

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes
Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit
Pembrolizumab)

Vom 7. Juli 2022

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.....	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	11
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
2.4	Therapiekosten.....	13
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	17
4.	Verfahrensablauf.....	17

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 Wirkstoff Lenvatinib (Kisplyx) wurde am 1. Oktober 2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 26. November 2021 hat Kisplyx die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 2. Dezember 2021, 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 („[...] indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit

fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) in Kombination mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie“) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 19. April 2022 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 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 zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) in Kombination mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 07.07.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab:

- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- b) Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score \geq 3)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab:

- Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

oder

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

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.
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. Neben Lenvatinib stehen bezogen auf den Zulassungsstatus zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zur Verfügung: Aldesleukin, Avelumab, Bevacizumab, Cabozantinib, Interferon alfa-2a², Ipilimumab, Nivolumab, Pazopanib, Pembrolizumab, Sunitinib, Temsirolimus und Tivozanib.
- zu 2. Für die Patientinnen und 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

² Interferon alfa-2a ist außer Vertrieb

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.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über Arzneimittelanwendungen vor:

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

- Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab: Beschluss vom 21. Oktober 2021
- Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib: Beschluss vom 21. Oktober 2021
- Avelumab in Kombination mit Axitinib: Beschluss vom 14. Mai 2020
- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib: Beschluss vom 14. Mai 2020
- Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab: Beschluss vom 15. August 2019
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab: Beschluss vom 15. August 2019
- Cabozantinib: Beschluss vom 6. Dezember 2018
- Tivozanib: Beschluss vom 19. April 2018

Anlage VI – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten; Teil B: Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind (Stand: März 2022):

- Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms: Beschluss vom 8. Juni 2016

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 und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

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 Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms haben die Immuncheckpoint-Inhibitor-basierten Kombinationstherapien wesentlichen Eingang in die Therapieempfehlungen der zugrundeliegenden, aktuellen Leitlinien gefunden. Damit übereinstimmend sind die Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften.

Für die Immuncheckpoint-Inhibitor-basierten Kombinationstherapien liegen zudem aktuelle positive Nutzenbewertungen vor:

Demnach hat der G-BA für die Kombinationstherapien aus Nivolumab und Ipilimumab, zugelassen bei Erwachsenen mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2) und ungünstigem

Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3), mit Beschluss vom 15. August 2019 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt.

Für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib wurde mit dem Beschluss vom 14. Mai 2020 für Erwachsene mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt. Für Erwachsene mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) ergab sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib.

Entsprechend dem Beschluss vom 14. Mai 2020 liegt für Avelumab in Kombination mit Axitinib für Erwachsene mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) kein Zusatznutzen gegenüber Sunitinib vor. Für Erwachsene mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) wurde ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt.

In den Leitlinien und den schriftlichen Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird anhand von Risikoscores (IMDC -Score) zwischen Patientinnen und Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil unterschieden und die Therapieempfehlungen getrennt nach IMDC-Risikoprofil ausgesprochen.

Für Patientinnen und Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) wird die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Axitinib empfohlen. Zudem wird auch die Kombination aus Avelumab und Axitinib (mit schwächerem Empfehlungsgrad) empfohlen.

Für Patientinnen und Patienten mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) werden Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib sowie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bevorzugt empfohlen. Zudem wird, mit schwächerem Empfehlungsgrad, auch die Kombination aus Avelumab und Axitinib empfohlen.

Patientinnen und Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil weisen eine unterschiedliche Prognose und ein unterschiedliches Therapieansprechen auf, was sich in wesentlichen Unterschieden hinsichtlich des Gesamtüberlebens äußert.

Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung der vorliegenden Therapieempfehlungen getrennt nach Risikoprofil (günstig; intermediär/ungünstig) sowie des Zulassungsstatus der in Betracht kommenden Arzneimittel, erachtet es der G-BA als sachgerecht, die Patientenpopulationen mit günstigem Risikoprofil und intermediärem/ungünstigem Risikoprofil, trotz teilweiser überlappender Therapieempfehlungen, getrennt zu betrachten.

In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz stellt daher Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Für Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) stehen mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für

Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) mehrere Therapieoptionen mit vergleichbarer Evidenz zur Verfügung und werden als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

Des Weiteren steht zur Erstlinienbehandlung Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab zur Verfügung. In der Nutzenbewertung wurde für Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0), intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschluss des G-BA vom 21. Oktober 2021).

Eine abschließende Bewertung des therapeutischen Stellenwerts von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab kann derzeit noch nicht vorgenommen werden, weshalb diese Behandlungsoption nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.

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 in Kombination mit Pembrolizumab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Datenbasis

In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab (Lenvatinib + Pembrolizumab) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppen a) und b) zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens jeweils einen adjustierten indirekten Vergleich nach dem Verfahren von Bucher et al. heran. Für diese indirekten Vergleiche über den Brückenkompator Sunitinib schließt der pharmazeutische Unternehmer sowohl für Patientenpopulation a) als auch b) die Studie CLEAR auf der Seite von Lenvatinib + Pembrolizumab und die Studie KEYNOTE 426 auf der Seite Pembrolizumab + Axitinib ein. Bei diesen Studien handelt es sich um randomisierte, offene, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studien.

Studie CLEAR

In der Studie CLEAR wurde Lenvatinib + Pembrolizumab sowie Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Sunitinib verglichen. Die noch laufende Studie wird in 81 Zentren in Australien, Europa, Asien und Nordamerika durchgeführt.

In die Studie wurden 1069 Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Komponente eingeschlossen, die keine vorangegangene systemische Therapie erhalten haben. Patientinnen und Patienten mit einem Nierenzellkarzinom ohne klarzellige Komponente, mit einem Karnofsky-Performance-Status (KPS) < 70 % oder mit aktiven Hirnmetastasen waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Die Patientinnen und Patienten waren im Verhältnis 1:1:1 der Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus (N = 357) oder Lenvatinib + Pembrolizumab (N = 355) oder Sunitinib (N = 357) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Westeuropa und Nordamerika vs. Rest der Welt) und Risikogruppe gemäß Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) (günstig vs. intermediär vs. ungünstig). Der Behandlungsarm Lenvatinib + Everolimus ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Die Behandlung mit Lenvatinib + Pembrolizumab und Sunitinib erfolgte weitgehend nach den Vorgaben der Fachinformationen. Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht akzeptabler Toxizität oder dem Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin oder des Arztes oder der Patientin oder des Patienten behandelt. Die Behandlung mit Pembrolizumab war in der Studie auf 35 Behandlungszyklen (etwa 2 Jahre) beschränkt. Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts (28.08.2020) hatten 75 (21 % bezogen auf den Lenvatinib + Pembrolizumab-Arm) Patientinnen und Patienten diese maximale Therapiedauer mit Pembrolizumab erreicht. Nach Abbruch der Studienmedikation gab es bezüglich der Folgetherapien keine Einschränkungen. Ein Wechsel auf die Behandlung eines anderen Studienarms war nicht vorgesehen.

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Der IMDC3-Score wurde neben dem MSKCC-Score zu Studienbeginn erhoben, sodass eine Unterscheidung der Patientinnen und Patienten nach Risikoprofil gemäß IMDC-Score möglich ist. Bewertungsrelevant für Patientenpopulation a) ist daher die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0). Dies sind in der Studie CLEAR 110 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 124 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Bezüglich der bewertungsrelevanten Patientenpopulation b) mit Patientinnen und Patienten mit intermediärem (IMDC-Score 1 bis 2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score \geq 3) umfasst die Studie CLEAR 243 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 229 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

In der Studie CLEAR wurden bisher insgesamt 4 Datenschnitte durchgeführt: 1. Datenschnitt vom 06.12.2018 als präspezifizierte 1. Interimsanalyse; 2. Datenschnitt vom 15.11.2019 als präspezifizierte 2. Interimsanalyse; 3. Datenschnitt vom 28.08.2020 als präspezifizierte 3. Interimsanalyse und finale Analyse zum primären Endpunkt PFS; 4. Datenschnitt vom 31.03.2021 als Auswertung zum Gesamtüberleben für Zulassungsverfahren. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer zu der Studie CLEAR Auswertungen zum 3. Datenschnitt vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden Auswertungen zum 4. Datenschnitt ergänzt.

Studie KEYNOTE 426

³ International-Metastatic-Renal-Cell-Carcinoma-Database-Consortium

In der Studie KEYNOTE 426 wurde Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib verglichen.

Es wurden Erwachsene mit fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom (Stadium IV gemäß der AJCC-Klassifikation) eingeschlossen. Insgesamt wurden 861 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (Interventionsarm; N = 432) oder Sunitinib (Vergleichsarm; N = 429) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) und Risikoprofil gemäß IMDC-Score (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) zu Studienbeginn. Die Patientinnen und Patienten durften keine vorangegangene systemische Therapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben, eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie musste mehr als 12 Monate vor Studienbeginn zurückliegen. Die Patientinnen und Patienten sollten sich in einem guten Allgemeinzustand (KPS \geq 70 %) befinden. Patientinnen und Patienten mit nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom, mit einem KPS $<$ 70 % oder mit aktiven Hirnmetastasen waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Die Behandlungen mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib erfolgten entsprechend den Vorgaben der Fachinformationen. Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht akzeptabler, anhaltender Toxizität oder dem Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder des Studienteilnehmers behandelt. Die Behandlung im Interventionsarm war durch die maximale Anzahl der erlaubten 35 Behandlungszyklen (etwa 2 Jahre) mit Pembrolizumab beschränkt. Nach Abbruch der Studienmedikation gab es bezüglich der Folgetherapien keine Einschränkungen. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war im Studienverlauf nicht erlaubt.

In der derzeit noch laufenden Studie werden u.a. das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen erhoben.

Der IMDC-Score wurde in der Studie als Krankheitscharakteristikum zu Studienbeginn erhoben, sodass eine Unterscheidung der Patientinnen und Patienten nach Risikoprofil gemäß IMDC-Score möglich ist. Bewertungsrelevant für Patientenpopulation a) ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0). In der Studie KEYNOTE 426 sind dies 138 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 131 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Bezüglich der bewertungsrelevanten Patientenpopulation b) mit Patientinnen und Patienten mit intermediärem (IMDC 1 bis 2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC \geq 3) umfasst die KEYNOTE 426-Studie 294 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 298 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

In der Studie KEYNOTE 426 wurden gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers bisher 3 Datenschnitte durchgeführt: 1. Datenschnitt vom 24.08.2018 als präspezifizierte 1. Interimsanalyse; 2. Datenschnitt vom 02.01.2019 nach Aufforderung der europäischen Arzneimittelagentur (EMA); 3. Datenschnitt vom 06.01.2020 als präspezifizierte 2. Interimsanalyse. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen zum 2. Datenschnitt vor und berücksichtigt die veröffentlichten Daten zu den Nutzenbewertungsverfahren in der vorliegenden Indikation von Pembrolizumab⁴ sowie

⁴ Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib)

Cabozantinib⁵. Nur für die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS und objektive Ansprechrates (ORR) werden zusätzlich Auswertungen zum 3. Datenschnitt vorgelegt⁶.

Bewertung

Eine zentrale Voraussetzung für einen adjustierten indirekten Vergleich ist die Annahme einer hinreichenden Ähnlichkeit der Studien.

Bezüglich des Designs sind sich die beiden Studien CLEAR und KEYNOTE 426 ähnlich, auch in Bezug auf die Anwendung des Brückenkomparators Sunitinib. Hinsichtlich der Ähnlichkeit der relevanten Teilpopulationen nimmt der pharmazeutische Unternehmer den Vergleich der Patientencharakteristika auf Basis der Gesamtpopulation beider Studien vor und stuft diese als ähnlich ein. Zu den relevanten Teilpopulationen - Patientengruppe a) mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0); Patientengruppe b) intermediärem bzw. ungünstigem Risikoprofil – legt der pharmazeutische Unternehmer jedoch keine Angaben vor. Diesbezüglich gibt der pharmazeutische Unternehmer an, dass in beiden eingeschlossenen Studien das Risikoprofil ein Stratifizierungsfaktor war und deswegen davon auszugehen sei, dass nicht nur in Bezug auf die Gesamtpopulation im Vergleich zwischen den einzelnen Behandlungsrmen homogene Patientenkollektive vorliegen, sondern auch in Bezug auf die für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da die Ähnlichkeitsprüfung anhand der relevanten Teilpopulationen durchgeführt werden soll.

Die Teilpopulation mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0; Patientengruppe a) macht in beiden Studien mit 33 % (CLEAR) bzw. 31 % (KEYNOTE 426) nur einen geringen Anteil der Gesamtpopulation aus. Die Teilpopulation mit intermediärem oder ungünstigen Risikoprofil (Patientengruppe b) macht in beiden Studien mit 66 % (CLEAR) bzw. 69 % (KEYNOTE 426) die Mehrheit der Gesamtpopulation aus. Die Anteile sind jedoch nicht groß genug, um die Ähnlichkeit der Teilpopulationen der beiden Studien auf Basis der jeweiligen Gesamtpopulation zu beurteilen. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurden Angaben zu den Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulationen nur für die Studie CLEAR vorgelegt. Für die Studie KEYNOTE 426 fehlen jedoch entsprechende Angaben. Neben den Daten zu den Patientencharakteristika liegen auch zu den Behandlungs- und Beobachtungsdauern sowie zu erhaltenen Vor- und Folgetherapien keine Daten für die Teilpopulationen vor. In der Bewertung lässt sich daher nicht mit ausreichender Sicherheit ableiten, dass die Teilpopulationen für den indirekten Vergleich hinreichend ähnlich sind.

Insgesamt liegen daher keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vor. Ein Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

⁵ Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib (Neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinienbehandlung, Kombination mit Nivolumab).

⁶ Powles T, Plimack ER, Soulieres D et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(12): 1563-1573.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

„Kisplyx ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) in Kombination mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientenpopulationen unterschieden:

a) Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)

und

b) Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3).

zu Patientenpopulation a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt einen adjustierten indirekten Vergleich von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab (Studie CLEAR) gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (Studie KEYNOTE-426) über den Brückenkomparator Sunitinib vor.

Eine zentrale Voraussetzung für einen adjustierten indirekten Vergleich ist die Annahme einer hinreichenden Ähnlichkeit der Studien. Hierzu zählt die Ähnlichkeit der Patientenpopulation, die in der vorliegenden Bewertung jedoch nicht ausreichend beurteilt werden konnte, da hierfür relevante Angaben zu den relevanten Teilpopulationen aus den Studien CLEAR und KEYNOTE 426 nicht vorliegen. Insgesamt lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht mit hinreichender Sicherheit feststellen, dass die Teilpopulationen für den indirekten Vergleich hinreichend ähnlich sind.

Daher liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab bei Patientengruppe a) keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

zu Patientenpopulation b)

Es wurde folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)

oder

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

Der pharmazeutische Unternehmer legt einen adjustierten indirekten Vergleich von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab (Studie CLEAR) gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (Studie KEYNOTE-426) über den Brückenkomparator Sunitinib vor.

Eine zentrale Voraussetzung für einen adjustierten indirekten Vergleich ist die Annahme einer hinreichenden Ähnlichkeit der Studien. Hierzu zählt die Ähnlichkeit der Patientenpopulation, die in der vorliegenden Bewertung jedoch nicht ausreichend beurteilt werden konnte, da hierfür relevante Angaben zu den relevanten Teilpopulationen aus den Studien CLEAR und KEYNOTE 426 nicht vorliegen. Insgesamt lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht mit hinreichender Sicherheit feststellen, dass die Teilpopulationen für den indirekten Vergleich hinreichend ähnlich sind.

Daher liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab bei Patientengruppe b) keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die Patientenzahlen der zuletzt durchgeführten Nutzenbewertung von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab (Beschluss vom 21. Oktober 2021) zugrunde. Diese Anzahl wurden trotz Unsicherheiten in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung gesehen.

Sowohl die im Dossier vorgelegte als auch im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme korrigierte Anzahl der Patientinnen und Patienten liegt innerhalb der im vorangegangenen Verfahren Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab angegebenen Spanne. Aufgrund von vorliegenden Unsicherheiten bei der Herleitung der Anteile für Patientinnen und Patienten hinsichtlich Krankheitsstadium und Risikoprofil sieht es der G-BA daher als sachgerecht an, die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem Beschluss von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab heranzuziehen.

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 Kisplyx (Wirkstoff: Lenvatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. April 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit Nierenzellkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie

sowie für Innere Medizin und Nephrologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

In der Studie CLEAR wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Histologie untersucht. Für Patientinnen und Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom liegen keine Daten vor.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2022).

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 bzw. Patient /Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

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/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab				
Lenvatinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)</u>				
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Axitinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
b) Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)				
Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)				
Avelumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Axitinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab				
<i>Initiale Behandlung</i>				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Ipilimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0	1	4
<i>Folgebehandlung</i>				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus (3 Wochen nach letzter Dosis der initialen Behandlung)	20,1	1	20,1
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus (6 Wochen nach letzter Dosis der initialen Behandlung)	9,3	1	13,0
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Axitinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg)⁷.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab					
Lenvatinib	20 mg	20 mg	2 x 10 mg	365,0	730 x 10 mg
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)</u>					
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Axitinib	5 mg	10 mg	2x 5 mg	365	730 x 5 mg
b) <u>Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)</u>					
Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patientinnen und Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)					
Avelumab	800 mg	800 mg	4 x 200 mg	26,1	104,4 x 200 mg
Axitinib	5 mg	10 mg	2x 5 mg	365	730 x 5 mg
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab					
<i>Initiale Behandlung</i>					
Nivolumab	3 mg/kg KG	231 mg	2 x 120 mg	4	8 x 120 mg
Ipilimumab	1 mg/kg KG	77 mg	2 x 50 mg	4	8 x 50 mg
<i>Folgebehandlung</i>					

⁷ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	20,1	40,2 x 120 mg
	oder				
	480 mg	480 mg	4 x 120 mg	9,3	37,2 x 120 mg
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Axitinib	5 mg	10 mg	2x 5 mg	365	730 x 5 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 § 130a 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 (Apothekenabgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lenvatinib 10 mg	30 HKP	1 496,84 €	1,77 €	82,25 €	1 412,82 €
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	3 037,30 €	1,77 €	170,17 €	2 865,36 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Avelumab 200 mg	1 IFK	834,79 €	1,77 €	45,59 €	787,43 €
Axitinib 5 mg	56 FTA	3 597,38 €	1,77 €	0,00 €	3 595,61 €
Ipilimumab 50 mg	1 IFK	3.489,20 €	1,77 €	195,98 €	3.291,45 €
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1.546,93 €	1,77 €	85,05 €	1.460,11 €
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	3 037,30 €	1,77 €	170,17 €	2 865,36 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln, IFK = Infusionslösungskonzentrat					

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.

Laut der Fachinformation von Avelumab ist vor den ersten 4 Infusionen von Avelumab eine Prämedikation der Patientinnen und Patienten mit einem Antihistaminikum und Paracetamol erforderlich. In der Fachinformation werden hierzu keine weiteren konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.

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 10. März 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. April 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 2. Dezember 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lenvatinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 8. Dezember 2021 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. Mit Schreiben vom 22. Dezember 2021 informierte der G-BA das IQWiG über die im Unterausschluss Arzneimittel am 21. Dezember 2021 konsentierten Verlängerung des Nutzenbewertungsverfahrens.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 5. April 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 19. April 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 10. Mai 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 23. Mai 2022 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 28. Juni 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Juli 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2021 7. April 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	21. Dezember 2021	Verlängerung des Nutzenbewertungsverfahrens bestimmt
AG § 35a	18. Mai 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. Mai 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung

AG § 35a	1. Juni 2022 15. Juni 2022 22. Juni 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juni 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. Juli 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. Juli 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken