

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: Endometriumkarzinom,
nach vorheriger Platin-basierter Therapie, 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 (Lenvima) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	13
2.2	Anzahl der Patientinnen bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	14
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	14
2.4	Therapiekosten	15
3.	Bürokratiekostenermittlung	22
4.	Verfahrensablauf	22

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 die 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 (Lenvima) wurde am 1. Juli 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 26. November 2021 hat Lenvatinib 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 7. 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: „Lenvatinib ist in Kombination mit Pembrolizumab zur

Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt.“ 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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Lenvatinib nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lenvatinib (Lenvima) gemäß Fachinformation

Lenvatinib ist in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 07.07.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommen

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Lenvatinib folgende Wirkstoffe zugelassen: Cisplatin, Dostarlimab, Doxorubicin, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat und Pembrolizumab.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
 - Dostarlimab - Beschluss vom 2. Dezember 2021
- 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.

Gemäß vorliegender Evidenz wird für die vorliegende Behandlungssituation unter anderem eine systemische Chemotherapie empfohlen, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann. Hierfür kommen laut Zulassungsstatus die Wirkstoffe Cisplatin und Doxorubicin in Betracht. Zudem wird in den Leitlinien eine Chemotherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel empfohlen. Weiter stellt laut Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften in zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren eine Monotherapie mit Paclitaxel eine relevante Behandlungsoption im Anwendungsgebiet dar.

Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung eingesetzten Arzneimitteln.

Ferner kann für die vorliegende Behandlungssituation laut Leitlinien und Stellungnahmen der Fachgesellschaften eine endokrine Therapie als Behandlungsoption in Betracht kommen.

Unter Berücksichtigung des fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadiums stellt aus Sicht des G-BA des Weiteren auch Best-Supportive-Care eine Therapieoption dar.

Zudem wurde am 21. April 2021 Dostarlimab als Monotherapie zur Behandlung von des rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H), das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient ist, zugelassen. Mit Beschluss vom 2. Dezember 2021 stellte der G-BA vor dem Hintergrund, dass zur Nutzenbewertung keine geeigneten Studiendaten vorlagen, in diesem Anwendungsgebiet keinen Zusatznutzen von Dostarlimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest. Dostarlimab kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie derzeit nicht in Betracht.

Ebenfalls zugelassen im vorliegenden Anwendungsgebiet ist seit dem 15. November 2021 Pembrolizumab (in Kombination mit Lenvatinib). Der Wirkstoff befindet sich korrespondierend zur vorliegenden Nutzenbewertung derzeit parallel im Nutzenbewertungsverfahren. Vor diesem Hintergrund kommt diese Kombination als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Insgesamt wird vom G-BA auf Basis der zugrundeliegenden Evidenz eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden eine endokrine Therapie mit den Wirkstoffen Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat sowie eine systemische Chemotherapie, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann, mit Cisplatin (Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin), Doxorubicin (Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin), Paclitaxel (Monotherapie) sowie Carboplatin in Kombination Paclitaxel und eine Best-Supportive-Care alleine als geeignete Komparatoren erachtet.

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

Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe soll der Vergleich für die Nutzenbewertung mehrere aus den oben genannten Behandlungsoptionen umfassen und die in der Versorgungsrealität in Deutschland häufigen eingesetzten Therapien angemessen repräsentieren. Die Wahl der verwendeten Komparatoren ist im Dossier für die Nutzenbewertung zu begründen. In Anbetracht der Anzahl der zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes, erscheint ein Single-Komparator-Vergleich nicht zielführend. Sollte dennoch nur ein Single-Komparator-Vergleich durchgeführt werden, wäre dieses Vorgehen gesondert zu begründen.

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:

Für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 775 / 309 vorgelegt.

KEYNOTE 775 / 309 ist eine multizentrische, offene, randomisierte kontrollierte Studie, in der Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel verglichen wird. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen mit einem fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom und einer Krankheitsprogression nach einer vorherigen systemischen, platinbasierten Chemotherapie eingeschlossen. Dabei durften die Patientinnen maximal 2 vorherige platinbasierte Chemotherapien erhalten haben, solange 1 davon neoadjuvant oder adjuvant verabreicht wurde. Darüber hinaus durften die Patientinnen maximal 1 vorherige

systemische Chemotherapie erhalten haben, neoadjuvante oder adjuvante Verabreichungen waren davon ausgenommen. Bezüglich einer Hormontherapie vor Studieneinschluss gab es keine Einschränkungen. Patientinnen mit einer Krankheitsprogression während einer vorherigen platinbasierten Therapie wurden nicht eingeschlossen.

Weiterhin sollten die Patientinnen zum Einschluss einen Leistungsstatus nach dem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 vorweisen.

Die 827 eingeschlossenen Patientinnen wurden 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Lenvatinib + Pembrolizumab (N = 411) oder einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (N= 416, davon Doxorubicin N= 307 und Paclitaxel N=109) zugeteilt. Dabei wurde vor der Randomisierung durch die Prüffärztin bzw. den Prüffarzt festgelegt, mit welcher der beiden Optionen die jeweilige Patientin im Fall der Randomisierung in den Vergleichsarm behandelt werden sollte.

Es wurde zunächst nach Mismatch Reparatur(MMR)-Status (profizient [pMMR] vs. defizient [dMMR]) stratifiziert. Innerhalb des pMMR-Stratums erfolgte eine weitere Stratifizierung nach ECOG-PS (0 vs. 1), geografischer Region (Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel vs. Rest der Welt) und vorheriger Strahlentherapie des Beckens (ja vs. nein).

Die Behandlung erfolgte in der Studie KEYNOTE 775 / 309 bis zur bestätigten Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung. Zusätzliche Abbruchkriterien waren für Pembrolizumab die Behandlung bis Abschluss einer maximal 24-monatigen Therapie und für Doxorubicin eine kumulative lebenslange Dosis von 500 mg/m² Körperoberfläche.

KEYNOTE 775 / 309 wird in 167 Studienzentren in Asien, Australien, Europa und Nordamerika Südamerika durchgeführt. Die Studie startete im Juni 2018 und ist derzeit noch laufend.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer den Datenschnitt vom 26.10.2020 vor. Hierbei handelt es sich um die 1. Interimsanalyse für das Gesamtüberleben, die nach ca. 368 Todesfällen in der Studienpopulation mit pMMR-Status und mindestens 6 Monate nach Randomisierung der letzten Patientin präspezifiziert war. Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers zur Nutzenbewertung lag die finale Analyse für das Gesamtüberleben, welche nach ca. 526 Todesfällen in der Studienpopulation mit pMMR-Status und mindestens 18 Monate nach der Randomisierung der letzten Patientin geplant war, noch nicht vor. Diese fand am 1. März 2022 statt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich die Ergebnisse der finalen Analyse vom 1. März 2022 vor. Zu diesen Auswertungen lagen dabei keine Subgruppenanalysen vor. Darüber hinaus werden die Daten vom G-BA dahingehend eingeschätzt, dass sich keine für die Nutzenbewertung wesentlich neuen Erkenntnisse gegenüber der Interimsanalyse vom 26.10.2020 ergeben. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zur Interimsanalyse vom 26.10.2020 herangezogen.

Zur für die Nutzenbewertung relevanten Patientenpopulation

Für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren wurde kurzfristig im Vorfeld des Verfahrensbeginns die zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA angepasst. Dabei wurde Paclitaxel als Monotherapie als zusätzliche Behandlungsoption im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe ergänzt.

Im Dossier zur Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer unter Berücksichtigung der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Auswertung für die Teilpopulation der Patientinnen der Studie KEYNOTE 775 / 309 vor, für die

vor Randomisierung von der Prüffärztin bzw. vom Prüfarzt eine Therapie mit Doxorubicin ausgewählt wurde. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer unter Berücksichtigung der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 775 / 309 sowie entsprechende Subgruppenanalysen zum Datenschnitt vom 26.10.2020 vor.

Vor dem Hintergrund des in der Studie vorgenommenen Vergleichs gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel werden für die Nutzenbewertung die Daten zur Gesamtpopulation der Studie herangezogen.

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der Dossierbewertung des IQWiG wurde eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen, für die Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete bzw. nicht geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, vorgenommen. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass neben Doxorubicin und Paclitaxel weitere Therapieoptionen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Therapie nach ärztlicher Maßgabe) - wie die endokrine Therapie, die Platin-basierte Re-Therapie oder eine alleinige BSC - umfasst sind. Laut IQWiG-Dossierbewertung erlaube die Studie KEYNOTE 775 / 309 jedoch keine Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen, für die eine andere Behandlungsoption als Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

Den oben stehenden Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend soll die Therapie nach ärztlicher Maßgabe mehrere aus den oben genannten Behandlungsoptionen umfassen und die in der Versorgungsrealität in Deutschland häufigen eingesetzten Therapien angemessen repräsentieren. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und klinischen Experten zum Stellenwert der verschiedenen Therapieoptionen in der Versorgungsrealität, wird vom G-BA der Vergleich mit Doxorubicin oder Paclitaxel im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe für die vorliegende Nutzenbewertung von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab als angemessen erachtet, um den Zusatznutzen für die Patientenpopulation laut Anwendungsgebiet zu bewerten. Eine getrennte Aussage zum Zusatznutzen für Patientinnen, für die Doxorubicin oder Paclitaxel die geeignete bzw. nicht geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, wird daher in der vorliegenden Bewertung nicht vorgenommen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie KEYNOTE 775 / 309 als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab. Diese Verlängerung der Überlebenszeit durch die Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben ist in der Studie KEYNOTE 775 / 309 definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (festgestellt anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Das PFS war im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm statistisch signifikant verlängert.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgt nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). 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

Die Symptomatik wird in der Studie KEYNOTE 775 / 309 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie des krankheitsspezifischen Zusatzmoduls für das Endometriumkarzinom EORTC QLQ-EN24 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung für die Gesamtpopulation der Studie zu diesem Endpunkt stetige Auswertungen (Mittelwertdifferenzen gegenüber Studienbeginn) vor. Diese werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung sowie urologische Symptome zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab. Um die Relevanz der Ergebnisse zu beurteilen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g herangezogen. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD lag nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Für die Endpunkte Appetitverlust sowie muskulärer Schmerz zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD lag nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Für die Endpunkte Dyspnoe, Lymphödem, Kribbel-/Taubheitsgefühl, Geschmacksveränderung sowie Haarausfall zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab. Das 95 %- Konfidenzintervall der SMD lag vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert.

Für den Endpunkt Diarrhö lag sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vor. Auch hier lag das 95 %- Konfidenzintervall der SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$, somit wird dies als relevanter Effekt interpretiert.

Für den Endpunkt Sexuelle/vaginale Probleme lagen keine verwertbaren Daten vor, da nur 18,4 % der Patientinnen in die Auswertung eingingen.

Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Zusammenfassend bestehen unter der Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab hinsichtlich der Symptomatik positive Effekte in mehreren Endpunkten sowie ein negativer Effekt beim Endpunkt Diarrhö. In der Gesamtschau der Ergebnisse liegt hinsichtlich der Symptomatik ein Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vor.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Der allgemeine Gesundheitszustand wird in der Studie KEYNOTE 775 / 309 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legte für diesen Endpunkt stetige Auswertungen (Mittelwertdifferenzen gegenüber Studienbeginn) vor, welche für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.

Für die Endpunkte Gesundheitszustand zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD lag nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Hinsichtlich des Gesundheitszustandes liegen somit weder positive noch negative Effekte von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vor.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie KEYNOTE 775 / 309 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie des krankheitsspezifischen Zusatzmoduls für das Endometriumkarzinom EORTC QLQ-EN24 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legte für diesen Endpunkt stetige Auswertungen (Mittelwertdifferenzen gegenüber Studienbeginn) vor, welche für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.

Für die Endpunkte emotionale Funktion sowie soziale Funktion zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD lag nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Für den Endpunkt negatives Körperbild zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD lag vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert.

Für den Endpunkt sexueller Genuss lagen keine verwertbaren Daten vor, da nur 18,2 % der Patientinnen in die Auswertung eingingen.

Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

In der Gesamtbetrachtung zeigte sich nur für einen einzigen Endpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen: Positiver Effekt in dem Endpunkt „negatives Körperbild“. Vor dem Hintergrund der verschiedenen Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die in der Studie mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24 untersucht worden sind, wird dieser eine Effekt als nicht hinreichend erachtet, um insgesamt von einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausgehen zu können.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie KEYNOTE 775 / 309 traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab.

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Für die schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab.

Spezifische UE

Für die spezifischen UE Immunvermittelte SUE, Immunvermittelte schwere UE, Hypertonie (PT, schwere UE), Kopfschmerzen (PT, UE), Harnwegsinfektion (PT, SUE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UE), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UE), Lipase erhöht (PT, schwere UE), Gewicht erniedrigt (PT, schwere UE), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UE), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UE), Proteinurie (PT, schwere UE) sowie Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (PT, schwere UE) lag jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vor.

Für die spezifischen UE Alopezie (PT, UE), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UE) lag jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vor.

Für das spezifischen UE Kardiotoxizität (SOC, schwere UE) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Insbesondere relevant unter den unter Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vermehrt auftretenden spezifischen schweren UE ist das palmar-plantare Erythrodyssäthesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom). Dieses wird als eine für die Patientinnen sehr belastende Nebenwirkung beschrieben und stellt eine unter der Therapie mit Lenvatinib bekannte Nebenwirkung dar.

Auch laut Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im Stellungnahmeverfahren zur vorliegenden Nutzenbewertung wurde auf die unter Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab auftretenden Nebenwirkungen wie Hypertonie, Gewichtsabnahme oder auch Diarrhoe hingewiesen, zudem ergäbe sich laut klinischen Experten als Folge überlappender Nebenwirkungen eine hohe Rate an Hypothyreosen. Insgesamt macht laut wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften die hohe Nebenwirkungsrate ein sorgfältiges Nebenwirkungsmanagement erforderlich.

Zusammenfassend lässt sich bei den Nebenwirkungen wegen der negativen Effekte bei den schwerwiegenden UE und den Therapieabbrüchen aufgrund von UE ein Nachteil der Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse lagen im Detail überwiegend Nachteile von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab liegen Daten aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 775 / 309 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab. Das Ausmaß des Effektes wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Hinsichtlich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und -EN24) zeigen sich positive Effekte der Therapie mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab hinsichtlich der Endpunkte Dyspnoe, Lymphödem, Kribbel-/Taubheitsgefühl, Geschmacksveränderung sowie Haarausfall sowie ein negativer Effekt hinsichtlich des Endpunkts Diarrhö. In Bezug auf die Symptomatik liegt in der Gesamtschau ein Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab vor. Hinsichtlich des Gesundheitszustands (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigen sich weder positive noch negative Effekte.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und -EN24) ergibt sich in der Gesamtschau aller Ergebnisse keine Verbesserung.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab bei den schwerwiegenden UE und den Therapieabbrüchen aufgrund von UE. In Bezug auf die schweren UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE überwiegend negative Effekte von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab.

In der Gesamtschau zeigt sich eine deutliche Verbesserung im Gesamtüberleben. Zudem zeigen sich überwiegend Vorteile bei der Symptomatik. Demgegenüber stehen Nachteile bei den schwerwiegenden UE und den Therapieabbrüchen aufgrund von UE.

Im Ergebnis wird für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase-III-Studie KEYNOTE 775 / 309. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ebenfalls ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Für die Endpunkte im Bereich Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft. Weiterhin tragen dazu für diese Endpunkte die stark abnehmenden Rückläufe der Fragebögen und die zwischen den Studienarmen deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern bei.

Weiter ist zu berücksichtigen, dass die in der Dossierbewertung des IQWiG dargelegten Unsicherheiten in Bezug auf die in der Studie verwendete Dosierung von Paclitaxel, welches im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist, keine Bestätigung seitens der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren zur vorliegenden Nutzenbewertung fanden. Laut klinischen Experten stellt das gewählte Dosierungsschema mit einer Behandlungspause in Woche 4 eines jeden 28-Tage-Zyklus ein geeignetes Dosierungsschema dar.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit gewissen Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Insbesondere wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Lenvatinib:

„Lenvatinib ist in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 775 / 309 vor, in der Lenvatinib + Pembrolizumab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Doxorubicin oder Paclitaxel verglichen wird.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Lenvatinib + Pembrolizumab, der als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Für die Symptomatik zeigen sich Vorteile für Lenvatinib + Pembrolizumab bei Dyspnoe, Lymphödem, Kribbel-/Taubheitsgefühl, Geschmacksveränderung und Haarausfall sowie ein Nachteil beim Endpunkt Diarrhö. Hinsichtlich des Gesundheitszustands liegt kein Unterschied vor.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich in der Gesamtschau aller Ergebnisse keine Verbesserung.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich Nachteile von Lenvatinib + Pembrolizumab bei den SUE und Abbruch wegen UE. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE überwiegend Nachteile.

Insgesamt ist die Datengrundlage insbesondere angesichts der fehlenden Verblindung mit Unsicherheiten behaftet. Diese werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre.

Im Ergebnis stellt der G-BA Lenvatinib + Pembrolizumab einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

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

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

Vor dem Hintergrund, dass die im Dossier vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Angaben zur Anzahl der Patientinnen mit Unsicherheiten behaftet sind, legt der G-BA dem Beschluss die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG zugrunde. Diese stellen eine Gesamtspanne dar, welche sich unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier zum parallelen Nutzenbewertungsverfahren zu Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib ableiten lässt. Es ist zu berücksichtigen, dass auch für diese Spanne von Unsicherheit auszugehen ist.

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: 5. Mai 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Lenvatinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Endometriumkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

In der Studie KEYNOTE 775 / 309 wurde die Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von ausschließlich Doxorubicin oder Paclitaxel verglichen. Ein Vergleich gegenüber anderen Therapieoptionen wurde nicht vorgenommen.

2.4 Therapiekosten

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

Behandlungsdauer:

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.

Best-Supportive-Care

Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich. Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet.

Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin /Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lenvatinib	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
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a</i>				
Medroxyprogesteron-acetat	1 – 3 x täglich	365	1	365
Megestrolacetat	1 x täglich	365	1	365
Cisplatin Monotherapie				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin /Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr
Cisplatin	1 x pro 21 – 28 Tage Zyklus	13,0 – 17,4	1	13,0 – 17,4
	oder			
	Tag 1 – 5 pro 21 – 28 Tage Zyklus	13,0 – 17,4	5	65,0 – 87,0
Doxorubicin Monotherapie				
Doxorubicin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	7	1	7
Cisplatin + Doxorubicin ²				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	6	1	6
Doxorubicin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	6	1	6
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
^a Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel stellen geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Da diese Arzneimittel jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind, werden für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt.				

Verbrauch:

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.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

² Nomura H et al.: Japanese Gynecologic Oncology Group. Effect of Taxane Plus Platinum Regimens vs Doxorubicin Plus Cisplatin as Adjuvant Chemotherapy for Endometrial Cancer at a High Risk of Progression: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019 Jun 1;5(6):833-840. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0001.

Gemäß der Fachinformation zu Medroxyprogesteronacetat ist die gebräuchlichste Dosierung für die Behandlung des Endometriumkarzinoms 300 – 600 mg pro Tag. Für die vorliegende Berechnung wird eine Dosierung von 250 mg – 500 mg dargestellt.

Für die Dosierung der Kombinationstherapie aus Cisplatin und Doxorubicin wird die Studie von Nomura et al. (2019)³ zugrunde gelegt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße einer erwachsenen Frau: 1,66 m, durchschnittliches Körpergewicht einer erwachsenen Frau: 68,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,76 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁴

Die maximale kumulative Gesamtdosis für Doxorubicin beträgt 450 - 550 mg/m² KOF. Auf dieser Basis werden näherungsweise - 7 Zyklen Behandlungsdauer für die Monotherapie mit Doxorubicin zugrunde gelegt.

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	20 mg	20 mg	2 x 10 mg	365	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
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Therapie nach ärztlicher Maßgabe^a</i>					

³ Nomura H et al.: Japanese Gynecologic Oncology Group. Effect of Taxane Plus Platinum Regimens vs Doxorubicin Plus Cisplatin as Adjuvant Chemotherapy for Endometrial Cancer at a High Risk of Progression: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019 Jun 1;5(6):833-840. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0001.

⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Medroxyprogesteronacetat	125 mg – 250 mg	300 mg - 600 mg	1 x 250 mg + 1 x 500 mg	365	365 x 250 mg - 365 x 500 mg
Megestrolacetat	80 mg - 320 mg	80 mg - 320 mg	0,5 x 160 mg ⁵ + 2 x 160 mg	365	182,5 x 160 mg – 730 x 160 mg
Cisplatin Monotherapie					
Cisplatin	50 mg/m ² – 120 mg/ m ² = 88,0 mg - 211,2 mg	88,0 mg - 211,2 mg	1 x 100 mg – 2 x 100 mg + 2 x 10 mg	13,0 – 17,4	(13,0 x 100 mg – 26,0 x 100 mg + 26,0 x 10 mg) – 17,4 x 100 mg – 34,8 x 100 mg + 34,8 x 10 mg)
	oder				
	15 mg/m ² – 20 mg/m ² = 26,4 mg – 35,2 mg	26,4 mg – 35,2 mg	1 x 50 mg – 1 x 50 mg	65,0 – 87,0	65,0 x 50 mg – 87,0 x 50 mg
Doxorubicin Monotherapie					
Doxorubicin	60 mg/m ² = 105,6 mg – 75 mg/ m ² = 132 mg	105,6 mg – 132 mg	1 x 100 mg + 1 x 10 mg - 1 x 150 mg	7	7 x 100 mg + 7 x 10 mg – 7 x 150 mg
Cisplatin + Doxorubicin					
Cisplatin	50 mg/m ² KO = 88 mg	88 mg	1 x 100 mg	6	6 x 100 mg
Doxorubicin	60 mg/m ² = 105,6 mg	105,6 mg	1 x 100 mg + 1 x 10 mg	6	6 x 100 mg + 6 x 10 mg
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

⁵ Megestrolacetat ist mit Lauer Stand vom 15.05.2022 ausschließlich mit 160 mg auf dem deutschen Markt verfügbar, weshalb hier im Ausnahmefall von einer Teilung der Tabletten ausgegangen werden muss. Die Tabletten sind Dosisgleich teilbar.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<p>^a Die Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel stellen geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Da diese Arzneimittel jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind, werden für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt.</p>					

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 (Apothekennabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lenvatinib 10 mg	30 HKP	1 853,45 €	1,77 €	102,56 €	1 749,12 €
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	3 037,30 €	1,77 €	170,17 €	2 865,36 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,55 €	1,77 €	3,10 €	71,68 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,70 €	1,77 €	4,61 €	41,32 €
Cisplatin 10 mg	1 IFK	17,49 €	1,77 €	0,30 €	15,42 €
Doxorubicin 150 mg ⁶	1 ILO	418,32 €	1,77 €	32,19 €	384,36 €
Doxorubicin 100 mg ⁶	1 IFK	285,75 €	1,77 €	21,71 €	262,27 €
Doxorubicin 10 mg ⁶	1 IFK	40,28 €	1,77 €	2,29 €	36,22 €

⁶ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Medroxyprogesteronacetat 500 mg	100 TAB	355,73 €	1,77 €	19,07 €	334,89 €
Medroxyprogesteronacetat 250 mg	50 TAB	104,80 €	1,77 €	5,18 €	97,85 €
Megestrolacetat 160 mg	84 TAB	1 154,18 €	1,77 €	63,28 €	1 089,13 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln, ILO = Injektionslösung, IFK = Infusionslösungskonzentrat, TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2022

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.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patientin/Jahr
Cisplatin							
<i>Antiemetische Behandlung</i>							

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patientin/Jahr
In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
<i>Hydrierung/Diurese</i>							
Cisplatin (Monotherapie)							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	13,0 - 17,4	118,43 € - 158,51 €
						oder	oder
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	10 x 1000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	13,0 - 17,4	(127,06 € - 196,57 €) - (170,07 € - 263,11 €)
	10 x 500 ml INF	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €	oder	oder
						65,0 - 87,0	(635,31 € - 850,34 €) - 982,87 € - 1 315,53 €)
Cisplatin (Kombinationstherapie)							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	6	91,10 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	10 x 1000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	6	65,16 € - 97,74 €

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 26. Januar 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. Dezember 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 7. 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 Unterausschuss Arzneimittel am 21. Dezember 2021 konsentierten Verlängerung des Nutzenbewertungsverfahrens.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. 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.

Mit Schreiben vom 24. Mai 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 15. Juni 2022 übermittelt.

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	26. Januar 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	7. Dezember 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	21. Dezember 2021	Verlängerung der Nutzenbewertungsverfahrens bestimmt
AG § 35a	18. Mai 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. Mai 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	1. 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