifikant ausfällt (Hazard Ratio (HR): 0,64; 95%-KI [0,55; 0,75], $p < 0,0001$).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt, da selbst bei einer Berücksichtigung des vorliegenden Ergebnisses zum PFS in der Gesamtbewertung die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens unverändert bliebe. Vor dem Hintergrund, dass beim Endpunkt Gesamtmortalität bereits eine hohe Ereigniszahl eingetreten ist und sich kein statistisch signifikanter Vorteil ableiten lässt, ändert der Effekt auf das PFS in diesem Fall nicht die Gesamtaussage zum Zusatznutzen.

Symptomatik

Zur Erfassung der Symptomatik wurden in der REFLECT-Studie die Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ- HCC18 eingesetzt. In beiden Fällen wird die Zeit bis zur Verschlechterung als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert definiert.

Bei dem Endpunkt Diarrhö (EORTC-QLQ-C30) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lenvatinib bei einer absoluten Differenz von +1,9 Monaten vor (HR: 0,52; 95%-KI [0,440 0,62]; $p < 0,001$).

Beim Endpunkt Schmerz (EORTC-QLQ-C30) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied von Lenvatinib gegenüber Sorafenib vor (HR: 0,81; 95%-KI [0,69; 0,95]; $p < 0,009$; absolute Differenz: +0,1 Monate). Dieser Effekt fällt jedoch nicht mehr als geringfügig aus. Hinzu kommt, dass bei dem über den krankheitsspezifischen EORTC QLQ- HCC18 erfassten Endpunkt Schmerz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen

vorliegt und die Effektrichtung hier sogar entgegengesetzt ausfällt (HR: 1,14; 95%-KI [0,96; 1,35]; $p < 0,132$). Trotz der in beiden Fragebögen erfassten unterschiedlichen Aspekte von Schmerz ist davon auszugehen, dass sich die in beiden Instrumenten erhobenen Aspekte zum Schmerz inhaltlich überlappen, sodass sich die gegenteiligen Ergebnisse nicht plausibel erklären lassen. Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Schmerz kein Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

In der Studie REFLECT wurde der Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen vor, bei denen eine Veränderung auf der VAS eines Patienten um mindestens 7 oder 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert als Response definiert wurde.

In der Dossierbewertung des IQWiG wurden diese Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet. Vor dem Hintergrund, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

Die Responderanalysen zeigen weder auf Basis einer MID von 7 noch von 10 Punkten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Der pharmazeutische Unternehmer legte zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse basierend auf adjustierten und nicht adjustierten Mittelwertdifferenzen vor. Da jedoch nur Ergebnisse zu einzelnen Zeitpunkten vorliegen und Unklarheiten hinsichtlich der Definition der Auswertungspopulation sowie der Anzahl berücksichtigter Personen bestehen, wurden die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand ist Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib nicht belegt.

Lebensqualität

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der Studie REFLECT der globale Gesundheitsstatus sowie die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-HCC18 eingesetzt. Es wird dabei jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung betrachtet, die als Abnahme (EORTC QLQ-C30) bzw. Zunahme (EORTC QLQ-HCC18) des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert definiert ist.

Für die Rollenfunktion (EORTC-QLQ-C30) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lenvatinib mit einer absoluten Differenz von +0,1 Monaten (HR: 0,82; 95%-KI [0,70; 0,96]; $p < 0,015$).

Für die Endpunkte Körperbild und Ernährung (EORTC QLQ-HCC18) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Lenvatinib (HR: 0,79; 95%-KI [0,67; 0,93]; $p < 0,005$ und HR: 0,80; 95%-KI [0,67; 0,95]; $p < 0,01$) mit einer absoluten Differenz von +1,5 Monaten und +0,7 Monaten. Die gezeigten Vorteile von Lenvatinib gegenüber Sorafenib sind für die Endpunkte Körperbild und Ernährung in ihrem Ausmaß gering, für den Endpunkt Rollenfunktion nicht mehr als geringfügig.

