

Tragende Gründe

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 (Neubewertung nach Fristablauf: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom)

Vom 1. Juli 2021

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 (Kisplyx) 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.....	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
2.4	Therapiekosten.....	11
3.	Bürokratiekostenermittlung	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

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Lenvatinib (Kisplyx) am 29. September 2016 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 16. März 2017 wurde eine Befristung bis zum 31. Dezember 2020 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Kisplyx am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 16. Dezember 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2021 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 vorgetragene(n) 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 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 (Kisplyx) gemäß Fachinformation

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 01.07.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus:

- Nivolumab oder Cabozantinib

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 Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.
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 Anwendungsgebiet stehen bezogen auf den Zulassungsstatus Cabozantinib, Sunitinib, Nivolumab, Axitinib und Everolimus sowie Aldesleukin und Interferon alfa-2a zur Verfügung.
- zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.
- zu 3. Für das beratungsgegenständliche Anwendungsgebiet von Lenvatinib liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Cabozantinib (vom 15.10.2017) – fortgeschrittenes RCC nach anti-VEGF Therapie
- Nivolumab (vom 01.05.2016) – fortgeschrittenes RCC nach Vortherapie
- Axitinib (vom 01.04.2017) – fortgeschrittenes RCC nach Sunitinib oder Zytokin

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Operation und/oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) in Frage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur Symptomkontrolle in Abhängigkeit von Lokalisation und Symptomatik der Metastasen bleibt davon unberührt.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Für die Behandlungssituation nach einer vorangegangenen antiangiogenetischen Therapie werden die Wirkstoffe Nivolumab und Cabozantinib in den aktuellen deutschen und internationalen Leitlinien sowie den Stellungnahmen der Fachgesellschaften einheitlich als Therapie der ersten Wahl empfohlen.

Die Überlegenheit von Cabozantinib oder Nivolumab über Everolimus im zu bewertenden Anwendungsgebiet wurde durch die frühen Nutzenbewertungen des G-BA bestätigt.

Für Nivolumab wurde in der Nutzenbewertung ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Everolimus für Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie festgestellt (Beschluss vom 20. Oktober 2016).

Für den Wirkstoff Cabozantinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF wurde gegenüber Everolimus ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 5. April 2018).

Demgegenüber wird die Monotherapie mit Everolimus in dieser Therapiesituation als eine im Vergleich dazu unterlegene Option beschrieben, die nur eingesetzt werden soll, wenn die Standardbehandlung nicht in Frage kommt.

Der Einsatz von Nivolumab beim vorbehandelten Nierenzellkarzinom hat laut den Stellungnahmen von klinischen Experten im vorliegenden Verfahren stark an Bedeutung verloren. Dies läge an neuen Therapieoptionen und -empfehlungen in der Erstlinie, insbesondere dem heutzutage hohen Stellenwert von Immuncheckpoint-Inhibitor-Kombinationen, nach denen eine Behandlung mit Nivolumab als nachfolgende Therapieoption nicht geeignet ist.

Unter Berücksichtigung der durch das vorliegende Anwendungsgebiet beschriebenen Behandlungssituation wird es vom G-BA dennoch als sachgerecht erachtet, für Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung die Monotherapie mit Nivolumab oder mit Cabozantinib als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, die beide gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen darstellen.

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:

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

Für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der befristeten Geltungsdauer des Erstbeschlusses vom 16. März 2017 legt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib vor. Für diesen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Everolimus schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie 205 (Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus) und die Studie METEOR (Cabozantinib vs. Everolimus) ein.

Zur Studie 205

Bei der Studie 205 handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase 1b/2-Studie. Für die Nutzenbewertung wurde der Phase 2-Teil der Studie 205 herangezogen. In diesem wurden die insgesamt 153 Patienten auf 3 Studienarme (Lenvatinib + Everolimus (51), Lenvatinib (52) oder Everolimus (50)) randomisiert. Relevant für den vorliegenden adjustierten indirekten Vergleich sind dabei die beiden Studienarme Lenvatinib + Everolimus sowie Everolimus.

Eingeschlossen wurden Erwachsene mit inoperablem fortgeschrittenem oder metastasiertem, vorwiegend klarzelligem, Nierenzellkarzinom, wobei die Erkrankung innerhalb von 9 Monaten nach der vorangegangenen Behandlung fortgeschritten sein sollte und eine Krankheitsprogression nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung der inoperablen fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung vorgelegen hat. Die Studienteilnehmenden hatten einen ECOG-PS von 0 oder 1, wiesen keine Hirnmetastasen auf und waren im Mittel etwa 60 Jahre alt. Zudem wiesen sie fast ausschließlich ein klarzelliges Nierenzellkarzinom auf.

Die Behandlung von Lenvatinib + Everolimus oder Everolimus sollte in den beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen maximal bis zum Krankheitsprogress oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden, wobei Folgetherapien nach Abbruch in beiden Studienarmen durchgeführt werden konnten. Die Behandlung entsprach dabei in beiden relevanten Studienarmen jeweils der Beschreibung in der Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studie 205 war das progressionsfreie Überleben (PFS), patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse (UEs). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie 205 nicht erhoben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird vom pharmazeutischen Unternehmer der 3. Datenschnitt vom 31.07.2015 vorgelegt, der bereits für die Erstbewertung maßgeblich war.

Zur Studie METEOR

Für den adjustierten indirekten Vergleich legt der pharmazeutische Unternehmer die Daten der pivotalen Studie METEOR vor, auf denen die Nutzenbewertung zu Cabozantinib (Beschluss vom 05. April 2018) beruht. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte, Phase-3-Studie zum Vergleich von Cabozantinib und Everolimus.

In die Studie eingeschlossen wurden insgesamt 658 erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem, metastasierendem, klarzelligem Nierenzellkarzinom, welche mindestens eine gegen VEGF gerichtete Vortherapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor erhalten hatten und bei denen während dieser Therapie oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis eine radiologisch dokumentierte Tumorprogression festgestellt wurde. Die Studienteilnehmenden wurden 1:1 auf die beiden Behandlungsarme Cabozantinib (330 Patienten) und Everolimus (328 Patienten) randomisiert. Sie hatten einen Karnofsky-Status $\geq 70\%$ (entspricht ECOG-PS von 0 oder 1) und waren im Mittel 62 Jahre alt.

Die Behandlung mit Cabozantinib oder Everolimus entsprach in beiden Studienarmen jeweils der Beschreibung in der Fachinformation und wurde in beiden Studienarm fortgeführt, solange ein klinischer Nutzen bestand und die Therapie vertragen wurde. Auch nach einem Progress der Erkrankung konnte die Behandlung fortgeführt werden.

Nach Abbruch der Studienmedikation konnten die Patienten uneingeschränkt mit Folgetherapien behandelt werden, ein Wechsel von dem Vergleichsarm in den Interventionsarm war nicht vorgesehen.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS), sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Morbidität und Nebenwirkungen.

Für die aktuelle Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse des 3. Datenschnitts vom 02.10.2016 vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt.

Zur Ähnlichkeiten der beiden Studien 205 und METEOR im indirekten Vergleich

Es bestehen eine Reihe Unklarheiten bzw. Unsicherheiten hinsichtlich der Ähnlichkeit der für den indirekten Vergleich vorgelegten Studien. Dazu zählen u. a. der Unterschied im Anteil in Europa eingeschlossener Patienten, unterschiedliche Vorgaben zur Dauer der Behandlung, sowie Unterschiede in der Vorbehandlung. In der Gesamtschau führen diese jedoch nicht dazu, dass die Ähnlichkeit der Studien grundsätzlich infrage gestellt wird.

Für die vorliegende Bewertung kann somit der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher auf Basis der Studien 205 und METEOR herangezogen werden. Die Interventionsseite bildet die Studie 205 mit Lenvatinib in Kombination mit Everolimus, die Vergleichsseite bildet die Studie METEOR mit Cabozantinib. Als Brückenkomparator fungiert Everolimus.

Zur Umsetzung der Befristungsaufgaben

Gemäß den Tragenden Gründen des Erstbeschlusses vom 16.03.2017 fand die Befristung ihren Grund darin, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Nachweise sowohl im Umfang als auch in der Aussagesicherheit als nicht ausreichend zur Beurteilung des Zusatznutzens von Lenvatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet wurden. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten auf der Grundlage vergleichender klinischer Studien Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten – Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen – gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhoben werden. Die Daten sollten mit einer adäquaten Fallzahlddeckung eine hinreichend hohe statistische Power der Studie gewährleisten und Aussagen zur krankheitsspezifischen Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie sicherere Aussagen zu den Nebenwirkungen erlauben. Zudem wurde gewünscht, dass die Studienpopulation auch Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen umfasse und der deutschen Versorgungsrealität hinreichend entspreche, indem auch Patientinnen und Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) – Performance Status von 2 oder höher berücksichtigt würden.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Neubewertung nach Fristablauf lediglich einen adjustierten indirekten Vergleich der Daten der Studie 205, die Basis der Erstbewertung von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus waren, gegenüber Daten der Studie METEOR vor.

Er kommt somit der im Gegensatz zur Erstbewertung geänderten zweckmäßigen Vergleichstherapie nach. Vergleichende Aussagen zur krankheitsspezifischen Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie sicherere Aussagen zu den Nebenwirkungen können auf Basis dieses Vergleiches jedoch nach wie vor nicht abgeleitet werden. Für patientenrelevante Endpunkte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten der Studie 205 vor, sodass ein indirekter Vergleich für diese Kategorien nicht durchführbar ist. Bei den Endpunkten zu Nebenwirkungen ist das Verzerrungspotenzial in der jeweiligen Studie aus dem indirekten Vergleich hoch, sodass die Ergebnisse aus den indirekten Vergleichen mit Unsicherheiten behaftet sind. Weiterhin ist auch keine Aussage zum Zusatznutzen für die Patienten mit Hirnmetastasen oder einem ECOG-Performance Status von 2 oder höher, die in der Studie 205 nicht zugelassen waren, möglich.

Insgesamt wurden die Befristungsaufgaben nicht umgesetzt. Der G-BA kommt jedoch in der vorliegenden Bewertung zu dem Ergebnis, dass es trotz nicht erfüllter Befristungsaufgaben und

Vorlage eines adjustierten indirekten Vergleichs sachgerecht ist, den vom pharmazeutische Unternehmer eingereichten Vergleich zur Ableitung eines Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cabozantinib heranzuziehen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Lenvatinib + Everolimus und Cabozantinib. Ein Zusatznutzen von Lenvatinib + Everolimus in der Kategorie Mortalität ist somit nicht belegt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) war sowohl in der Studie 205, als auch in der Studie METEOR primärer Endpunkt. In beiden Studien wurde das PFS als Zeit zwischen Randomisierung und dem radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung oder dem Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert.

Im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib.

Das PFS ist ein kombinierter Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in beiden Studien jeweils über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte in beiden Studien nicht symptombezogen, sondern ausschließlich anhand 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.

Symptomatik (FKSI-DRS), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), skelettassoziierte Ereignisse

Die genannten Endpunkte wurden jeweils ausschließlich in der Studie METEOR erhoben, sodass auf Basis dieser Endpunkte kein adjustierter, indirekter Vergleich durchgeführt werden kann.

Im Ergebnis liegen keine für einen adjustierten indirekten Vergleich verwertbare Daten für die Morbidität vor.

Lebensqualität

Sowohl in der Studie 205 als auch in der Studie METEOR wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt werden ausschließlich ergänzend dargestellt.

In beiden Studien hatten alle Patienten mindesten einmal ein unerwünschtes Ereignis erfahren.

Schwerwiegende UE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Bei der Studie 205 können, wie auch bereits in der Erstbewertung ausgeführt, aufgrund der geringen Patientenzahl und der damit verbundenen geringen Power zur Identifizierung statistisch signifikanter Effekte, generell sowohl positive als auch negative Effekte unentdeckt bleiben. Die daraus resultierende Unsicherheit wird durch die Durchführung eines indirekten Vergleichs zusätzlich tendenziell vergrößert.

Ungeachtet dessen zeigen sich für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE im adjustierten indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wird aufgrund des offenen Studiendesigns kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen aus dem adjustierten indirekten Vergleich lediglich für den Endpunkt schwere UE und SUE Ergebnisse vor. Auf Basis dieser zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und Cabozantinib.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung liegen aus einem adjustierten indirekten Vergleich patientenrelevante Ergebnisse zur Mortalität und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cabozantinib vor. Die vorliegende Bewertung erfolgt nach Ablauf der Befristung des Beschlusses vom 16. März 2021. Die Befristungsaufgaben wurden jedoch insgesamt nicht erfüllt. Diese hatten insbesondere die Vorlage von Daten vorgesehen, die neben Aussagen zum Gesamtüberleben auch Aussagen zur krankheitsspezifischen Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie sicherere Aussagen zu den Nebenwirkungen mit einer adäquaten Fallzahldeckung erlauben.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde ein adjustierter indirekter Vergleich der Studien 205 (Lenvatinib + Everolimus vs. Everolimus) und METEOR (Cabozantinib vs. Everolimus) nach Bucher über den Brückenkomparator Everolimus vorgelegt. Obwohl damit die Befristungsaufgaben insgesamt nicht erfüllt worden sind, gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass es sachgerecht ist, den vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich in der vorliegenden Nutzenbewertung grundsätzlich heranzuziehen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und Cabozantinib. Ein Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus in der Kategorie Mortalität ist somit nicht belegt.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen ausschließlich für die Studie METEOR Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor, sodass im Ergebnis keine für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse aus dem adjustierten indirekten Vergleich hervorgehen.

Ebenso liegen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor, da in den Studien 205 und METEOR keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben wurden.

Bei den Nebenwirkungen lassen sich aus dem adjustierten indirekten Vergleich lediglich für die Endpunkte schwere UE und schwerwiegende UE Aussagen treffen. Hierbei zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib.

In der Gesamtbetrachtung ist auf Basis der vorgelegten Daten für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib für die Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung ein Zusatznutzen nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Lenvatinib in Kombination mit Everolimus aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 16. März 2017. Lenvatinib ist indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Nivolumab oder Cabozantinib bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung einen adjustierten indirekten Vergleich der Studien 205 und METEOR nach Bucher vor. Die Befristungsaufgaben wurden jedoch insgesamt nicht erfüllt. Diese hatten insbesondere die Vorlage von Daten vorgesehen, die neben Aussagen zum Gesamtüberleben auch Aussagen zur krankheitsspezifischen Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie sicherere Aussagen zu den Nebenwirkungen mit einer adäquaten Fallzahldeckung erlauben. Dennoch wird der adjustierte indirekte Vergleich in der vorliegenden Nutzenbewertung grundsätzlich herangezogen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Ein Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus in der Kategorie Mortalität ist somit nicht belegt.

Für die Morbidität gehen aus dem adjustierten indirekten Vergleich keine für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse hervor.

Ebenso liegen keine verwertbaren Daten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität vor, da diese in beiden Studien nicht erhoben wurde.

Bei den Nebenwirkungen lassen sich lediglich für die Endpunkte schwere UE und schwerwiegende UE Aussagen treffen, wobei sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen.

In der Gesamtbetrachtung ist auf Basis der vorgelegten Daten für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib 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).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Hierbei handelt es sich aufgrund aktuellerer Anteilswerte insgesamt um eine bessere Abschätzung im Vergleich zu den bisher im Anwendungsgebiet zugrunde gelegten Patientenzahlen. Ungeachtet dessen, liegt eine Überschätzung der Obergrenze vor, da die Anwendung einer Progressionsrate auf die Obergrenze zu einer Doppelzählung führt.

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 Kispplx (Wirkstoff: Lenvatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. März 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kispplx-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 weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lenvatinib	1 x täglich	365	1	365
Everolimus	1 x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nivolumab	alle 14 Tage	26,1	1	26,1
	oder			
	alle 28 Tage	13	1	13,0
Cabozantinib	1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstage	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lenvatinib	18 mg	18 mg	1 x 10 mg + 2 x 4 mg	365	365 x 10 mg + 730 x 4 mg
Everolimus	5 mg	5 mg	1 x 5 mg	365	365 x 5 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 100 mg + 1 x 40 mg	26,1	52,2 x 100 mg + 26,1 x 40 mg
	oder				
	480 mg	480 mg	4 x 100 mg + 2 x 40 mg	13,0	52 x 100 mg + 26 x 40 mg
Cabozantinib	60 mg	60 mg	1 x 60 mg	365	365 x 60 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 (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lenvatinib 10 mg	30 HKP	1 496,60 €	1,77 €	82,25 €	1 412,58 €
Lenvatinib 4 mg	30 HKP	1 496,60 €	1,77 €	82,25 €	1 412,58 €
Everolimus 5 mg ²	30 TAB	871,77 €	1,77 €	40,85 €	829,15 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nivolumab 100 mg	1 IFK	1 344,24 €	1,77 €	73,81 €	1 268,66 €
Nivolumab 40 mg	1 IFK	544,32 €	1,77 €	29,53 €	513,02 €
Cabozantinib 60 mg	30 FTA	5 709,38 €	1,77 €	322,79 €	5 384,82 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; FTA = Filmtabletten; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Steuer: 15. Juni 2021

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.

² Die Kostendarstellung erfolgt unter Zugrundelegung der preisgünstigen Arzneimittel auch unter Berücksichtigung der Vorgaben des § 129 SGB V und der Möglichkeit, Arzneimittel unter ihrer Wirkstoffbezeichnung zu verordnen. Die Verordnung entsprechender Arzneimittel hat ungeachtet dessen unter Berücksichtigung der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete zu erfolgen.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Lenvatinib	Quantitative Bestimmung mittels Immunoassay, Thyrotropin (TSH); GOP 32101	3 €	vor Einleitung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung	Patientenindividuell unterschiedlich

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Juni 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 16. Dezember 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lenvatinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 16. Dezember 2020 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 30. März 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Mai 2021 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 22. Juni 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Juli 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juni 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Mai 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Mai 2021 1. Juni 2021 15. Juni 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juni 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Juli 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken