

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lenvatinib (Kisplyx[®])

Eisai GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 02.12.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib auf Endpunktebene	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Akt	Kinase mit Pleckstrin-Homologie-Domäne
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
c-KIT	Tyrosinkinase KIT
ccRCC	Clear-cell Renal Cell Carcinoma
CR	Complete Response (vollständiges Tumoransprechen)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DOR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
EAU	European Association of Urology
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
ESMO	European Society for Medical Oncology
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
ICI	Immun-Checkpoint-Inhibitor
IFN	Interferon
IIR	Independent Imaging Review
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
KI	Konfidenzintervall
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
mg	Milligramm
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
MWD	Mittelwertdifferenz

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PDGFR	Platelet-Derived Growth Factor Receptor
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PI3K	Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase
PS	Performance Status
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VAS	Visual Analogue Scale
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Eisai GmbH
Anschrift:	Edmund-Rumpler-Str. 3 60549 Frankfurt

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Eisai GmbH
Anschrift:	Edmund-Rumpler-Str. 3 60549 Frankfurt

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Lenvatinib
Handelsname:	Kispplx®
ATC-Code:	L01XE29
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42283
Pharmazentralnummer (PZN)	12448125, 12448131
ICD-10-GM-Code	C64
Alpha-ID	I66606, I110002, I23111, I19879, I105362, I127444, I127450, I23106, I23107, I23105, I24283, I66287, I24279, I127446, I127448, I24284, I24280, I24281, I117250, I92841, I127445, I130111, I125388, I19875, I23103, I23109, I127443, I66288, I127442, I19181, I23104, I19878, I19515, I69801, I19873, I19874, I19877, I20429, I24282, I19876, I127447, I119473, I104921, I19514, I97149, I127449, I23108, I23110

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
„Kispplx ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) in Kombination mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie“	26.11.2021	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
„Kispalyx ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) in Kombination mit Everolimus nach einer gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten vorangegangenen Behandlung.“	25.08.2016
VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC	a) Für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0): <ul style="list-style-type: none"> • <u>Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib</u> b) Für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3): <ul style="list-style-type: none"> • Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) oder • Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder • <u>Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.</u>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; RCC: Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) wurde in Anspruch genommen und fand am 11.03.2021 mit der Vorgangsnummer 2020-B-386 in Form einer Videokonferenz mit der Geschäftsstelle des G-BA statt. Die Beratung des G-BA bezog sich auf den zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs geplanten Einsatz von „Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab oder Everolimus zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC)“. Die Zulassung der Kombination von Lenvatinib mit Everolimus zur Erstlinienbehandlung des RCC wurde nicht bei der European Medicines Agency (EMA) beantragt. Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA für die Kombination von Lenvatinib mit Everolimus wird deshalb hier nicht dargestellt.

Für das Anwendungsgebiet (AWG) von „Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC)“, wurden vom G-BA folgende Therapien als ZVT bestimmt:

- a) Für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0):
 - Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib
- b) Für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3):
 - Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) oder
 - Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder
 - Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

Aus Sicht von Eisai ist die ZVT für den Wirkstoff Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC: Nivolumab + Ipilimumab, Pazopanib, Pembrolizumab + Axitinib und Sunitinib.

Trotz des Wandels in der Behandlung des RCC zu Gunsten der Kombinationstherapien haben die Monotherapien Sunitinib und Pazopanib einen festen Platz in der Behandlung des RCC und sind eine notwendige und erforderliche Behandlungsoption. Sunitinib nimmt als ZVT einen besonderen Stellenwert ein, da aufgrund der Vielzahl von Studien zu Monotherapien und Kombinationstherapien mit neuen Wirkstoffen, die Sunitinib im Vergleichsarm haben, für keinen anderen Wirkstoff eine vergleichbare Datendichte vorliegt. Die Mehrzahl der aktuell

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

publizierten, randomisierten Studien vergleicht die jeweils neue Therapie gegenüber einer Sunitinib-Monotherapie. Durch die langjährig bekannte Wirksamkeit und die in einer Reihe von randomisierten kontrollierten Studien (randomized controlled trial, RCT) generierte umfassende Evidenz zur Charakterisierung der Sicherheit und Verträglichkeit, ist Sunitinib im Versorgungsalltag weiterhin eine zentrale Behandlungsoption für die patientenindividuelle Therapieentscheidung für Patienten mit RCC. Sunitinib stellt aus Sicht von Eisai sowohl für Patienten mit günstigem, intermediärem als auch mit ungünstigem Risikoprofil eine ZVT dar.

Im vorliegenden Dossier wird der Nachweis des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC anhand eines indirekten Vergleichs gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib über den Brückenkomparator Sunitinib dargestellt. Das Risikoprofil der Patienten (günstiges Risikoprofil versus intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil) wird berücksichtigt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Der Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab wird auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib bewertet. Brückenkompator ist Sunitinib. Eingehend auf die vom G-BA definierten Teilpopulationen a) und b), werden im vorliegenden Dossier die Subgruppenanalysen nach International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)-Risikoscore dargestellt. Die Ergebnisse der Analysen zeigen, dass das Merkmal IMDC-Risikoscore kein relevanter Effektmodifikator für die patientenrelevanten Endpunkte ist, womit die Gesamtstudienresultate auf die vom G-BA definierten Teilpopulationen übertragbar sind. Folglich werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Patienten aus Teilpopulation a) (günstige Prognose) und Teilpopulation b) (intermediäre und ungünstige Prognose) gemeinsam betrachtet. Entsprechend basiert die Ableitung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib auf der Gesamtpopulation. Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden Endpunkte in den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben (overall survival, OS)), Morbidität (progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS), Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms (FKSI-DRS), European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) – Symptomatik, und European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus) und Verträglichkeit (Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignis (UE)) betrachtet.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß der in der AM-NutzenV festgelegten Kategorien.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Pembrolizumab + Axitinib auf Endpunktebene

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
OS ^a	HR: 1,12 [0,75; 1,67]	Kein Zusatznutzen belegt
OS ^b	HR: 0,97 [0,67; 1,40]	
Morbidität		
PFS (IIR) ^a	HR: 0,59 [0,45; 0,79]	beträchtlich
PFS (IIR) ^b	HR: 0,58 [0,44; 0,75]	
FKSI-DRS	MWD: 0,15 [-0,54; 0,84]	Kein Zusatznutzen belegt
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen)		
Erschöpfung / Fatigue	MWD: -2,57 [-5,94; 0,80]	Kein Zusatznutzen belegt
Schmerz	MWD: -0,34 [-3,62; 2,94]	
Übelkeit und Erbrechen	MWD: 0,85 [-1,13; 2,83]	
Atemnot	MWD: -0,29 [-3,62; 3,04]	
Insomnie	MWD: 0,99 [-2,42; 4,40]	
Appetitverlust	MWD: 3,07 [-0,58; 6,72]	
Obstipation	MWD: -1,54 [-4,19; 1,11]	
Diarrhoe	MWD: 0,28 [-2,99; 3,55]	
Finanzielle Probleme	MWD: 1,26 [-2,79; 5,31]	
EQ-5D VAS	MWD: 0,26 [-2,66; 3,18]	Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus)		
Physische Funktion	MWD: 2,03 [-1,09; 5,15]	Kein Zusatznutzen belegt
Rollenfunktion	MWD: 1,79 [-2,31; 5,89]	
Emotionale Funktion	MWD: 0,12 [-2,67; 2,91]	
Kognitive Funktion	MWD: -1,49 [-4,22; 1,24]	
Soziale Funktion	MWD: 0,06 [-3,83; 3,95]	
Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität	MWD: -1,24 [-4,09; 1,61]	
Verträglichkeit		
UE	HR: 1,20 [0,97; 1,47]	Kein geringerer oder größerer Schaden
SUE	HR: 1,12 [0,90; 1,41]	
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 1,02 [0,74; 1,41]	
UE, das zum Therapieabbruch führte	HR: 0,96 [0,62; 1,50]	
a: Daten der Studie KEYNOTE 426 zum Datenschnitt 02.01.2019		
b: Daten der Studie KEYNOTE 426 zum Datenschnitt 06.01.2020		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms; HR: Hazard Ratio; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale		

Mortalität**OS**

Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zeigte im Vergleich zu Sunitinib in Monotherapie zum Datenschnitt 28.08.2020 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im OS (Hazard Ratio (HR) 0,66; 95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,49; 0,88]).

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt OS zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

Morbidität**PFS (IIR)**

Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zeigte im Vergleich zu Sunitinib in Monotherapie zum Datenschnitt 28.08.2020 eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos auf Progression (HR 0,41; 95 %-KI [0,33; 0,50]). Das stratifizierte HR liegt unter dem von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) im Band 2 ihrer Gesundheitspolitischen Schriftreihe vorgeschlagenen Grenze von < 0,5, womit das Ergebnis aus Sicht der DGHO als klinisch relevant zu betrachten ist.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zeigen für den Endpunkt PFS (unabhängige radiologische Bewertung (Independent Imaging Review, IIR)) eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos auf Progression für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib zum Datenschnitt 02.01.2019 (HR 0,59; 95 %-KI [0,45; 0,79]) als auch zum Datenschnitt 06.01.2020 (HR 0,58; 95 %-KI [0,44; 0,75]) der Studie KEYNOTE 426.

FKSI-DRS

Die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt FKSI-DRS (Veränderung des FKSI-DRS Gesamtscores gegenüber Baseline) zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Sunitinib als Monotherapie.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt FKSI-DRS (Veränderung des FKSI-DRS Gesamtscores gegenüber Baseline) zeigen keinen statistisch signifikanten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

EORTC QLQ C-30

Die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Symptomatik (Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline) zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Sunitinib für die Symptomskala „Erschöpfung / Fatigue“ (Mittelwertdifferenz (MWD) -2,81; 95 %-KI [-5,49; -0,12]) und den Einzelfragen zu „Obstipation“ (MWD -2,1; 95 %-KI [-4,01; -0,19]) und „Atemnot“ (MWD -2,78; 95 %-KI [-5,35; -0,21]). Für die übrigen Symptomskalen und Einzelfragen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Symptomatik (Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) gegenüber Baseline) zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

EQ-5D VAS

Die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt Veränderung auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Sunitinib als Monotherapie.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt EQ-5D VAS (Veränderung auf der EQ-5D VAS gegenüber Baseline) zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus***

Die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus (Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline) zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Sunitinib als Monotherapie.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Funktionen / Globaler Gesundheitsstatus (Veränderung auf den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) gegenüber Baseline) zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verträglichkeit

Für die Time-To-Event-Analysen ergaben sich für die Kategorien UE und schweres UE, entsprechend Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) \geq Grad 3, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. In der Kategorie schwerwiegende UE (SUE) (HR 1,32; 95 %-KI [1,04; 1,67]) sowie UE, das zum Therapieabbruch führte (HR 2,12; 95 %-KI [1,53; 2,95]), zeigte sich für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab ein statistisch signifikanter Nachteil gegenüber Sunitinib in Monotherapie.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Time-To-Event-Analysen in den Kategorien UE, schweres UE, entsprechend CTCAE \geq Grad 3, SUE und UE, das zum Therapieabbruch führte, zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC	Ja (Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. RCC: Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Insgesamt zeigt sich hinsichtlich des Endpunkts PFS ein statistisch signifikanter Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. Es ergibt sich unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse somit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunktkomplex Morbidität. Für die Endpunktkomplexe Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich hingegen kein quantifizierbarer Zusatznutzen. In den Analysen der Verträglichkeitsendpunkte lässt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Vergleich von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab und der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib feststellen. Das Verträglichkeitsprofil von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab ist insgesamt vorhersehbar und beherrschbar sowie mit dem von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib grundsätzlich vergleichbar.

In der Gesamtschau ergibt sich gegenüber der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib somit ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC. Das Ausmaß des Zusatznutzens entspricht damit der Kategorie: beträchtlicher Zusatznutzen.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Kispplx[®] ist gemäß Fachinformation indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) in Kombination mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie. Die Zielpopulation wurde in einer multizentrischen, randomisierten, Open-Label-Phase 3 Studie (E7080-G000-307, nachfolgend bezeichnet als Studie 307) zur Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Pembrolizumab im Vergleich zu Sunitinib allein abgebildet.

Das RCC entsteht im Epithel unterschiedlicher Abschnitte der Nierentubuli oder der Sammelrohre und ist mit etwa 90 % die häufigste Form aller malignen Nierentumore. Üblicherweise als Einzeltumor in einer Niere lokalisiert, manifestiert sich das RCC mitunter auch multifokal und / oder bilateral. Die internationalen Leitlinien beziffern die Häufigkeit des RCC auf 2 bis 4 % aller Krebserkrankungen bei Erwachsenen. Trotz des Anstiegs der jährlichen Erkrankungsrate in den vergangenen Jahrzehnten in Europa und weltweit um etwa 2 %, zählt das RCC zu den seltenen Erkrankungen und ist mit der ORPHA Kennnummer 217071 als Orphan Disease im Verzeichnis der seltenen Krankheiten der Orphanet-Berichtsreihe gelistet.

Die drei häufigsten malignen Subtypen sind:

- klarzelliges RCC (clear-cell renal cell carcinoma, ccRCC) mit 70 bis 85 %
- papilläres RCC mit 7 bis 15 % und
- chromophobes RCC mit 5 bis 10 %

Alle weiteren RCC-Entitäten treten mit einer Häufigkeit von jeweils ≤ 1 % auf.

Das ccRCC tritt in der Regel als Einzeltumor auf. Beide Nieren sind etwa gleich häufig betroffen. Das RCC besitzt die höchste Mortalitätsrate aller malignen urogenitalen Tumoren. Die Prognose beim RCC wird in den meisten Fällen vom Erkrankungsstadium bei Diagnose korrekt abgeschätzt mit einer guten Prognose bei lokaler Erkrankung (Stadium I und II) und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einer generell schlechten Prognose bei Manifestation von Fernmetastasen (Stadium IV). Das relative 1-Jahres-Überleben bei Patienten mit metastasierter Erkrankung des Stadiums IV beträgt etwa 48 %. Das relative 5-Jahres-Überleben wird mit ca. 18 % beziffert.

Die Behandlungsstrategie orientiert sich im Wesentlichen am Erkrankungsstadium, Alter und Gesundheitszustand des Patienten und berücksichtigt operative und medikamentöse Therapien, welche die wirksamsten Therapieverfahren darstellen. Da eine vollständige chirurgische Entfernung des Tumors die einzige kurative Option darstellt, sind operative Strategien bei den meisten Patienten (sofern nicht palliativ behandelt) besonders im lokalisierten Stadium (Stadien I bis III) indiziert. Medikamentöse Therapien sind vor allem für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem RCC (Stadium IV) von Bedeutung, die zum Ziel haben, das Fortschreiten der Tumorerkrankung aufzuhalten und die Überlebenszeit zu verlängern. Für ältere Patienten mit hoher Komorbidität und / oder begrenzter Lebenserwartung kommen bei kleinen, nicht metastasierten Tumoren außerdem die aktive Überwachung sowie die Ablationstherapie in Frage. Die häufigste Behandlungsoption stellt die Tumorsektion dar, bei der zwischen partieller und radikaler Nephrektomie unterschieden wird. Bei synchron metastasierten Patienten mit gutem Performance Status (PS) kann zudem vor Beginn einer medikamentösen Systemtherapie eine zytoreduktive Nephrektomie in Betracht gezogen werden. Die Möglichkeit einer Komplettresektion sollte als wichtiger Faktor in die Entscheidungsfindung bezüglich einer Metastasektomie einfließen.

Zur systemischen Tumorthherapie kommen überwiegend zielgerichtete und immunonkologische Therapieansätze zum Einsatz. Hierfür stehen Wirkstoffe zur Verfügung, welche zielgerichtet Angiogenese und Zellproliferation steuernde Schlüsselfaktoren der Signalwege blockieren. Zu diesen Schlüsselfaktoren zählen u.a. der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor-Rezeptor (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR), der Plättchen-Wachstumsfaktor-Rezeptor (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR), der Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (fibroblast growth factor receptor, FGFR) und die Tyrosinkinase KIT (c-KIT), die zur Gruppe der Rezeptor-Tyrosinkinasen gehören. Zwei Signalwege, die im Zusammenhang mit dem Zellwachstum beim RCC eine wichtige Rolle spielen, sind der Mitogen-aktivierte Proteinkinase (mitogen-activated protein kinase, MAPK)- und der Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase (PI3K)-Akt-mTOR-Signalweg (Akt: Kinase mit Pleckstrin-Homologie-Domäne, mTOR: mechanistic target of rapamycin). Im Rahmen eines immunonkologischen Therapieansatzes stehen sogenannte Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) zur systemischen Therapie zur Verfügung, die durch die Blockade von Immun-Checkpoints die immunologische Eigentoleranz modifizieren und damit eine Abwehrreaktion des Immunsystems auf das Tumorgewebe triggern.

Die wichtigsten Substanzklassen zur Behandlung des fortgeschrittenen RCC bestehen aus Tyrosinkinase-, Immun-Checkpoint- und mTOR-Inhibitoren als Mono- und als Kombinationstherapien. Eine Kombination dieser Substanzen kann sinnvoll sein, wenn entweder durch unterschiedliche Wirkmechanismen eine Resistenzentwicklung vermieden oder mit synergistischen Effekten eine verbesserte Wirksamkeit gegenüber der Monotherapie erreicht werden kann.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Therapielandschaft des fortgeschrittenen RCC unterliegt einem raschen Wandel und hat sich vor allem mit der Entwicklung zielgerichteter Therapien grundlegend verändert. Seit 2006 sind zielgerichtete Therapien immer mehr zum Behandlungsstandard geworden, welche die klassische Chemotherapie und die unspezifische Immuntherapie mit Zytokinen weitestgehend abgelöst haben. Aufgrund ausgeprägter Chemo-Resistenzen des RCC gegenüber den meisten gängigen Chemotherapeutika, wird vom Einsatz systemischer Chemotherapie ausdrücklich abgeraten. Da die für das RCC zugelassenen Zytokine Interleukin-2 (Aldesleukin) und Interferon (IFN)- α im Vergleich zu den zielgerichtet wirksamen Substanzen sowohl ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil als auch geringere Überlebensraten aufweisen, spielen sie als alleinige Zytokintherapie in nationalen und internationalen Leitlinien und gemäß aktueller Literatur in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen RCC keine Rolle mehr. Mit der Einführung zielgerichteter Therapien stehen Patienten mit einem fortgeschrittenen und / oder metastasierten RCC wirksamere Therapieoptionen zur Verfügung, die das PFS sowie OS signifikant verbessern.

Heute existieren mit immunonkologischen Therapien bzw. intensivierten Kombinationstherapien neue therapeutische Möglichkeiten, die häufig bevorzugt empfohlen und vermehrt eingesetzt werden, da sie Vorteile im PFS und OS gegenüber einer Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI)-Monotherapie bieten und ein frühes sowie dauerhaftes Ansprechen erreichen können. In den Leitlinien bestehen die empfohlenen Kombinationstherapien in der Erstlinie meist aus einem ICI und TKI bzw. zwei ICI. Die Auswahl des Therapieregimes erfolgt in Abhängigkeit vom Risikoprofil des Patienten und weiteren patientenindividuellen Faktoren. Die Risikobewertung findet hierbei auf Grundlage des IMDC-Scores statt. So stehen gemäß der deutschen Leitlinien Patienten aller Risikogruppen die Kombination aus dem ICI Pembrolizumab bzw. Avelumab und dem TKI Axitinib als Standardtherapie zur Verfügung. Für Patienten mit intermediärem bis hohem Risiko wird darüber hinaus die Kombination der beiden ICI Nivolumab und Ipilimumab empfohlen. Für Patienten mit niedrigem und intermediärem Risiko, die keine ICI-basierte Therapie erhalten können, wird alternativ die Kombination aus dem anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab und IFN- α empfohlen. Bei potenziellen Unverträglichkeiten oder falls Kontraindikationen gegen ICI bestehen, werden als Alternative eine Reihe an TKI in Monotherapie empfohlen. Sunitinib sowie Pazopanib (jedoch mit geringerem Empfehlungsgrad) können hierbei Patienten aller Risikogruppen angeboten werden. Für Patienten mit niedrigem Risiko steht außerdem Tivozanib zur Verfügung, auf das ebenfalls Patienten mit intermediärem Risiko zurückgreifen können. Für die intermediäre Risikogruppe kommt zudem Cabozantinib in Frage. Patienten mit hohem Risiko können zusätzlich ebenfalls auf Cabozantinib und Temsirolimus ausweichen.

Mit Blick auf die derzeitige Versorgungsrealität ist festzustellen, dass die Präferenz der behandelnden Ärzte hinsichtlich der Gabe ICI-basierter Therapien zwischen großen Tumorzentren / universitären Zentren und kleinen Tumorzentren / niedergelassenen Praxen stark variiert. Neben den etablierten Kombinationstherapien, bestehend aus ICI und TKI, bleiben TKI-Monotherapien gemäß einiger klinischer Experten im Versorgungsalltag eine zentrale Behandlungsoption. Gerade in kleineren Tumorzentren und den niedergelassenen Praxen spielen TKI wie Sunitinib auch für Patienten, die prinzipiell für eine ICI-basierte

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapie in Frage kommen würden, eine große Rolle. Dies dürfte nicht zuletzt der Erfahrung der Kliniker im Umgang mit dieser bewährten Wirkstoffklasse geschuldet sein, die auf der langjährig bekannten Wirksamkeit und der in zahlreichen kontrollierten Studien umfassend generierten Evidenz zur Charakterisierung der Sicherheit und Verträglichkeit beruht. Hinzu kommen patientenindividuelle Präferenzen oder etwaige Komplikationen mit dem Einsatz von ICI, die oftmals auch zu einer Entscheidung zu Gunsten eines TKI führen können. Sunitinib stellt daher einen geeigneten Studienkomparator für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im vorliegenden AWG dar.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Patienten mit RCC werden nach dem jeweiligen Stadium der Erkrankung behandelt. Patienten in lokal begrenzten Stadien (Union Internationale Contre le Cancer (UICC) Stadium I bis III; 86,3 % aller Patienten mit RCC) werden in der Regel einer Nierenresektion und ggf. Resektion befallener Lymphknoten unterzogen. Dieser Therapieansatz ist meist kurativ.

Für Patienten mit einem fortgeschrittenem und / oder metastasiertem RCC (Stadium IV) bleibt häufig nur die Option einer palliativen Behandlung. Therapeutische Ziele sind hierbei Langzeitremission, Symptomkontrolle und eine Verlängerung der Überlebenszeit.

Die vor der Verfügbarkeit zielgerichteter Therapien im Rahmen der palliativ intendierten, systemischen Therapie eingesetzten Chemotherapeutika sind überwiegend aufgrund ausgeprägter Chemo-Resistenzen unwirksam und entfallen gänzlich als Behandlungsoption. Die im Rahmen der unspezifischen Immuntherapie in Deutschland zugelassenen Zytokine weisen ein vergleichsweise ungünstiges Nebenwirkungsprofil und nur geringe Überlebensraten auf. Erst mit der Einführung zielgerichteter Therapien, die überwiegend aus TKI und ICI bestehen, hat sich die Prognose dieses Patientenkollektivs zunehmend verbessert. Die Auswahl der Therapie richtet sich neben individuellen Patientenpräferenzen vor allem nach dem Risikoprofil des Patienten. Da einige Therapien nur für gewisse Risikogruppen empfohlen werden, stehen Patienten abhängig von ihrer Risikogruppe nur eingeschränkt Behandlungsoptionen zur Verfügung.

Trotz der durch die zielgerichteten Therapien verbesserten Behandlungssituation ist das relative 5-Jahres-Überleben der Patienten im UICC Stadium IV mit 18,3 % vergleichsweise gering. Folglich werden weiterhin neue effektivere und verträglichere Therapien dringend benötigt, die ein Fortschreiten der Erkrankung wirksam aufhalten und die Lebenszeit verlängern. Die lange als Goldstandard geltenden und im klinischen Alltag immer noch häufig als Monotherapie eingesetzten TKI haben, gerade bei Betrachtung der Wirksamkeitsparameter Ansprechen und Langzeitüberleben, für einen Teil der behandelten Patienten zu unbefriedigenden Ergebnissen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

geführt. Auch unter den derzeit verfügbaren, intensivierten Kombinationstherapien bleibt insbesondere die Komplettremission, ein wichtiger Surrogatparameter für das Langzeitüberleben, hinter den Erwartungen zurück.

Mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab ist nun eine weitere relevante Therapieoption zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen RCC bei Erwachsenen zugelassen. Als multipler TKI hemmt Lenvatinib zusätzlich zu VEGFR auch die Rezeptoren der FGFR 1 bis 4 und wirkt auf diese Weise einer Resistenzbildung gegen VEGF / VEGFR-Inhibitoren entgegen. Durch die Hinzunahme von Pembrolizumab, welches die T-Zell-Reaktion einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor verstärkt, wird das Wirksamkeitsspektrum von Lenvatinib sinnvoll ergänzt. Aufgrund dieser komplementären Wirkmechanismen werden gleichzeitig das anti-inflammatorische Milieu der Tumormikroumgebung, die Nährstoffversorgung des Tumors durch eine Hemmung der Angiogenese und das Wachstum des Tumors durch eine Hemmung der Zellproliferation therapeutisch adressiert. Dieser multifaktorielle Ansatz erschwert zusätzlich eine Resistenzbildung des Tumors. Die Wirksamkeit dieses synergistischen Ansatzes wurde bereits in klinischen Studien bei der Behandlung unterschiedlicher Tumorentitäten gezeigt.

Die Behandlungsergebnisse der Zulassungsstudie von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab belegen den klinischen Nutzen dieser Therapie. Im Rahmen der Studie 307 konnten in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen RCC mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zur Monotherapie mit dem TKI Sunitinib durchweg bessere Ergebnisse in Bezug auf Überleben und Ansprechen erzielt werden. Unter der Therapie mit Lenvatinib und Pembrolizumab konnte ein medianes PFS von 23,9 Monaten erreicht werden, welches signifikant länger im Vergleich zu Sunitinib (9,2 Monate) und zudem über alle Risikogruppen hinweg verbessert war. Insgesamt sprachen die Patienten deutlich besser auf die Kombinationstherapie an, bei der eine objektive Ansprechrate (objective response rate, ORR) von 71,0 %, eine Komplettremissionsrate bzw. ein vollständiges Tumoransprechen (complete response, CR) von 16,1 % sowie eine mediane Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR) von 25,8 Monaten beobachtet wurde. Unter Sunitinib hingegen wurde eine ORR von 36,1 %, eine CR von 4,2 % und eine mediane DOR von 14,6 Monaten erzielt. Mit der Kombinationstherapie Lenvatinib und Pembrolizumab konnte gegenüber Sunitinib zudem ein statistisch signifikanter Vorteil für das OS erreicht werden (HR 0,66; 95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,49; 0,88]). Das Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie von Lenvatinib und Pembrolizumab entspricht dem Profil der Einzelsubstanzen und kann als insgesamt vorhersehbar und beherrschbar eingestuft werden.

Zusammenfassend werden mit der Kombination des TKI Lenvatinib und des ICI Pembrolizumab die Therapieziele Langzeitremission, Symptomkontrolle und eine Verlängerung der Überlebenszeit für Patienten im AWG erreicht. Durch die hohe Komplettremissionsrate, die in diesem Maß bislang unter den derzeit im AWG verfügbaren Therapien nicht beobachtet werden konnte, kann die Prognose der Patienten deutlich verbessert werden. Patienten mit fortgeschrittenem RCC aller Risikogruppen steht somit eine neue, verträgliche und sehr wirksame Behandlungsoption in der Erstlinientherapie zur Verfügung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Trotz der durch die Einführung von verschiedenen zielgerichtet wirksamen Substanzen mit unterschiedlichen molekularen Angriffspunkten in den letzten Jahren erfolgten Erweiterung des Therapiespektrums stellt Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab einen wesentlichen Fortschritt dar und kommt dem weiterhin hohen therapeutischen Bedarf nach effektiveren Therapien mit beherrschbarem Verträglichkeitsprofil in diesem Patientenkollektiv entgegen.

Diese Kombinationstherapie hat aufgrund des herausragenden therapeutischen Nutzens bereits Einzug in die europäischen Leitlinien der European Association of Urology (EAU) und European Society for Medical Oncology (ESMO) sowie der amerikanischen Leitlinie des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) gehalten. In beiden Leitlinien wird die Kombinationstherapie als Standardtherapie zur Behandlung von Patienten aller Risikogruppen empfohlen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC	3.393 – 3.436
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RCC: Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC	Erwachsene mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem RCC	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	3.393 – 3.436
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RCC: Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC	Lenvatinib: 34.383,07
		Pembrolizumab als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib: <u>Behandlung alle drei Wochen:</u> 98.747,73 <u>Behandlung alle sechs Wochen:</u> 103.850,37
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. RCC: Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC	Kombinations- therapie Pembrolizumab + Axitinib	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem RCC	Pembrolizumab: <u>Behandlung alle drei Wochen:</u> 98.747,73 <u>Behandlung alle sechs Wochen:</u> 103.850,37 Axitinib: 46.883,62
		Kombinations- therapie Nivolumab + Ipilimumab	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem RCC mit interme- diärem (IMDC- Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)	Nivolumab: <u>1. Jahr:</u> 75.092,56 bzw. 68.227,12 <u>Folgejahre:</u> 81.350,14 bzw. 80.472,12 Ipilimumab: <u>1. Jahr:</u> 29.359,88 <u>Folgejahre:</u> -
		Kombinations- therapie Avelumab + Axitinib	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem RCC mit ungüns- tigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)	Avelumab: 84.191,12 Axitinib: 46.883,62
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; RCC: Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Lenvatinib wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation von Kispplx[®] (Lenvatinib) mit Stand November 2021 übernommen.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Die Behandlung sollte von einem qualifizierten Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Tumorbehandlung besitzt.

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosis von Lenvatinib beträgt 20 mg (zwei 10 mg Kapseln) oral einmal täglich in Kombination mit Pembrolizumab entweder 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen, verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten. Die Tagesdosis von Lenvatinib ist dem Bedarf entsprechend gemäß dem Dosis- / Toxizitäts-Managementplan anzupassen. Die Behandlung mit Lenvatinib ist fortzusetzen, bis eine Krankheitsprogression oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Die Behandlung mit Pembrolizumab ist fortzusetzen, bis eine Krankheitsprogression oder eine inakzeptable Toxizität auftritt oder die für Pembrolizumab festgelegte maximale Behandlungsdauer erreicht ist.

Für vollständige Informationen zur Dosierung von Pembrolizumab siehe Fachinformation zu Pembrolizumab.

Art der Anwendung

Lenvatinib ist zum Einnehmen. Die Kapseln sollen jeden Tag etwa zur gleichen Tageszeit, mit einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten, eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Kapseln können unzerkaut mit Wasser geschluckt werden. Pflegepersonen dürfen die Kapseln nicht öffnen, um den wiederholten Kontakt mit dem Kapselinhalt zu vermeiden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Alternativ können die Lenvatinibkapseln, ohne sie zu brechen oder zu zerkleinern, in ein kleines Glas mit einem Esslöffel Wasser oder Apfelsaft gegeben werden, um eine Suspension herzustellen. Die Kapseln müssen mindestens 10 Minuten in der Flüssigkeit belassen und mindestens 3 Minuten gerührt werden, damit sich die Kapselhüllen auflösen. Die Suspension muss dann getrunken werden. Anschließend muss die gleiche Menge Wasser oder Apfelsaft (ein Esslöffel) in das Glas gegeben und das Glas einige Male damit geschwenkt werden. Die zusätzliche Flüssigkeit ist ebenfalls zu trinken.

Dosisanpassung und Absetzen der Lenvatinib-Therapie

Die Behandlung von Nebenwirkungen kann eine Therapieunterbrechung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Lenvatinib-Therapie erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Leichte bis mittelschwere Nebenwirkungen (z.B. Grad 1 oder 2) erfordern im Allgemeinen keine Unterbrechung der Lenvatinib-Therapie, es sei denn, sie sind für den Patienten trotz eines optimalen Behandlungsmanagements nicht tolerierbar. Schwere (z.B. Grad 3) oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen erfordern eine Unterbrechung der Lenvatinib-Therapie bis zur Besserung der Nebenwirkung auf Grad 0 bis 1 oder bis zur Rückkehr zum Ausgangszustand.

Bevor die Lenvatinib-Therapie unterbrochen oder Dosisreduktionen vorgenommen werden, ist ein optimales medizinisches Management (d.h. Behandlung oder Therapie) von Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe einzuleiten; gastrointestinale Toxizitäten sind aktiv zu behandeln, um das Risiko für das Auftreten von Nierenfunktionsstörungen oder Nierenversagen zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Bei Toxizitäten, bei denen man davon ausgeht, dass sie in Zusammenhang mit Lenvatinib stehen, muss nach Abklingen / Besserung einer Nebenwirkung auf Grad 0 bis 1 oder bis zur Rückkehr zum Ausgangszustand die Behandlung mit einer reduzierten Lenvatinib-Dosis gemäß den Empfehlungen in der Fachinformation fortgesetzt werden.

Bei Anwendung in Kombination mit Pembrolizumab muss die Einnahme eines oder beider Arzneimittel gegebenenfalls unterbrochen werden. Gegebenenfalls ist die Behandlung mit Lenvatinib zu unterbrechen, die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung abzusetzen. Die Unterbrechung oder das Absetzen der Pembrolizumab-Behandlung müssen gemäß den Anweisungen in der Fachinformation zu Pembrolizumab erfolgen. Für Pembrolizumab werden keine Dosisreduktionen empfohlen.

Bei Auftreten von lebensbedrohlichen Reaktionen (z.B. Grad 4) müssen alle Behandlungen abgesetzt werden, außer bei Laborwertabweichungen, die als nicht lebensbedrohlich eingestuft werden. In diesem Fall sollten die Reaktionen wie eine schwere Nebenwirkung (z.B. Grad 3) eingestuft und behandelt werden.

Die Schweregrade basieren auf den CTCAE des National Cancer Institute (NCI).

Weitere Ausführungen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Lenvatinib befinden sich im Abschnitt 3.4.1 des Modul 3. Darüber hinaus sind weitere

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ausführliche Informationen bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Lenvatinib unbedingt zu beachten. Die für dieses Nutzendossier relevante Fachinformation hat den Stand November 2021. Für die in der Fachinformation zu Kispplx[®] in den Abschnitten 4.2 und 4.8 vorgenommenen Verweise ist bitte die vollständige, aktuelle und verbindliche Fachinformation zu Lenvima[®] (Lenvatinib in der Therapie des radiojod-refraktären, differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, des hepatozellulären Karzinoms bzw. des Endometriumkarzinoms) unbedingt entsprechend zu beachten. Die für dieses Nutzendossier relevante Fachinformation von Lenvima[®] hat den Stand November 2021.