Für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30) zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Region mit einem statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Lenvatinib für Patienten aus westlichen Regionen. Für Patienten aus der asiatisch-pazifischen Region zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Patienten aus der asiatisch-pazifischen

Region weisen hinsichtlich des HCC eine anders bedingte Ätiologie, Prognose und Krankheitsverlauf auf als Patienten aus den westlichen Regionen.

Für den Endpunkt kognitive Funktion zeigt sich für die Patientengruppe aus den westlichen Regionen ein statistisch signifikanter Nachteil von Lenvatinib gegenüber Sorafenib.

Nebenwirkungen

Aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den Behandlungsarmen werden Ereigniszeitanalysen herangezogen.

Unerwünschte Ereignisse (UE) traten in beiden Studienarmen nahezu bei jedem Patienten mindestens einmal auf. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (Gesamt)“ werden daher nur ergänzend dargestellt.

Für die Endpunkte „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche wegen UE sind keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vorhanden.

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurden Ereigniszeitanalysen für eine Auswahl von schweren UEs mit CTCAE-Grad 3 oder 4 vorgelegt, die mit Häufigkeit $\geq 2\%$ in mindestens einem Arm auftraten, wobei die Auswahl auf die Ebene von bevorzugten Begriffen (PT) des medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) beschränkt war. Ereigniszeitanalysen für häufige UEs und SUEs sowie Analysen für die schweren UEs auf Ebene der Systemorganklasse (SOC) wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nicht vorgelegt. Mit seiner Stellungnahme reichte der pharmazeutische Unternehmer Ereigniszeitanalysen auf SOC- und PT-Ebene für die häufigen UEs, SUEs und schwere UEs mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ein. Da Ereignisse vom Grad 5 in der Studie 304 nur vereinzelt auftraten, kann davon ausgegangen werden, dass deren Mitberücksichtigung das vorliegende Ergebnis für die schweren UEs nicht relevant ändern würde.

Bei den spezifischen UE ergeben sich für Lenvatinib sowohl statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich Ausschlag, Alopezie und Diarrhö, als auch statistisch signifikante Nachteile hinsichtlich Hypothyreose, Erbrechen und Dysphonie. Bei den spezifischen schweren UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 und den spezifischen schwerwiegenden UE ergeben sich für Lenvatinib statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich Hand-Fuß-Syndrom, erhöhter Aspartataminotransferase und Hypokaliämie, als auch statistisch signifikante Nachteile hinsichtlich hepatischer Enzephalopathie, Hypertonie, Proteinurie und vermindertem Appetit. Die aufgeführten spezifischen UE waren hierbei sowohl auf der Ebene der SOC als auch der PT statistisch signifikant.

Insgesamt liegen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen bei den UE, schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor. Die statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der spezifischen UE ordnen sich in der Gegenüberstellung quantitativ in diesen Kontext ein, wenngleich daraus ersichtlich wird, dass sich die Sicherheitsprofile beider Wirkstoffe tendenziell qualitativ zu unterscheiden scheinen.

Unsicherheiten der Studienergebnisse

Zwischen beiden Studienarmen besteht eine Imbalance insbesondere hinsichtlich des Wertes des Alpha-Fetoproteins (AFP) und des Anteils der Patienten mit HCV-Infektion. Das Alpha-Fetoprotein (AFP) dient als prognostischer Faktor beim Screening und in der Verlaufsbeurteilung des HCC, wobei hohe AFP-Serumspiegel mit einer schlechteren Prognose und einem schwereren Krankheitsverlauf einhergehen. So fällt der mediane Wert des Alpha-Fetoproteins (AFP) im Lenvatinib-Arm höher aus als im Sorafenib-Arm (133,1 ng/ml vs. 71,2 ng/ml). Der Anteil der Patienten mit einer HCV-Infektion im Sorafenib-Arm fällt mit 26,5 % höher aus als im Lenvatinib-Arm mit 19,0%.

Der Großteil der Patienten stammt aus der Asien-Pazifik-Region (67,1%) und nur zu etwa einem Drittel aus den westlichen Regionen (32,8%). Der öffentliche europäische Bewertungsbericht von Lenvatinib (EPAR) hebt hervor, dass sich Ätiologie, Krankheitsverlauf und Prognose beim HCC in den verschiedenen Regionen unterscheiden, wobei insbesondere die Risikofaktoren erheblich variieren (EPAR von Lenvatinib vom 28. Juni 2018, S. 91). Den Baseline-Charakteristika ist zu entnehmen, dass Patienten aus der Asien-Pazifik-Region zu Baseline anders gelagerte Risikofaktoren für das Auftreten des HCC aufweisen als Patienten aus den westlichen Regionen – insbesondere hinsichtlich Ätiologie (Virushepatitiden und alkoholtoxische Genese), Zirrhosestatus und AFP-Konzentration –, aus denen andere Krankheitsverläufe als in westlichen Regionen resultieren (EPAR von Lenvatinib vom 28. Juni 2018, S. 63): Es lagen mehr Zirrhosen vor (81,9% vs. 71,0%; basierend auf dem Independent Imaging Review). Zu Baseline fallen die medianen AFP-Level in der Asien-Pazifik-Region höher aus als in westlichen Regionen. Virushepatitiden vom Typ Hepatitis B traten zu Baseline in der Asien-Pazifik-Region gegenüber den westlichen Regionen mehr als doppelt so häufig auf. Umgekehrt treten Virushepatitiden vom Typ Hepatitis C in westlichen Regionen häufiger auf als in der Asien-Pazifik-Region. Ein alkoholinduziertes HCC liegt in westlichen Regionen mehr als doppelt so häufig vor als bei Patienten aus der Asien-Pazifik-Region. Darüber hinaus fällt auf, dass zu Baseline die Karzinogenesefaktoren bei etwa jedem fünften Patienten aus den westlichen Regionen in der Studie unbekannt sind, was die Datenunsicherheit zusätzlich erhöht. Zudem wurden in der Asien-Pazifik-Region mehr Folgetherapien in Anspruch genommen als in westlichen Regionen.

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.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie liegen aus der randomisierten kontrollierten offenen Phase-III-Studie REFLECT Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib vor.

Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Lenvatinib nicht belegt, da sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen zeigt. In der Endpunktkategorie Morbidität konnte für den Endpunkt Diarrhö ein geringer statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Lenvatinib festgestellt werden. Ebenso zeigten sich in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität geringe statistisch signifikante Vorteile unter Lenvatinib in den Endpunkten Körperbild und Ernährung und nur ein geringfügiger Vorteil beim Endpunkt Rollenfunktion. Die klinische Relevanz der gezeigten Vorteile bleibt unklar. Dem stehen statistisch signifikante Nachteile unter Lenvatinib im Endpunkt kognitive Funktion in der Subgruppe der westlichen Regionen gegenüber. Bei den Nebenwirkungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen.

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.

In einer Abwägungsentscheidung aller positiven und negativen Effekte von Lenvatinib ergibt sich vor dem Hintergrund der beschriebenen deutlichen Unsicherheiten kein Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib für die Therapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie. Der Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

In seinem Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für diese Patientengruppe vor. Ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe daher nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Lenvatinib. Das vorliegend bewertete Anwendungsgebiet lautet: „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“.

Für Lenvatinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die keine vorherige systemische Therapie erhalten haben und für die eine lokoregionäre Therapie nicht infrage kommt, wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

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

Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Sorafenib bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die offene RCT REFLECT vor, in der Lenvatinib mit Sorafenib verglichen wurde.

Beim Morbiditätsendpunkt Diarrhö zeigten sich statistisch signifikante Effekte zugunsten von Lenvatinib. Zudem zeigten sich bei den Lebensqualitätsendpunkten Rollenfunktion, Körperbild und Ernährung statistisch signifikante Effekte zugunsten von Lenvatinib. Dem steht ein statistisch signifikanter Nachteil unter Lenvatinib im Endpunkt kognitive Funktion in der Subgruppe der westlichen Regionen gegenüber.

Hingegen konnten zwischen den Behandlungsgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede im Mortalitätsendpunkt Gesamtüberleben, in den Nebenwirkungen sowie in allen weiteren erhobenen Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität gezeigt werden.

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.

In einer Abwägungsentscheidung aller positiven und negativen Effekte von Lenvatinib ergibt sich vor dem Hintergrund der beschriebenen deutlichen Unsicherheiten kein Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib für die Therapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC mit Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ohne systemische Vortherapie. Der Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

In der Gesamtschau ist daher für Patientengruppe A unter Berücksichtigung der beschriebenen Unsicherheiten ein Zusatznutzen nicht belegt.

Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care bestimmt, wobei als Best-Supportive-Care die Therapie verstanden wird, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Für diese Patientengruppe liegen keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib vor.

Für Patientengruppe B ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Dabei wurden jedoch differenzierte Anteilswerte der Patienten im Stadium Child-Pugh A (75,4%) und Child-Pugh B (24,6%) basierend auf der Grundgesamt der BCLC-Stadien B und C aus der Studie von Marreo et al. (2016) zugrunde gelegt und entsprechend berücksichtigt.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer hergeleiteten Patientenzahlen sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Dies ist zum einen darin begründet, dass der pharmazeutische Unternehmer bei der Bestimmung der Anzahl der Patienten mit Leberkarzinom die Patientengruppe vernachlässigt, die in den Jahren zuvor bereits in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein intermediäres oder fortgeschrittenes Stadium (BCLC-Stadium B oder C) progrediert. Dies führt bei der Untergrenze tendenziell zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen. Zum anderen ist die Obergrenze tendenziell überschätzt, da im Rahmen der Herleitung aus Inzidenz und 1-Jahres-Prävalenz auch Patienten im intermediären oder fortgeschrittenen Stadium des Vorjahres erfasst werden, die bereits eine systemische Therapie erhalten haben und somit nicht für die Zielpopulation infrage kommen.

2.3 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2019).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patientenpopulation a)				
Lenvatinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b)				
Lenvatinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Sorafenib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b)				
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Die empfohlene Tagesdosis von Lenvatinib beträgt laut Fachinformation für Patienten mit einem Körpergewicht von unter 60 kg 8 mg täglich und für Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 60 kg 12 mg täglich. Für die Kostenberechnung wurde ein

durchschnittliches Körpergewicht von 77,0 kg für Erwachsene zugrunde gelegt. ²

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patientenpopulation a)					
Lenvatinib	12 mg	12 mg	3 x 4 mg	365	1095 x 4 mg
Patientenpopulation b)					
Lenvatinib	12 mg	12 mg	3 x 4 mg	365	1095 x 4 mg
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Sorafenib	400 mg	800 mg	4 x 200 mg	365	1460 x 200 mg
Patientenpopulation b)					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patientenpopulation a)					
Lenvatinib	30 HKP	2.214,55 €	1,77 €	123,20 €	2.089,58 €
Patientenpopulation b)					
Lenvatinib	30 HKP	2.214,55 €	1,77 €	123,20 €	2.089,58 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					

² Quelle: Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018:
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Sorafenib	112 FTA	4.874,32 €	1,77 €	275,10 €	4.597,45 €
Patientenpopulation b)					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 27. September 2017, eingegangen am 27. September 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Dezember 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 20. Dezember 2017 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 29. Juni 2018 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Am 19. September 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lenvatinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 19. September 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Lenvatinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 20. Dezember 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche

Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Februar 2019 statt.

Mit Schreiben vom 11. Februar 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 1. März 2019 übermittelt.

Am 13. Februar 2019 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom TT. MM JJJJ ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 20. Dezember 2018 und wurde dem Unterausschuss Arzneimittel in seiner Sitzung am 12. März 2019 zur Kenntnis gegeben. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. März 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. Juli 2018	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive-Opinion
AG § 35a	5. Februar 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung und Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	19. Februar 2019 5. März 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. März 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken