



## zum 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 (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status)

Vom 15. August 2019

### Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
	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 .....	4
	2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	7
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	8
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	8
	2.4 Therapiekosten .....	8
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekosten</b> .....	<b>10</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>10</b>

## 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

Das Arzneimittel Lenvima® mit dem Wirkstoff Lenvatinib wurde erstmalig als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen. Diese Zulassung als Orphan Drug erfolgte für das Anwendungsgebiet:

„Lenvatinib (Lenvima®) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.“

Für dieses Anwendungsgebiet hat der G-BA am 17. Dezember 2015 über die Nutzenbewertung von Lenvatinib auf Basis der gesetzlichen Regelungen zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens (§ 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V) beschlossen.

Am 1. August 2018 wurde die Orphan Designation von Lenvima® aus dem Gemeinschaftsregister für Arzneimittel für seltene Leiden zurückgenommen. Damit erlosch der Status als Orphan-Drug. Infolge dessen wurde der pharmazeutische Unternehmer vom G-BA mit Schreiben vom 8. November 2018 aufgefordert, Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 6 VerfO zu übermitteln und den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 14. Februar 2019, d.h. innerhalb von drei Monaten nach Erhalt der Aufforderung des G-BA, ein Dossier in entsprechender

Anwendung der § 35a Abs.1 Satz 11 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nr. 6 und § 12 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Lenvatinib eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2019 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 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 Methoden<sup>1</sup> 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 progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat:

- Sorafenib

#### 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.

---

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

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Lenvatinib die Wirkstoffe Sorafenib und Doxorubicin zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegt ein Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Lenvatinib vor (Beschluss vom 17. Dezember 2015).
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Demnach ist der Evidenzkörper im vorliegenden Anwendungsgebiet sehr limitiert. Relevante Cochrane und weitere systematische Reviews konnten nicht identifiziert werden. In internationalen Leitlinien wird bei Vorliegen eines progressiven, radiojodrefraktären, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten DTC einhellig eine Behandlung der Patienten mit Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) empfohlen. In diesem Zusammenhang werden übereinstimmend die beiden, im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe Lenvatinib und Sorafenib benannt. Andere in den Leitlinien empfohlene TKI sind dem gegenüber im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Eine Chemotherapie mit Doxorubicin zeigt bei fehlender Radiojodspeicherung gemäß den betrachteten Leitlinien niedrige Ansprechraten und wird nicht als gleichwertige Behandlungsoption betrachtet.

In der Gesamtschau wird daher Sorafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung von Lenvatinib im gegenständlichen Anwendungsgebiet bestimmt.

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:

Für erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat, ist ein Zusatznutzen von Lenvatinib als Monotherapie gegenüber Sorafenib nicht belegt.

Begründung:

In Ermangelung einer direkt vergleichenden Studie von Lenvatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib legt der pharmazeutische Unternehmer zum Nachweis eines Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich nach dem Verfahren von Bucher et al. vor. Für diesen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie SELECT mit Lenvatinib (vs. Placebo) und die Studie DECISION mit Sorafenib (vs. Placebo) ein.

Bei beiden Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studien.

### SELECT

In die Studie wurden 392 erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch gesicherter Diagnose eines DTC (papillär, follikulär oder Hürthle-Zell) eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Lenvatinib oder einem entsprechenden Placebo zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geografischer Region (Europa/Nordamerika/andere), vorangegangener, gegen vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren (VEGF) zielgerichteter Therapie (0/1) und Alter ( $\leq 65$ / $> 65$ ). Die Patienten sollten eine radiografisch messbare Erkrankung und eine Progression innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss aufweisen und mussten 131Jod-refraktär oder -resistent sein.

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten inakzeptabler Toxizität oder der Rücknahme der Einverständniserklärung. Einschränkungen hinsichtlich Folgetherapien gab es nicht. Beim Auftreten einer Krankheitsprogression konnten die Patienten entblindet werden und zu einer Behandlung mit Lenvatinib wechseln, sofern sie dem Placeboarm angehörten. Zum Zeitpunkt der primären Analyse, bei der bereits 83 % der Patienten aus dem Placeboarm zu einer Behandlung mit Lenvatinib gewechselt hatten, wurden alle Patienten entblindet und für die verbliebenen Patienten des Placeboarms ein Behandlungswechsel zu Lenvatinib erlaubt.

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS), weitere Endpunkte waren Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse.

### DECISION

In die Studie wurden 417 erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch gesicherter Diagnose eines DTC (papillär, follikulär, Hürthle-Zell oder gering differenziert) eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Sorafenib oder einem entsprechenden Placebo zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geografischer Region (Europa/Nordamerika/Asien) und Alter ( $\leq 60$ / $> 60$ ). Die Patienten sollten eine radiografisch messbare Erkrankung und eine Progression innerhalb von 14 Monaten vor Studieneinschluss aufweisen und mussten 131Jod-refraktär sein.

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten inakzeptabler Toxizität oder der Rücknahme der Einverständniserklärung. Einschränkungen hinsichtlich Folgetherapien gab es nicht. Beim Auftreten einer Krankheitsprogression konnten die Patienten entblindet werden und im Ermessen des Arztes, solange ein klinischer Nutzen zu beobachten war, die Behandlung mit Sorafenib fortsetzen oder aus dem Placeboarm zu einer Behandlung mit Sorafenib wechseln.

Nach der primären Analyse, zu der bereits 71 % der Patienten aus dem Placeboarm zu einer Behandlung mit Sorafenib gewechselt hatten, wurde für die verbliebenen Patienten des Placeboarms auch vor einer Krankheitsprogression die Behandlung mit Sorafenib ermöglicht.

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS), weitere Endpunkte waren Gesamtüberleben sowie Endpunkte zu Gesundheitszustand, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen.

### *Zur Ähnlichkeit der Studien und zur relevanten Teilpopulation für den indirekten Vergleich*

Die Studien SELECT und DECISION sind insbesondere hinsichtlich ihres Designs und der demografischen sowie klinischen Charakteristika der Patienten hinreichend vergleichbar.

Der Anteil an Patienten mit Folgetherapie weicht jedoch zwischen den beiden Studien ab. So wurden in der Studie DECISION zum primären Datenschnitt 27 % und zum finalen

Datenschnitt 42 % der Patienten des Interventionsarms auch nach Krankheitsprogression weiterhin mit Sorafenib behandelt. In der Studie SELECT war eine Weiterbehandlung mit Lenvatinib im Interventionsarm nach Progression zwar nicht vorgesehen, andererseits waren die Folgetherapien nicht eingeschränkt. Nach Ende der Studienmedikation erhielten nur wenige Patienten eine Folgetherapie (zum primären Datenschnitt im Lenvatinib-Arm 16 % und im Placebo-Arm 12 % (ohne Lenvatinib)). Jedoch wird die Ähnlichkeit der Studien aufgrund dieses unterschiedlichen Anteils nicht grundsätzlich infrage gestellt.

Im Unterschied zur Studie DECISION konnten in die Studie SELECT auch Patienten eingeschlossen werden, die bereits eine gegen VEGF/VEGFR-zielgerichtete Therapie erhalten hatten. Dies war für 25,3 % der Patienten im Lenvatinib-Arm und 20,6 % der Patienten im Placeboarm der Fall. Um die Ähnlichkeit der Studienpopulation zu verbessern, wurden diese Patienten vom pharmazeutischen Unternehmer nicht für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

### *Zu den Ergebnissen des vorgelegten indirekten Vergleichs*

Für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Lenvatinib und Sorafenib liegen keine geeigneten Daten aus den Studien DECISION und SELECT vor. Der indirekte Vergleich kann daher nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen werden.

In der Kategorie Mortalität weisen die vorliegenden Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben eine so große Unsicherheit auf, dass keine validen Aussagen zum Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib abgeleitet werden können. Da in beiden Studien ein hoher Anteil von Patienten aus dem Placeboarm nach einer Krankheitsprogression in den Interventionsarm wechselte (SELECT: 88 % zum herangezogenen Datenschnitt vom 15.06.2014; DECISION: 77 % zum herangezogenen, finalen Datenschnitt vom 30.08.2017), wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für beide Studien als hoch bewertet.

Um diese Verzerrung aufgrund der hohen Anteile von Patienten mit Behandlungswechsel zu umgehen, wurden die Ergebnisse vom pharmazeutischen Unternehmer mittels Rank Preserving Structural Failure Time Modellen (RPSFTM) adjustiert. Dabei ist nur für die Studie SELECT bekannt, dass eine solche Adjustierung vorab im Studienprotokoll geplant war. Da das RPSFTM auf restriktiven Modellannahmen beruht, ist für die resultierenden Ergebnisse nur von einer geringen Ergebnissicherheit auszugehen. Hinsichtlich einer Adjustierungsmethode für ein Crossover bleibt festzustellen, dass derzeit keine statistische Methodik mit ausreichender Ergebnissicherheit existiert. Somit sind auch die adjustierten Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund der inhärenten starken Unsicherheiten bei Vorliegen von Behandlungswechsel als potenziell hoch verzerrt anzusehen.

In den Kategorien Morbidität sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen nur für die Studie DECISION Daten vor. Somit sind in diesen Kategorien keine Daten für einen indirekten Vergleich verfügbar.

Für die Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich keine zeitadjustierten Analysen vorgelegt, sondern Auswertungen, die auf dem Anteil von Patienten mit Ereignis basieren. Da in beiden Studien ein deutlicher Unterschied in der medianen Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen vorlag (SELECT: 13,8 vs. 3,9 Monate; DECISION: 10,6 vs. 6,5 Monate), können diese Auswertungen aufgrund der nicht ausreichenden Ergebnissicherheit nicht für die Ableitung valider Aussagen zum Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib herangezogen werden.

### Fazit

Es liegen keine geeigneten Daten für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Lenvatinib und Sorafenib aus den Studien DECISION und SELECT vor, womit der indirekte Vergleich für die vorliegende Bewertung nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden kann.

In der Kategorie Mortalität weisen die Daten für den indirekten Vergleich zum Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund des hohen Anteils an Patienten, die vom Kontrollarm in den Interventionsarm wechselten, eine so große Unsicherheit auf, dass keine validen Aussagen zum Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib abgeleitet werden können. In den Kategorien Morbidität sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen nur auf einer Seite des indirekten Vergleichs (Studie DECISION) Daten für einen indirekten Vergleich vor. In der Kategorie Nebenwirkungen können die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen aufgrund der nicht ausreichenden Ergebnissicherheit nicht herangezogen werden.

Ein Zusatznutzen von Lenvatinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat, ist gegenüber Sorafenib somit nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Lenvatinib aufgrund der Aufhebung des Orphan-Drug-Status in folgendem Anwendungsgebiet:

„LENVIMA ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Sorafenib vom G-BA bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt zum Nachweis eines Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich der randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studien SELECT (Lenvatinib vs. Placebo) und DECISION (Sorafenib vs. Placebo) über den Brückenkompator Placebo vor. In die Studie SELECT wurden erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch gesicherter Diagnose eines DTC (papillär, follikulär oder Hürthle-Zell) und in die Studie DECISION erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch gesicherter Diagnose eines DTC (papillär, follikulär, Hürthle-Zell oder gering differenziert) eingeschlossen.

In der Kategorie Mortalität weisen die vorliegenden Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund des hohen Anteils an Patienten, die vom Kontrollarm in den Interventionsarm wechselten, eine so große Unsicherheit auf, dass keine validen Aussagen zum Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib abgeleitet werden können.

In den Kategorien Morbidität sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

In der Kategorie Nebenwirkungen können die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen aufgrund der nicht ausreichenden Ergebnissicherheit nicht herangezogen werden.

In der Gesamtschau liegen somit für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Lenvatinib und Sorafenib keine geeigneten Daten aus den Studien DECISION und SELECT vor, sodass dieser indirekte Vergleich nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden kann. Ein Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib ist 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).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Die Herleitung der Patientenzahlen ist grundsätzlich nachvollziehbar, jedoch auch mit Unsicherheiten behaftet.

Insbesondere für den Anteil an Patienten mit progressivem Schilddrüsenkarzinom ergibt sich eine leichte Unterschätzung, da Patienten, bei denen die Progression erst mit der Todesbescheinigung bekannt wurde, unberücksichtigt blieben. Des Weiteren ist die im Dossier angesetzte Sterberate für Patienten mit Schilddrüsenkarzinom und Progressionsereignis, aufgrund der Annahme eines medianen Überlebens von rund vier Jahren, recht niedrig angesetzt, sodass von einer Unterschätzung auszugehen ist. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass für die Patienten in der vorliegenden Indikation aufgrund des fehlenden Ansprechens auf eine RAI von einem geringeren Überleben auszugehen ist.

Die genannten Spannen berücksichtigen Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheiten in der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe der Zielpopulation nicht möglich.

## 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: 9. Mai 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lenvima-epar-product-information\\_de.pdf](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 Schilddrüsenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen nach Abstimmung mit einem Facharzt für Nuklearmedizin erfolgen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2019).

### Behandlungsdauer:

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.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/Patient/ Jahr
--------------------------	-------------------	-----------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------

Zu bewertendes Arzneimittel				
Lenvatinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Sorafenib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lenvatinib	24 mg	24 mg	2 x 10 mg +	365	730 x 10 mg +
			1 x 4 mg		365 x 4 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Sorafenib	400 mg	800 mg	4 x 200 mg	365	1460 x 200 mg

Kosten:

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.

**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					
Lenvatinib 10 mg	30 HKP	2.214,55 €	1,77 €	123,20 €	2.089,58 €

Lenvatinib 4 mg	30 HKP	2.214,55 €	1,77 €	123,20 €	2.089,58 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Sorafenib	112 FTA	4.874,32 €	1,77 €	275,10 €	4.597,45 €
Abkürzungen: FTA = Filmtablette, HKP = Hartkapsel					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 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 20. September 2018, eingegangen am 20. September 2018, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. November 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 6. Dezember 2018 statt.

Am 14. Februar 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer fristgerecht, d.h. innerhalb von drei Monaten nach Erhalt der Aufforderung des G-BA, in entsprechender Anwendung der § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 6 und § 12 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA ein Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Februar 2019 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 13. Mai 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Mai 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Juni 2019 statt.

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 23. Juli 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. August 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	27. November 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. Juni 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juni 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. Juli 2019 17. Juli 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juli 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. August 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. August 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken