

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lenvatinib (Kisplyx[®])

Eisai GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 29.09.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Eigene Tabellen	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	15
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	17
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
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 für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	28
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29

Eigene Tabellen

	Seite
Tabelle 1-A: Multiple TKI und ihre Ziel-Rezeptor-Tyrosinkinasen.....	12
Tabelle 1-B: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus vs. Everolimus auf Endpunktebene	21
Tabelle 1-C: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus vs. Everolimus	22
Tabelle 1-D: Nebenwirkungen, die eine Anpassung der Lenvatinib-Dosis erfordern	32
Tabelle 1-E: Dosisanpassungen der empfohlenen Lenvatinib-Tagesdosis	33
Tabelle 1-F: Empfohlene Hypertonie-Behandlung	35

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
ATP	Adenosintriphosphat
AM-Nutzen V	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BD	Blutdruckwert
c-KIT	Tyrosinkinase KIT
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse)
CYP-3A4	Cytochrom P450 3A4
d.h.	das heißt
DFG	Asparaginsäure, Phenylalanin, Glycin
DTC	Differentiated Thyroid Carcinoma (Differenziertes Schilddrüsenkarzinom)
EMA	European Medicines Agency (Europäischen Arzneimittel-Agentur)
FGF	Fibroblast Growth Factor
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
FKBP-12	FK506-Binding Protein
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HIF	Hypoxia-Inducible Factor
HR	Hazard Ratio
IIR	Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung)
KI	Konfidenzintervall
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin (früher: Mammalian Target of Rapamycin)
NE	not estimable (nicht berechenbar)
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrate)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PD	Programmed Death
PDGFR	Platelet-Derived Growth Factor Receptor
PFS	Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PI3K	Phosphatidyl Inositol-3-Kinase
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RD	Risikodifferenz
RET	Rearranged During Transfection
RPLS	Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom
RR	Relatives Risiko
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse
UICC	Union internationale contre le cancer
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
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.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Eisai GmbH
Anschrift:	Lyoner Straße 36 60528 Frankfurt/Main

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Daniela Stern
Position:	Health Economist
Adresse:	Eisai GmbH Lyoner Straße 36 60528 Frankfurt/Main
Telefon:	Telefonnummer: 069-66 585 89
Fax:	069-66 585 25
E-Mail:	daniela_stern@eisai.net

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Eisai Europe Limited
Anschrift:	Eisai Europe Limited European Knowledge Centre Mosquito Way Hatfield AL10 9SN Hertfordshire United Kingdom

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 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Lenvatinib
Handelsname:	Kispalyx [®]
ATC-Code:	L01XE29

ATC: Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem (Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose Classification).

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Fehlregulierte Tyrosinkinasen sind maßgeblich an der Bildung maligner Tumoren und der Tumorprogression beteiligt. Die Hemmung der Rezeptor-Tyrosinkinase durch Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) wie Lenvatinib stellt eine wichtige therapeutische Möglichkeit zur Behandlung von Tumorerkrankungen dar.

TKI hemmen die Tyrosinkinase-Aktivität durch Bindung an die intrazelluläre Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungsstelle der Rezeptor-Tyrosinkinase und unterbrechen so die intrazelluläre Signalübertragung. Die anti-tumorale Wirkung von TKI zeigt sich insbesondere durch zwei Funktionen: die anti-angiogene und die anti-proliferative Funktion der TKI. Diese beiden anti-tumoralen Funktionen werden im Folgenden für den TKI Lenvatinib beschrieben.

Anti-angiogene Funktion von Lenvatinib

Aufgrund des hohen Vaskularisierungs-Grades von Nierenzellkarzinomen (Renal Cell Carcinoma, RCC) spielt die anti-angiogene Behandlung dieser Tumoren eine besonders große Rolle. Lenvatinib ist ein Wirkstoff der verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinase hemmt. In die Tumor-Angiogenese greift Lenvatinib vor allem durch die Hemmung der Rezeptor-Tyrosinkinase VEGFR und Fibroblasten-Wachstumsfaktoren (Fibroblast Growth Factor Receptor, FGFR), aber auch durch die Hemmung der Rezeptor-Tyrosinkinase Platelet-Derived Growth Factor Receptor (PDGFR) und Tyrosinkinase KIT (c-KIT) ein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass Lenvatinib durch die gleichzeitige, effektive Hemmung der genannten angiogenen Signalwege die Tumorangiogenese und somit die Tumorprogression des Nierenzellkarzinom wirksam und für einen längeren Zeitraum inhibiert.

Anti-proliferative Funktion von Lenvatinib

Die anti-proliferative Funktion von Lenvatinib entsteht durch zwei Mechanismen. Zum einen kontrolliert Lenvatinib über die Hemmung der Rezeptor-Tyrosinkinase Rearranged During Transfection (RET), c-KIT und PDGFR die aberrante Tumorzell-Proliferation. Zum anderen beeinflusst Lenvatinib durch die Hemmung von FGFR1 bis 4 und PDGFR α/β die Mikroumgebung des Tumors.

Die multiple Hemmung aberrant aktivierter Rezeptor-Tyrosinkinase durch Lenvatinib ist in der Lage, die Tumorprogression bei Patienten mit Nierenzellkarzinomen für einen längeren Zeitraum zu hemmen.

Unterschied im Wirkmechanismus zu anderen bereits in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln zur Behandlung des RCC***Unspezifische Immuntherapie***

Die Zytokine Interleukin-2 und Interferon- α aktivieren das Immunsystem. Interleukin-2 spielt eine Rolle in der Immuntoleranz und der Immunaktivierung durch Aktivierung von CD4+ regulatorischen T-Zellen und zytotoxischen Effektor Lymphozyten. Bei den Interferonen handelt es sich um pleiotrope Zytokine, die zusätzlich zu ihrer antiviralen Wirkung immunregulatorische und antiproliferative Eigenschaften aufweisen. Die unspezifische Aktivierung des Immunsystems durch Interleukin-2 oder Interferon- α kann zu einer antiproliferativen Wirkung gegenüber Tumoren führen. Die Wirkungsmechanismen sind noch nicht vollständig aufgeklärt.

Die Wirkmechanismen von Lenvatinib und den Zytokinen unterscheiden sich jedoch grundlegend, da Lenvatinib spezifisch Rezeptor-Tyrosinkinase-abhängige Signalwege inhibiert, die Tumor-Angiogenese und Zellproliferation regulieren, während die Zytokine über eine unspezifische Aktivierung des Immunsystems eine Inhibition der Zellproliferation bewirken können.

Immunonkologie (Krebsimmuntherapie)

Der monoklonale Antikörper Nivolumab ist ein immunstimulierender Wirkstoff, der an den Programmed Death (PD)-1-Rezeptor auf T-Zellen bindet und dadurch die Interaktion mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 auf Krebszellen hemmt. Das stimulierte Immunsystem kann dadurch antitumoral wirksam werden.

Der Wirkmechanismus von Lenvatinib als multipler TKI unterscheidet sich somit grundlegend von der immunstimulierenden Wirkung von Nivolumab.

Zielgerichtete Therapie

mTOR-Inhibitoren

Everolimus und Temsirolimus sind selektive Inhibitoren der Serin-Threoninkinase mechanistic Target of Rapamycin (mTOR). mTOR agiert am Ende des Phosphatidyl Inositol-3-Kinase (PI3K)-Akt-Signalweges und ist ein Regulator der Proteinbiosynthese. Everolimus bzw. Temsirolimus bilden mit dem intrazellulären Protein FK506-Binding Protein (FKBP-12) einen Komplex, der die Aktivität des mTOR-Komplex-1 (mTORC1) inhibiert. Die Hemmung des mTORC1-Signalweges interferiert mit der Translation und Synthese von Proteinen, die an der Regulation des Zellzyklus, der Angiogenese und der Glykolyse beteiligt sind. Dies führt zu einer Inhibition des Wachstums und der Proliferation von Tumorzellen, Endothelzellen, Fibroblasten und blutgefäßassoziierten glatten Muskelzellen. Außerdem inhibieren Everolimus und Temsirolimus die Expression der HIF (Hypoxia-Inducible Factor) Transkriptionsfaktoren, was zu einer reduzierten Expression von Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) führt.

Während Lenvatinib den PI3K-Akt-mTOR-Signalweg und den Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)-Signalweg inhibiert, inhibieren Everolimus und Temsirolimus nur den PI3K-Akt-mTOR-Signalweg. Zudem findet die Inhibition durch Lenvatinib zu Beginn der Signalübertragung auf die beiden Signalwege statt, während Everolimus und Temsirolimus die Signalübertragung am Ende des PI3K-Akt-Signalwegs inhibieren.

Da Lenvatinib und Everolimus die Signaltransduktion des PI3K-Akt-mTOR-Signalweges an unterschiedlichen Stellen unterbrechen, eignet sich eine Kombinationstherapie beider Wirkstoffe, um die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Resistenzmechanismen zu minimieren und die Wirksamkeit zu erhöhen.

VEGF-Inhibitor

Der VEGF-Inhibitor Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der spezifisch an VEGF bindet und dadurch die VEGF / VEGFR-Interaktion hemmt. Die Wirkmechanismen von Bevacizumab und Lenvatinib auf den VEGF / VEGFR-Signalweg unterscheiden sich darin, dass Bevacizumab die Ligand-Rezeptor-Bindung hemmt, während Lenvatinib die Signalweiterleitung durch den Ligand-gebundenen Rezeptor inhibiert. Lenvatinib hemmt im Vergleich zu Bevacizumab zusätzlich zum VEGF / VEGFR-Signalweg auch den FGF / FGFR-Signalweg sowie die Rezeptortyrosinkinasen PDGFR und c-KIT und wirkt dadurch der Entwicklung einer Resistenz gegen VEGF / VEGFR-Inhibitoren entgegen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Multiple TKI

Tabelle 1-A: Multiple TKI und ihre Ziel-Rezeptor-Tyrosinkinasen

	Lenvatinib	Pazopanib	Sunitinib	Sorafenib	Axitinib
VEGFR1	x	x	x		x
VEGFR2	x	x	x	x	x
VEGFR3	x	x	x	x	x
FGFR1	x				
FGFR2	x	x			
FGFR3	x				
FGFR4	x				
PDGFR α	x	x	x		
PDGFR β	x	x	x	x	x
c-KIT	x	x	x	x	x
RET	x		x		
FLT3R			x	x	
CSF1R			x		
c-RAF				x	
BRAF				x	
V600E				x	

Grundsätzlich können multiple TKI, wie Lenvatinib, Pazopanib, Sunitinib, Sorafenib und Axitinib verschiedene Signalwege gleichzeitig hemmen, indem sie auf mehrere Rezeptoren wirken (Tabelle 1-A). Die multiple Hemmung wichtiger Rezeptor-Tyrosinkinasen bietet zusätzlich die Option, mögliche Kompensationsstrategien der Tumorzellen ebenfalls zu blockieren.

Lenvatinib ist ein multipler TKI der zusätzlich zu VEGFR-Subtypen auch FGFR 1 bis 4 hemmt (Tabelle 1-A). Auf diese Weise kann die häufig beobachtete Entwicklung einer Resistenz gegen VEGF/VEGFR-Inhibitoren umgangen werden. Außerdem gehört Lenvatinib zu einer Klasse von TKI mit einem neuen Bindungsmechanismus. Alle bisher zugelassenen VEGFR2 TKI binden an die ATP-Bindungsstelle von VEGFR2. Hierbei können die Inhibitoren entweder die aktive Form von VEGFR2, die sogenannte DFG-in Konformation (benannt nach der Orientierung der konservierten Aminosäure-Triade Asparaginsäure (D), Phenylalanin (F) und Glycin (G) am N-Terminus der Aktivierungsschleife), oder die inaktive Form von VEGFR2, die sogenannte DFG-out Konformation binden. Typ-I Inhibitoren, wie z.B. Sunitinib, binden die DFG-in Konformation und zeigen dadurch eine schnelle Assoziations- und Dissoziationskinetik, d.h. eine kurze Bindungsdauer bei meist geringer Selektivität. Typ-II Inhibitoren, wie z.B. Sorafenib, binden die inaktive Form von VEGFR2, die sogenannte DFG-out Konformation, und zusätzlich die benachbarte nichtkonservierte allosterische Region. Diese Art der Bindung bedingt eine langsame Assoziations- und Dissoziationskinetik, d.h. eine lange Bindungsdauer, bei meist hoher Selektivität.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Lenvatinib hingegen zeigt einen neuartigen Bindungsmechanismus, indem es die DFG-in Konformation und zusätzlich die benachbarte nichtkonservierte allosterische Region bindet. Dies resultiert in einer schnellen Assoziationskinetik und einer verlängerten Bindungsdauer und damit in einer mehr als zehnfach besseren Wirksamkeit gegen VEGFR2 im Vergleich zu Sunitinib und Sorafenib. Zudem bedingt die zusätzliche Bindung an die benachbarte Region eine mit Sorafenib vergleichbare Selektivität.

Zusammenfassend unterscheidet sich der Wirkmechanismus von Lenvatinib grundlegend sowohl vom Wirkmechanismus der Zytokine als auch vom Wirkmechanismus von Nivolumab. Von den anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen zielgerichteten Therapeutika hebt sich Lenvatinib durch die Blockade möglicher Kompensationsstrategien der Tumorzellen, und damit der Resistenzentwicklung gegen die alleinige VEGF/VEGFR Inhibition, sowie durch seine effektive Hemmung der Rezeptor-Tyrosinkinasen durch ein neuartiges Bindungsprinzip entscheidend ab.

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 1-5 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 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
„Kispilyx ist indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung“	25.08.2016	A
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 1-6 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)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	

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 1-7 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 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	Everolimus
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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-Nutzen V) wurde in Anspruch genommen und fand am 12.05.2016 mit der Vorgangsnummer 2016-B-035 in der Geschäftsstelle des G-BA statt.

Der G-BA leitete aus seiner durchgeführten Evidenzrecherche nach Leitlinien und systematischen Übersichtsarbeiten für die als zweckmäßige Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation infrage kommenden antineoplastischen Wirkstoffe eine eindeutige Empfehlung für Everolimus nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie ab und bestimmte folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für das seinerzeit angegebene Anwendungsgebiet „Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom nach einer gegen VEGF (engl. vascular endothelial growth factor) gerichteten Therapie“: „Nach (mindestens) einer anti-VEGF-Vortherapie: Everolimus; nach Vortherapie mit Sunitinib: Axitinib oder Everolimus“. Der G-BA wies außerdem darauf hin, dass sich derzeit keine eindeutige Relevanz für Prognose und Therapie des Nierenzellkarzinoms aus der Tumorhistologie ableiten lässt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine Differenzierung der Patientenpopulation nach den histologischen Subtypen des klarzelligen und nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinoms wird daher nicht vorgenommen.

Infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse änderte der G-BA mit Schreiben vom 18.07.2016 die ZVT für das angegebene Anwendungsgebiet und legte ausschließlich Everolimus nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie als ZVT fest. Nicht-medikamentöse therapeutische Optionen, wie Resektion oder Strahlentherapie, sind als ZVT nicht angezeigt, da für die Zielpopulation im angegebenen Anwendungsgebiet kein kurativer Ansatz mehr infrage kommt.

Am 21.07.2016 wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) eine Positive Opinion des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) für das folgende Anwendungsgebiet ausgesprochen: „Kispplx ist indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung“.

Aus dieser Änderung des Anwendungsgebiets auf Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie ergeben sich keine Änderungen der in Frage kommenden ZVT.

Die zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms zugelassenen Zweitlinientherapeutika unterscheiden in ihrem Anwendungsgebiet nicht zwischen inoperabel lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, sondern sind gemäß ihrer jeweiligen Fachinformation zur Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms indiziert. Dies trifft auch auf Everolimus zu.

Im vorliegenden Dossier wird der Nachweis des Zusatznutzens daher gegenüber Everolimus geführt und die vom G-BA bestimmte ZVT „Everolimus“ vollständig umgesetzt.

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)

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung werden die Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten und Open-Label durchgeführten Phase 2 Studie, der Studie 205, zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit herangezogen. Daten zur Lebensqualität wurden in dieser Studie nicht erhoben. Das Verzerrungspotenzial der Studie 205 ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Gesamtüberleben (OS)

Aus der Studie 205 liegen Ergebnisse zu drei Datenschnitten (13.06.2014, 10.12.2014, 31.07.2015) für den Endpunkt OS vor. Insbesondere in den reifen Datenschnitten 2 und 3 zeigte sich ein robuster Vorteil bezüglich des medianen Überlebens von zehn Monaten in Vergleich von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus (Datenschnitt 10.12.2014: 25,5 Monate; 95 %-Konfidenzintervall (KI) [16,4; NE]; Datenschnitt 31.07.2015: 25,5 Monate; 95 %-KI [16,4; 32,1]) gegenüber Everolimus als Monotherapie (Datenschnitt 10.12.2014: 15,4 Monate; 95 %-KI [11,8; 19,6]; Datenschnitt 31.07.2015: 15,4 Monate [11,8; 20,6]). Die Hazard Ratios (HR) für die beiden Datenschnitte liegen bei 0,51 (Datenschnitt 10.12.2014: HR 0,51; 95 %-KI [0,30; 0,88]) und 0,59 (Datenschnitt 31.07.2015: HR 0,59; 95 %-KI [0,36; 0,97]). Die Ergebnisse des ersten, sehr frühen Datenschnitts (13.06.2014) wurden bestimmt durch das Erreichen der notwendigen Anzahl an Ereignissen für PFS, den primären Endpunkt der Studie 205 (HR 0,55; 95 %-KI [0,30; 1,01]). Insgesamt belegen die Ergebnisse, insbesondere bezüglich der späteren und damit reiferen Datenschnitte, einen robusten, statistisch signifikanten sowie klinisch relevanten Vorteil im Gesamtüberleben von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

In der Hauptanalyse des Endpunkts PFS auf Basis der unabhängigen radiologischen Bewertung (Independent Imaging Review, IIR) der Studie 205 ergab sich ein absoluter Vorteil von 7,2 Monaten im medianen PFS zu Gunsten von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(12,8 Monate; 95 %-KI [7,4; 17,5]) gegenüber Everolimus in Monotherapie (5,6 Monate; 95 %-KI [3,6; 9,3]).

Basierend auf dem Cox-Modell zeigte Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für eine Progression (HR 0,45; 95 %-KI [0,26; 0,79]). Die Ergebnisse der durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PFS und die ergänzenden Analysen zur Objektiven Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) untermauern die Robustheit der Ergebnisse des Endpunkts PFS. Insgesamt belegen die Ergebnisse zu PFS, dem primären Studienendpunkt, einen deutlichen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich der Verzögerung des Voranschreitens der Erkrankung von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie.

Die Ergebnisse der Analysen für den ergänzenden Endpunkt ORR zeigen sowohl in der IIR-Auswertung als auch in der Tumorbewertung durch den Prüfarzt einen statistisch signifikanten und in der klinischen Anwendung relevanten Vorteil zu Gunsten von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie. Die Ergebnisse stützen somit die Ergebnisse des Endpunkts PFS.

Zusammenfassend liegen für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie sowohl über alle Datenschnitte konsistente, eindeutige, statistisch signifikante Vorteile im Gesamtüberleben, als auch konsistente, eindeutige, statistisch signifikante Vorteile im PFS vor. Aufgrund ihres Ausmaßes werden die Vorteile hinsichtlich des PFS eigenständig und vom nachgewiesenen Zusatznutzen für OS separat betrachtet und als eigene patientenrelevante Kategorie bei der Ableitung der Zusatznutzen berücksichtigt.

Verträglichkeit

Da die Gesamtbeobachtungszeiten im Kombinationsarm Lenvatinib in Kombination mit Everolimus deutlich länger sind als in der Kontrollgruppe, sind die Inzidenzraten und die darauf basierenden Effektmaße Relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz RD) zu Ungunsten des Kombinationsarmes verzerrt, so dass nur sehr eingeschränkt Aussagen zu einem größeren oder vergleichbaren bzw. geringeren Schaden gemacht werden können. Somit basiert die Bewertung der Verträglichkeit von Lenvatinib in diesem Dossier allein auf den Analysen der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Die Analysen der Inzidenzraten wurden als supportive Analysen ebenfalls berichtet.

In den Time-to-Event-Analysen ergaben sich für unerwünschte Ereignisse (UE) Kategorien UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad 3 oder 4 (sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging), schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE), UE, die zum Therapieabbruch führten und UE mit CTCAE Grad ≥ 3 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Für die UE Kategorien UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (HR 1,71; 95 %-KI [1,02; 2,86]) zeigte sich für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie ein statistisch signifikanter Nachteil.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In den ergänzenden Analysen, um das Verträglichkeitsprofil umfassender darzustellen, ergaben sich für Anämie mit CTCAE Grad 3 oder 4 und arterielle Hypertonie mit CTCAE Grad 3 oder 4 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Für die UE Fatigue und Hyperglykämie, jeweils mit CTCAE Grad 3 oder 4, war das HR aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse nicht berechenbar. Für Diarrhö mit Grad 3 oder 4 (HR 9,22; 95 %-KI [1,18; 72,19]) zeigte sich für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie ein statistisch signifikanter Nachteil. Alle betrachteten Einzel-UE sind im Rahmen der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms vorhersehbar und beherrschbar. Die medizinischen Maßnahmen, die beim Auftreten der jeweiligen Einzel-UE angezeigt sind, werden in der Fachinformation ausführlich beschrieben. Es ergibt sich somit kein von der kategorialen Analyse der UE mit CTCAE - wie oben beschrieben - wesentlich abweichendes Bild, sodass die Betrachtung der ergänzenden Analysen im Weiteren nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

Supportiv wurden die Analysen zum RR, OR und RD für die UE dargestellt. Für die UE Kategorien SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, ergaben sich zwischen den Behandlungsgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede der Inzidenzraten. Bei der Betrachtung der Inzidenzeffektmaße zeigt sich ein signifikanter Nachteil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie hinsichtlich der Endpunkte UE mit CTCAE Grad 3 oder 4, UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging), CTCAE Grad ≥ 3 , Diarrhö mit CTCAE Grad 3 oder 4 und Fatigue mit CTCAE Grad 3 oder 4, sowie ein signifikanter Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie hinsichtlich des Endpunkts Hyperglykämie mit CTCAE Grad 3 oder 4. Es ergibt sich somit trotz der Verzerrung zu Ungunsten von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus kein von den Time-to Event Analysen der Verträglichkeitsendpunkte wesentlich abweichendes Bild.

Subgruppenanalysen

Bei den explorativen Subgruppenanalysen ist zu berücksichtigen, dass eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von falsch positiven Ergebnissen aufgrund der Vielzahl der Analysen und des nicht für multiples Testen adjustierten Signifikanzniveaus zu erwarten ist.

Die Subgruppenanalysen der Studie 205 zeigten insgesamt konsistente Ergebnisse zu den Hauptanalysen.

Für die Endpunkte OS und PFS zeigte sich ein konsistentes Bild über alle Subgruppen hinweg, und somit einen Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber der ZVT Everolimus. Die gefundenen Interaktionen sind ausschließlich quantitativ mit gleichgerichteten Effekten, so dass ein zufälliges Signal nicht ausgeschlossen werden kann. Zur Ableitung des Zusatznutzens hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte OS und PFS werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

Für den Endpunkt Verträglichkeit finden sich ebenfalls vereinzelt Hinweise oder Belege für Interaktion zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen. Die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gefundenen Interaktionen sind nahezu ausschließlich quantitativ mit gleichgerichteten Effekten oder für alle Subgruppen nicht signifikant, so dass ein zufälliges Signal nicht ausgeschlossen werden kann. Zur Ableitung des Zusatznutzens hinsichtlich der Verträglichkeit werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

Zusammenfassend konnte eine Effektmodifikation in der Studie 205 aufgrund der oben angeführten Einschränkungen und darüber hinaus der kleinen Stichprobenumfänge in den Subgruppen nicht zweifelsfrei identifiziert werden. Weder hinsichtlich Wirksamkeitseindpunkten noch hinsichtlich der Verträglichkeitseindpunkte konnte eine hinreichend relevante Effektmodifikation identifiziert werden. Daher basiert die Ableitung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zur ZVT Everolimus für alle berücksichtigten Endpunkte auf den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

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	
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	ja, Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-B: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus vs. Everolimus auf Endpunktebene

	Effektschätzer [95 %-KI] / mediane Zeit bis zum Ereignis Lenvatinib + Everolimus vs. ZVT / Ergebnissicherheit	Ableitung des Ausmaßes
Mortalität		
OS (Datenschnitt: 13.06.2014)	HR=0,55 [0,30; 1,01] 25,5 vs. 17,5 Monate	Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
OS (Datenschnitt: 10.12.2014)	HR=0,51 [0,30; 0,88] 25,5 vs. 15,4 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	
OS (Datenschnitt: 31.07.2015)	HR=0,59 [0,36; 0,97] 25,5 vs. 15,4 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	
Morbidität		
PFS (IIR)	HR=0,45 [0,26; 0,79] 12,8 vs. 5,6 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
Lebensqualität		
Es liegen keine Daten vor.		
Verträglichkeit		
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4	HR=1,71 [1,02; 2,86] 48 vs. 183 Tage Ergebnissicherheit: Hinweis	Größerer Schaden mit Ausmaß gering
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (sofern ein Grad 5 UE vorlag, wird dieses gezählt, wenn zumindest ein Grad 3 oder 4 Ereignis vorausging)	HR=1,54 [0,93; 2,55] 48 vs. 177 Tage	Kein geringerer oder größerer Schaden
SUE	HR=1,18 [0,66; 2,10] 361 vs. 232 Tage	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE, die zum Therapieabbruch führten	HR=1,64 [0,62; 4,37] NE vs. NE Tage	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE mit CTCAE Grad \geq 3	HR=1,59 [0,96; 2,62] 48 vs. 177 Tage	Kein geringerer oder größerer Schaden
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR: Hazard Ratio; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); KI: Konfidenzintervall; N: number (Anzahl); NE: not estimable (nicht berechenbar); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Tabelle 1-C: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus vs. Everolimus

Zusatznutzen	Größerer Schaden
erheblich <ul style="list-style-type: none"> • OS (Hinweis) • PFS (Hinweis) 	erheblich —
beträchtlich —	beträchtlich —
gering —	gering <ul style="list-style-type: none"> • UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (Anhaltspunkt)¹
bzw: beziehungsweise; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben); UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse 1: Insgesamt weisen zwei der drei dargestellten Endpunkte der UE Kategorie UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (bzw. ≥ 3) ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis auf.	

Unter Berücksichtigung der therapeutischen Bedeutung der für den Wirksamkeitsendpunkt OS gezeigten nachhaltigen, bisher nicht erreichten großen deutlichen Überlebenszeitverlängerung sowie der erheblich verlängerten Zeit bis zur Progression für diese seltene, sehr schwere und praktisch immer unheilbare Tumorerkrankung, für die ein dringender Therapiebedarf besteht, ergibt sich in der Zusammenschau mit dem insgesamt vorhersehbaren und beherrschbaren Verträglichkeitsprofil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber der ZVT Everolimus in Monotherapie ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen, basierend auf den Ergebnissen des direkten Vergleichs mit Everolimus.

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)

Das Nierenzellkarzinom entsteht im Epithel unterschiedlicher Abschnitte der Nierentubuli oder der Sammelrohre und ist mit über 90 % die häufigste Form aller malignen Nierentumoren. Üblicherweise als Einzeltumor in einer Niere lokalisiert, manifestiert sich das Nierenzellkarzinom mitunter auch multifokal und / oder bilateral. Die internationalen Leitlinien beziffern die Häufigkeit des Nierenzellkarzinom auf 2 bis 3 % (bzw. 3 bis 4 % aller Krebserkrankungen beim Erwachsenen. Trotz des Anstiegs der jährlichen Erkrankungsrate in den vergangenen Jahrzehnten in Europa und weltweit um etwa 2 %, zählt das Nierenzellkarzinom zu den seltenen Erkrankungen und ist mit der ORPHA Kennnummer 217071 als Orphan Disease im Verzeichnis der seltenen Krankheiten der Orphanet-Berichtsreihe gelistet.

Das Nierenzellkarzinom ist eine multifaktorielle Erkrankung mit heterogener Pathophysiologie. Die meisten Formen (> 90 %) entstehen ohne erkennbare Ursache.

Das Nierenzellkarzinom besitzt die höchste Mortalitätsrate aller malignen urogenitalen Tumoren, d.h. mehr als 30 % aller Patienten versterben an der Erkrankung. 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 einer generell schlechten Prognose bei Manifestation von Fernmetastasen (Stadium IV). Etwa 40 bis 50 % der Patienten mit metastasierter Erkrankung des Stadiums IV versterben innerhalb eines Jahres. Die 5-Jahresüberlebensraten werden auf 8 % bis knapp 11- % beziffert. Die deutschen Leitlinien geben für Stadium IV ein 5-Jahresüberleben von 14 % an.

Gemäß der gültigen Fachinformation ist Kisplyx® indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung.

Ein fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom beschreibt eine Erkrankung, bei der aufgrund der lokalen Ausbreitung des Tumors und / oder der Bildung von Metastasen eine kurativ-operative

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapie nicht mehr möglich und daher eine systemische Therapie indiziert ist. Demnach umfasst die Indikation fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom nach Verständnis von Eisai solche Patienten, deren Erkrankung als primär inoperables, fortgeschrittenes oder metastasiertes Nierenzellkarzinom einzuordnen ist. Sowohl Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, inoperablen Tumor (Infiltration über die Gerota-Faszia hinaus, T4) als auch Patienten mit Metastasierung (Fernmetastasen, M1) sind dem Stadium IV nach Kriterien der Union internationale contre le cancer (UICC) zuzuordnen. Vereinzelt kann es darüber hinaus Patienten geben, deren Erkrankung zwar Stadium III nach UICC zuzuordnen ist, deren Erkrankung jedoch im klinisch-therapeutischen Sinne bereits als fortgeschritten einzustufen ist. Demnach ist eine eindeutige Zuordnung der Patienten mit fortgeschrittenem RCC zu einem bestimmten Stadium nach UICC zwar nicht für jeden Einzelnen, jedoch für den ganz überwiegenden Großteil der Patienten möglich. Somit können als Näherung Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom dem Stadium IV nach UICC zugeordnet werden.

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)

Verschiedene Kombinationen zielgerichteter Substanzen waren bzw. sind aktuell Gegenstand der klinischen Entwicklung. In den bisherigen Studien konnte jedoch keine Überlegenheit der eingesetzten Kombinationen im Hinblick auf eine bessere Wirksamkeit im Vergleich zur Monotherapie gezeigt werden.

Mit den derzeit zur Verfügung stehenden zielgerichteten Wirkstoffen wird nur sehr selten eine Komplettremission erreicht. Die meisten Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom entwickeln unter zielgerichteter Therapie eine Krankheitsprogression, die häufig infolge einer Resistenz gegen VEGF / VEGFR-Inhibitoren auftritt.

Es besteht somit insbesondere nach Versagen der Erstlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ein therapeutischer Bedarf an weiteren Behandlungsoptionen, die zusätzlich die Resistenzmechanismen der Tumoren umgehen und dadurch sowohl die Überlebenszeit als auch das progressionsfreie Überleben verlängern. Lenvatinib in Kombination mit Everolimus kann diesen Bedarf decken. Als multipler TKI hemmt Lenvatinib zusätzlich zu VEGFR auch die Rezeptoren der FGFR 1 bis 4 und wirkt auf diese Weise einer Resistenz gegen VEGF/VEGFR-Inhibitoren entgegen. Die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Resistenzen wird zusätzlich durch die Kombination von Lenvatinib mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus minimiert.

Lenvatinib ist der erste Wirkstoff, der in der Zweitlinie nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie in Kombination mit Everolimus in einer randomisierten Phase II Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom, eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie des progressionsfreien

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Überlebens bei einem insgesamt vorhersehbaren und beherrschbaren Sicherheitsprofil zeigen konnte. Somit wurde relevante Evidenz für einen synergistischen Effekt der unterschiedlichen Wirkmechanismen von Lenvatinib und Everolimus geschaffen.

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	
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	1.475 – 2.916
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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			
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	Erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	erheblich	1.475 – 2.916
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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 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 für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	76.269,67	112.497.763,25 – 222.402.357,72
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
112.497.763,25 – 222.402.357,72

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	Erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	76.269,67	112.497.763,25 – 222.402.357,72
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
112.497.763,25 – 222.402.357,72

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV 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 1-15: Jahrestherapiekosten 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	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	Everolimus	Erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	53.797,64	79.351,519,00 – 156.873.918,24
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

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 Kisplyx[®] (Lenvatinib) mit Stand August 2016 übernommen.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Die Behandlung mit Kisplyx[®] 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 Tagesdosis von Lenvatinib beträgt 18 mg (eine 10 mg Kapsel und zwei 4 mg Kapseln) einmal täglich in Kombination mit 5 mg Everolimus einmal täglich. Die Tagesdosis von Lenvatinib und, falls erforderlich, von Everolimus ist dem Bedarf entsprechend gemäß der Dosis / dem Behandlungsplan anzupassen (siehe Abschnitt zur Dosisanpassung weiter unten).

Wenn ein Patient eine Dosis vergisst und diese nicht innerhalb von 12 Stunden eingenommen werden kann, sollte diese Dosis ausgelassen und die nächste Dosis dann zum üblichen Einnahmezeitpunkt eingenommen werden.

Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis eine nicht akzeptable Toxizität auftritt.

Vor jeder Behandlungsunterbrechung oder einer Dosisreduktion von Lenvatinib sollte eine optimale medizinische Behandlung von Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe erfolgen. Gastrointestinale Toxizität muss aktiv behandelt werden, um das Risiko einer Nierenfunktionsstörung oder einer Niereninsuffizienz zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation, Niereninsuffizienz und Nierenfunktionsstörung).

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. Die Kapseln

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

können unzerkaut mit Wasser geschluckt werden. Pflegepersonen dürfen die Kapseln nicht öffnen, um den wiederholten Kontakt mit dem Kapselinhalt zu vermeiden.

Alternativ können die Lenvatinib Kapseln, 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

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

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

Bei Toxizitäten, bei denen man davon ausgeht, dass sie in Zusammenhang mit Everolimus stehen, muss die Behandlung unterbrochen werden, auf jeden zweiten Tag reduziert oder beendet werden (siehe Fachinformation zu Everolimus für Hinweise zu spezifischen Nebenwirkungen).

Bei Toxizitäten, bei denen man davon ausgeht, dass sie in Zusammenhang mit Lenvatinib und Everolimus stehen, muss zuerst die Lenvatinib-Dosis reduziert werden (Tabelle 1-E), bevor die Everolimus-Dosis reduziert wird.

Bei Auftreten von lebensbedrohlichen Reaktionen (z. B. Grad 4) muss die Behandlung 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-D: Nebenwirkungen, die eine Anpassung der Lenvatinib-Dosis erfordern

Nebenwirkung	Schweregrad	Maßnahme	Dosisreduktion und Fortsetzung der Lenvatinib-Behandlung
Hypertonie	Grad 3 (trotz optimaler antihypertensiver Therapie)	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0, 1 oder 2. Siehe detaillierte Hinweise in Tabelle 3 in Abschnitt 4.4. der Fachinformation
	Grad 4	Beenden der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
Proteinurie	≥ 2 g / 24 Stunden	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf weniger als 2 g / 24 Stunden.
Nephrotisches Syndrom	-----	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
Nierenfunktionsstörungen oder Niereninsuffizienz	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0 - 1 oder zum Ausgangszustand.
	Grad 4*	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
Herzinsuffizienz	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0 - 1 oder Rückbildung zum Ausgangszustand
	Grad 4	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
PRES/RPLS	Jeder Grad	Unterbrechung der Behandlung	Bei Abklingen auf Grad 0 - 1 ist eine Fortsetzung der Behandlung mit reduzierter Dosis zu erwägen.
Hepatotoxizität	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0 - 1 oder Rückbildung zum Ausgangszustand
	Grad 4*	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
Arterielle Thromboembolien	Jeder Grad	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
Blutungen	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0 - 1
	Grad 4	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
Gastrointestinale Perforation oder Fistel	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0 - 1 oder Rückbildung zum Ausgangszustand.
	Grad 4	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
QT-Zeit-Verlängerung	>500 ms	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf < 480 ms oder Rückbildung zum Ausgangszustand

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkung	Schweregrad	Maßnahme	Dosisreduktion und Fortsetzung der Lenvatinib-Behandlung
Diarrhoe	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0 - 1 oder Rückbildung zum Ausgangszustand.
	Grad 4 (trotz medikamentöser Behandlung)	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung

g: Gramm; PRES: Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom; RPLS: Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom

* Laborwertabweichungen (Grad 4), die als nicht lebensbedrohlich eingestuft werden, können wie schwere Nebenwirkungen (z. B. Grad 3) behandelt werden.

Tabelle 1-E: Dosisanpassungen der empfohlenen Lenvatinib-Tagesdosis

Dosierungsstufe	Tagesdosis ^a	Anzahl der Kapseln
Empfohlene Tagesdosis	18 mg oral, einmal täglich	Eine 10 mg Kapsel und zwei 4 mg Kapseln
Erste Dosisreduktion	14 mg oral, einmal täglich	Eine 10 mg Kapsel und eine 4 mg Kapsel
Zweite Dosisreduktion	10 mg oral, einmal täglich	Eine 10 mg Kapsel
Dritte Dosisreduktion	8 mg oral, einmal täglich	Zwei 4 mg Kapseln

mg: Milligramm
a: Es liegen nur wenige Daten für Dosen unter 8 mg vor.

Weitere Empfehlungen

Für die meisten speziellen Patientengruppen liegen keine Daten für die Kombination vor. Die folgenden Angaben leiten sich aus den klinischen Erfahrungen mit Lenvatinib als Einzelwirkstoff bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC; siehe Fachinformation zu Lenvima[®]) ab.

Außer Patienten mit schweren Leber- und / oder Nierenfunktionsstörungen (siehe unten) sollten alle Patienten die Behandlung mit der empfohlenen Dosis von 18 mg Lenvatinib mit 5 mg Everolimus einmal täglich beginnen. Die Dosis sollte auf Basis der individuellen Verträglichkeit weiter angepasst werden.

Bei Patienten mit Hypertonie sollte der Blutdruck vor der Behandlung mit Lenvatinib gut eingestellt sein und während der Behandlung regelmäßig überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Patienten mit Leberfunktionsstörungen liegen keine Daten für die Kombination vor. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) beträgt die empfohlene Lenvatinib-Anfangsdosis 10 mg einmal täglich in Kombination mit der in der Fachinformation zu Everolimus empfohlenen Everolimus-Dosis für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung. Je nach individueller Verträglichkeit können weitere Dosisanpassungen erforderlich sein. Die Kombination sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das Risiko überwiegt (siehe auch Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung beträgt die empfohlene Anfangsdosis 10 mg Lenvatinib mit 5 mg Everolimus einmal täglich. Je nach individueller Verträglichkeit können weitere Dosisanpassungen erforderlich sein. Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz wurden nicht untersucht, sodass die Anwendung von Lenvatinib bei diesen Patienten nicht empfohlen wird (siehe auch Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Lenvatinib darf bei Kindern im Alter unter 2 Jahren nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit aus Tierstudien abzuleiten sind. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lenvatinib bei Kindern im Alter von 2 bis < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hinweis:

In den hier dargestellten Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung wird mehrfach auf den Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen der aktuell gültigen Fachinformation von Kisplyx® (Lenvatinib) mit Stand August 2016 verwiesen. Das Sicherheitsprofil von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus basiert auf Daten von 62 Patienten, was nur eine Charakterisierung von häufigen Nebenwirkungen bei Patienten mit Nierenzellkarzinom ermöglicht. Die in diesem Abschnitt 4.8 aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf den kombinierten Sicherheitsdaten von 62 Nierenzellkarzinom-Patienten (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) und 458 DTC-Patienten (siehe Fachinformation zu Lenvima®).

Hypertonie

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über eine in der Regel früh im Behandlungsverlauf auftretende Hypertonie berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Der Blutdruck sollte vor der Behandlung mit Lenvatinib gut eingestellt werden und Patienten mit bekannter Hypertonie sollten vor Beginn der Lenvatinib-Behandlung für mindestens 1 Woche eine antihypertensive Behandlung in stabiler Dosierung erhalten haben. Die frühzeitige Erkennung und wirksame Behandlung der Hypertonie sind wichtig, um Behandlungsunterbrechungen oder Dosisreduktionen von Lenvatinib möglichst zu vermeiden. Die Behandlung mit Antihypertensiva sollte begonnen werden, sobald das Vorliegen einer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hypertonie bestätigt ist. Der Blutdruck sollte nach der ersten Behandlungswoche mit Lenvatinib kontrolliert werden, anschließend in den ersten 2 Monaten alle 2 Wochen und dann sollte die Kontrolle monatlich erfolgen. Die Wahl der antihypertensiven Behandlung sollte individuell auf die klinische Situation des Patienten abgestimmt werden und sich an dem medizinischen Standard orientieren. Bei bisher normotensiven Patienten sollte eine Monotherapie mit einem Standard-Antihypertensivum begonnen werden, sobald eine Hypertonie festgestellt wird. Bei denjenigen Patienten, die bereits eine antihypertensive Medikation erhalten, kann die Dosis des angewendeten Arzneimittels erhöht werden, wenn es angemessen ist, oder es können zusätzlich ein oder mehrere Arzneimittel einer anderen Klasse von Antihypertensiva gegeben werden. Sofern erforderlich, sollte die Behandlung der Hypertonie nach den Empfehlungen in Tabelle 1-A durchgeführt werden.

Tabelle 1-F: Empfohlene Hypertonie-Behandlung

Blutdruckwerte (BD)	Empfohlene Maßnahme
Systolischer BD ≥ 140 mmHg bis < 160 mmHg oder diastolischer BD ≥ 90 mmHg bis < 100 mmHg	Weiterbehandlung mit Lenvatinib und Beginn einer antihypertensiven Therapie, sofern diese nicht bereits erfolgt ODER Weiterbehandlung mit Lenvatinib und Erhöhung der Dosis der aktuellen antihypertensiven Therapie oder Gabe einer zusätzlichen antihypertensiven Therapie.
Systolischer BD ≥ 160 mmHg oder diastolischer BD ≥ 100 mmHg trotz optimaler antihypertensiver Therapie	1. Vorübergehendes Absetzen von Lenvatinib 2. Wenn der systolische BD ≤ 150 mmHg, der diastolische BD ≤ 95 mmHg ist und der Patient mindestens 48 Stunden lang eine konstante Dosis einer antihypertensiven Therapie erhalten hat, kann die Behandlung mit Lenvatinib mit reduzierter Dosis fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).
Lebensbedrohliche Folgen (maligne Hypertonie, neurologisches Defizit oder hypertensive Krise)	Eine Notfallbehandlung ist indiziert. Lenvatinib absetzen und eine adäquate medizinische Behandlung durchführen.
BD: Blutdruckwert; mmHG: Millimeter Quecksilbersäule	

Gebärfähige Frauen

Gebärfähige Frauen müssen während der Einnahme von Lenvatinib sowie einen Monat lang nach Therapieende eine hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Es ist bisher nicht bekannt, ob Lenvatinib das Risiko für thromboembolische Ereignisse erhöht, wenn es in Kombination mit oral verabreichten Kontrazeptiva angewendet wird.

Proteinurie

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über eine in der Regel früh im Behandlungsverlauf auftretende Proteinurie berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Der Urin sollte regelmäßig auf Proteine kontrolliert werden. Wenn mit dem Urin-Teststreifen eine Proteinurie von $\geq 2+$ festgestellt wird, ist möglicherweise eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Bei Auftreten eines nephrotischen Syndroms muss Lenvatinib abgesetzt werden.

Niereninsuffizienz und Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Nierenfunktionsstörungen und Niereninsuffizienz berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Als Hauptrisikofaktor wurde eine Dehydrierung und / oder Hypovolämie aufgrund von gastrointestinaler Toxizität ermittelt. Die gastrointestinale Toxizität muss aktiv behandelt werden, um das Risiko einer Nierenfunktionsstörung oder einer Niereninsuffizienz zu reduzieren. Bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, welche auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, ist Vorsicht geboten, da die Kombinationsbehandlung möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für eine akute Niereninsuffizienz verbunden ist. Möglicherweise ist eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Bei schwerer Nierenfunktionsstörung muss die Anfangsdosis von Lenvatinib angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2. und 5.2 der Fachinformation).

Herzinsuffizienz

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über eine Herzinsuffizienz (< 1 %) und eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sollten hinsichtlich klinischer Symptome und Anzeichen für eine kardiale Dekompensation überwacht werden, da eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich sein könnte (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)/ reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS)

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über das Auftreten eines PRES, auch bekannt als RPLS, berichtet (< 1 %; siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). PRES ist eine neurologische Störung, die mit Kopfschmerzen, Krampfanfällen, Lethargie, Verwirrtheit, veränderter mentaler Funktion, Blindheit und anderen Sehstörungen oder neurologischen Störungen einhergehen kann. Es kann eine leichte bis schwere Hypertonie vorliegen. Die Diagnose eines PRES muss durch eine Magnetresonanztomographie bestätigt werden. Es sollten geeignete Maßnahmen zur Blutdruckeinstellung getroffen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Bei Patienten mit Anzeichen oder Symptomen eines PRES ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Hepatotoxizität

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde am häufigsten über einen Anstieg von Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase und Bilirubin im Blut als Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Leber berichtet. Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von Leberversagen und akute Hepatitis berichtet (< 1 %;

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Fälle von Leberversagen wurden im Allgemeinen bei Patienten mit fortgeschrittenen Lebermetastasen berichtet. Die Leberfunktionswerte sollten vor Beginn der Behandlung kontrolliert werden, anschließend sollte die Kontrolle in den ersten 2 Monaten alle 2 Wochen und danach monatlich während der Behandlung erfolgen. Bei einer Hepatotoxizität ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz muss die Anfangsdosis von Lenvatinib angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Arterielle Thromboembolien

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von arteriellen Thromboembolien (Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke und Myokardinfarkt) berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Lenvatinib wurde bei Patienten, bei denen in den vergangenen 6 Monaten eine arterielle Thromboembolie aufgetreten war, nicht untersucht. Lenvatinib sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Die Behandlungsentscheidung sollte auf Basis des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses für dem jeweiligen Patienten getroffen werden. Nach dem Auftreten einer arteriellen Thromboembolie muss Lenvatinib abgesetzt werden.

Blutungen

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von schwerwiegenden Blutungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei einigen Patienten mit Hirnmetastasen wurde über Fälle von tödlichen intrakraniellen Blutungen berichtet. Im Falle von Blutungen ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Gastrointestinale Perforation oder Fistelbildung

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von gastrointestinalen Perforationen oder Fisteln berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). In den meisten Fällen traten gastrointestinale Perforation oder Fisteln bei Patienten mit Risikofaktoren wie einer vorausgegangenen Operation oder einer Strahlentherapie auf. Bei einer gastrointestinalen Perforation oder Fistel ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

QT-Zeit-Verlängerung

Eine Verlängerung der QT- / QTc-Zeit wurde häufiger bei Patienten berichtet, die mit Lenvatinib behandelt wurden, als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei allen Patienten, unter besonderer Berücksichtigung derjenigen mit kongenitalem Long-QT-Syndrom, Myokardinsuffizienz und Bradyarrhythmien, und bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie die QT-Zeit verlängern (z. B. Antiarrhythmika der Klasse Ia und III), sollten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

regelmäßig Elektrokardiogramme durchgeführt werden. Lenvatinib sollte vorübergehend abgesetzt werden, wenn sich QT-Zeit-Verlängerungen von über 500 ms entwickeln. Nach Rückbildung der QTc-Zeit-Verlängerung auf < 480 ms oder zum Ausgangswert kann die Lenvatinib-Behandlung mit einer reduzierten Dosis fortgesetzt werden.

Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie, Hypokalzämie oder Hypomagnesiämie können das Risiko für eine QT-Zeit-Verlängerung erhöhen und daher sollten Elektrolytabweichungen bei allen Patienten vor dem Beginn der Behandlung überwacht und korrigiert werden. Ferner sollten während der Behandlung regelmäßige EKG-Kontrollen und Untersuchungen der Elektrolyte (Magnesium, Kalium und Kalzium) erwogen werden. Die Kalziumspiegel im Blut sollten mindestens einmal monatlich kontrolliert werden und bei Bedarf sollte während der Lenvatinib-Behandlung eine Kalziumsupplementierung erfolgen. Je nach Schwere der Elektrolytstörungen und bei EKG-Veränderungen oder persistierender Hypokalzämie sollte die Lenvatinib-Behandlung unterbrochen oder die Dosis gegebenenfalls angepasst werden.

Störung der Suppression des Thyroidea-stimulierenden Hormons / Schilddrüsenfehlfunktion

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Hypothyreose berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Schilddrüsenfunktion muss vor Einleitung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Lenvatinib überwacht werden. Eine Hypothyreose ist entsprechend der gängigen medizinischen Praxis zu behandeln, um den euthyreoten Zustand aufrecht zu erhalten.

Lenvatinib stört die exogene Schilddrüsen-suppression (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Spiegel des Thyroidea-stimulierenden Hormons (TSH) sollten regelmäßig kontrolliert werden und die Schilddrüsenhormontherapie sollte angepasst werden, um angemessene TSH-Spiegel entsprechend dem therapeutischen Ziel des Patienten zu erzielen.

Diarrhoe

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde häufig über Diarrhoe berichtet, die in der Regel bereits zu einem frühen Zeitpunkt während der Behandlung auftrat (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Zur Vermeidung einer Dehydrierung sollte umgehend eine medizinische Behandlung der Diarrhoe eingeleitet werden. Bei Fortbestehen einer Diarrhoe von Grad 4 trotz medizinischer Behandlung muss Lenvatinib abgesetzt werden.

Spezielle Patientengruppen

Über die Anwendung bei Patienten anderer ethnischer Abstammung als der europäischen oder asiatischen sowie bei Patienten ≥ 75 Jahre liegen bisher nur begrenzte Daten vor. Lenvatinib sollte angesichts der herabgesetzten Verträglichkeit bei Asiaten und älteren Patienten in dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Über die Anwendung von Lenvatinib unmittelbar nach einer Behandlung mit Sorafenib oder anderen Krebsmitteln liegen keine Daten vor und es kann ein potenzielles Risiko für additive Toxizitäten bestehen, wenn zwischen diesen Behandlungen kein ausreichend langer Auswaschzeitraum eingehalten wird. In klinischen Prüfungen betrug der Auswaschzeitraum mindestens 4 Wochen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Frauen

Gebärfähige Frauen sollten während der Behandlung mit Lenvatinib sowie mindestens bis zu einem Monat nach Therapieende nicht schwanger werden und eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Es ist bisher nicht bekannt, ob Lenvatinib die Wirksamkeit von hormonalen Kontrazeptiva herabsetzen kann, und deshalb sollen Frauen, die orale hormonale Kontrazeptiva anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode verwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Lenvatinib bei Schwangeren vor. Bei der Anwendung an Ratten und Kaninchen zeigte Lenvatinib eine embryotoxische und teratogene Wirkung (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Während der Schwangerschaft darf Lenvatinib nicht angewendet werden, es sei denn dies ist eindeutig erforderlich. Dabei ist der Nutzen für die Mutter gegen das Risiko für den Fetus sorgfältig abzuwägen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lenvatinib beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Bei Ratten werden Lenvatinib und seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Da ein Risiko für Neugeborene oder Säuglinge nicht ausgeschlossen werden kann, ist Lenvatinib während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Fertilität

Es sind keine humanen Daten bekannt. Jedoch wurde bei Ratten, Hunden und Affen eine Toxizität an Hoden und Eierstöcken beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lenvatinib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da es Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel hervorrufen kann. Patienten, bei denen diese Symptome auftreten, sollten beim Fahren oder Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung mit Lenvatinib. Bei dem Verdacht auf eine Überdosierung sollte die Behandlung mit Lenvatinib unterbrochen und bei Bedarf eine geeignete unterstützende Behandlung erfolgen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkung anderer Arzneimittel auf Lenvatinib

Chemotherapeutika

Die gleichzeitige Anwendung von Lenvatinib, Carboplatin und Paclitaxel hat keine signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik dieser 3 Wirkstoffe.

Auswirkung von Lenvatinib auf andere Arzneimittel

CYP3A4-Substrate

Es liegen keine Daten vor, die dafür sprechen, dass bei Lenvatinib das Risiko einer möglichen Induktion von CYP3A4 oder P-gp im Gastrointestinaltrakt ausgeschlossen werden kann. Dies könnte möglicherweise zu einer verminderten Bioverfügbarkeit von oralen CYP3A4 / P-gp-Substraten führen. Dieser Umstand ist bei der gleichzeitigen Anwendung von oralen CYP3A4 / P-gp-Substraten zu berücksichtigen, bei denen eine Wirksamkeitserhaltung sehr wichtig ist. CYP3A4-Substrate mit einem bekanntermaßen engen therapeutischen Index (wie z. B. Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Bepridil oder Mutterkornalkaloide (Ergotamin, Dihydroergotamin)) sind bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt werden, daher mit Vorsicht anzuwenden.

Orale Kontrazeptiva

Es ist bisher nicht bekannt, ob Lenvatinib die Wirksamkeit von hormonalen Kontrazeptiva herabsetzen kann, und deshalb müssen Frauen, die orale hormonale Kontrazeptiva anwenden, zusätzlich eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Weitere ausführliche Informationen sind bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Lenvatinib unbedingt zu beachten. Die für den Stand dieses Nutzendossiers (Stand: August 2016) relevante Fachinformation ist Modul 5 beigefügt. Für die in der Fachinformation zu Kispalyx® 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) unbedingt entsprechend zu beachten. Die für den Stand dieses Nutzendossiers relevante Fachinformation von Lenvima® (Stand: Mai 2015) ist ebenfalls Modul 5 beigefügt.