

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lenvatinib (Kispalyx[®])

Eisai GmbH

Modul 3A

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem
Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Eigene Tabellen	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	38
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	39
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	41
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	50
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	50
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	54
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	55
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	60
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	63
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	65
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	66
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	67
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	67
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	78
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	79
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	79
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	83
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	84
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	84

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	38
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	56
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	59
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	60
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	61

Eigene Tabellen

	Seite
Tabelle 3-A: TNM-Klassifikation des RCC nach UICC / AJCC.....	18
Tabelle 3-B: Inzidenz (Fallzahlen und standardisierte Erkrankungsraten) des Nierenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2012	25
Tabelle 3-C: Spanne der Inzidenz (Fallzahlen und standardisierte Erkrankungsraten) des Nierenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2012	25
Tabelle 3-D: Inzidenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2012 nach Altersgruppen	27
Tabelle 3-E: Spanne der Inzidenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2012 für die Altersgruppe 15 - 85+ Jahre.....	27
Tabelle 3-F: Spanne der 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2011/2012.....	28
Tabelle 3-G: 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2011 nach Altersgruppen.....	28
Tabelle 3-H: Prognose der Inzidenz des Nierenkarzinoms über die rohe Erkrankungsrate und die Bevölkerungsvorausberechnung	30
Tabelle 3-I: Prognose der 1-Jahres-Prävalenz über die 1-Jahres-Prävalenz im Jahr 2011 und die Bevölkerungsvorausberechnung	31
Tabelle 3-J: Prognose der 5-Jahres-Prävalenz über die 5-Jahres-Prävalenz im Jahr 2011 und die Bevölkerungsvorausberechnung	32
Tabelle 3-K: Anzahl Patienten mit Nierenkarzinom in Deutschland im Jahr 2016.....	34
Tabelle 3-L: Anzahl Patienten mit RCC in Deutschland im Jahr 2016	34
Tabelle 3-M: Patienten beider Geschlechter mit fortgeschrittenem RCC (UICC Stadium IV) in Deutschland im Jahr 2016	36
Tabelle 3-N: Patienten mit RCC in Stadium IV in Zweitlinienbehandlung in Deutschland im Jahr 2016.....	36
Tabelle 3-O: Patienten mit RCC in Stadium IV mit gegen VEGF gerichteter Vortherapie	37
Tabelle 3-P: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	37
Tabelle 3-Q: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-R: Nebenwirkungen, die eine Anpassung der Lenvatinib-Dosis erfordern	69
Tabelle 3-S: Dosisanpassungen der empfohlenen Lenvatinib-Tagesdosis ^a	70
Tabelle 3-T: Empfohlene Hypertonie-Behandlung.....	72
Tabelle 3-U: Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans	80

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAP	Apothekenabgabepreis
AJCC	American Joint Committee on Cancer
Akt	Kinase mit Pleckstrin-Homologie-Domäne
AM-Nutzen V	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASC	American Cancer Society
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BD	Blutdruckwert
bzw.	beziehungsweise
c-KIT	Tyrosinkinase KIT
CT	Computertomographie
CYP-3A4	Cytochrom P450 3A4
DDD	Defined Daily Dose
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DSS	Disease Specific Survival
DTC	Differentiated Thyroid Carcinoma (Differenziertes Schilddrüsenkarzinom)
EAU	European Association of Urology
engl.	englisch
EPAR	European Public Assessment Report
ERK	Extracellular-signal Regulated Kinase
EU	Europäische Union
e.V.	eingetragener Verein
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin

Abkürzung	Bedeutung
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISUP	International Society of Urological Pathology
IU	International Unit
KVB	Kassenärztliche Vereinigung Bayerns
LDH	Laktatdehydrogenase
LPO	Leitlinienprogramm Onkologie
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MEK	MAPK / ERK Kinase, Mitogen-Activated Protein Kinase / Extracellular-signal Regulated Kinase
mg	Milligramm
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
MSKCC	Memorial Sloane-Kettering Cancer Center
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin (früher: Mammalian Target of Rapamycin)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OG	Obergrenze
PD-1	Programmed Death 1
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
PDGFR	Platelet-Derived Growth Factor Receptor
PI3K	Phosphatidyl Inositol-3-Kinase
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PS	Performance Status
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RAS	Rat sarcoma
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RKI	Robert Koch-Institut
RPLS	Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom
SGB	Sozialgesetzbuch
St	Stück

Abkürzung	Bedeutung
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	Tumor, (Lymph) Nodes, (Distant) Metastasis
TZM	Tumorregister München
u. a.	unter anderem
UCLA	University of California Los Angeles
UG	Untergrenze
UICC	Union internationale contre le cancer
UISS	UCLA Integrated Staging System
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das neu zugelassene Anwendungsgebiet von Lenvatinib (Kispplx[®]) lautet: „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“ (Eisai Europe Ltd. 2016). Im Folgenden wird im Sinne einer verbesserten Lesbarkeit ein sinnidentischer verkürzter Wortlaut zur Beschreibung des Anwendungsgebietes verwendet: „Kispplx ist indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung“. Für dieses neue Anwendungsgebiet ist „Everolimus“ die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). Dies folgt aus den Festlegungen des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), wie nachfolgend in 3.1.2 dargestellt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem 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 (G-BA 2016b). Mit Schreiben vom 24.05.2016 übermittelte der G-BA Eisai die vorläufige Fassung der Niederschrift zum Beratungsgespräch (G-BA 2016a). Änderungswünsche und Kommentare wurden von Eisai mit Schreiben vom 03.06.2016 zurückgesandt (Eisai GmbH 2016a). Die Darstellungen der Position von Eisai wurden an einigen Stellen ergänzt und die finale Fassung der Niederschrift mit Schreiben des G-BA vom 09.06.2016 an Eisai geschickt (G-BA 2016b). Mit Schreiben vom 18.07.2016 informierte der G-BA Eisai über eine Änderung der ZVT (G-BA 2016c).

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 (G-BA 2016a, 2016c) und bestimmte folgende 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“ (Eisai GmbH 2016b): „Nach (mindestens) einer anti-VEGF-Vortherapie: Everolimus; nach Vortherapie mit Sunitinib: Axitinib oder Everolimus“ (G-BA 2016b). Damit folgte der G-BA dem Vorschlag von Eisai, als ZVT Everolimus festzulegen (Eisai GmbH 2016b). Seine Entscheidung begründete der G-BA im Wesentlichen auf der deutschen S3-Leitlinie, nach deren evidenzbasierten Empfehlung für eine zielgerichtete Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinoms in der Zweitlinie „nach Versagen von mindestens einem VEGF-Inhibitor Everolimus eingesetzt werden soll“ (LPO 2015). Der G-BA wies außerdem darauf hin, dass sich derzeit keine eindeutige Relevanz für Prognose und Therapie des Nierenzellkarzinoms aus der Tumorhistologie ableiten lässt. Eine Differenzierung der Patientenpopulation nach den histologischen Subtypen des klarzelligen und nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinoms wird daher nicht vorgenommen (G-BA 2016b).

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 (G-BA 2016c). 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 (G-BA 2016b).

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“ (EMA 2016).

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 (Bayer 2014; B-MS 2016; Novartis Pharma 2016b; Pfizer 2016). Dies trifft auch auf Everolimus zu (Novartis Pharma 2016a).

Im vorliegenden Dossier wird der Nachweis des Zusatznutzens daher gegenüber Everolimus geführt und die vom G-BA bestimmte ZVT „Everolimus“ (G-BA 2016b, 2016c) vollständig umgesetzt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Der Erstellung des Abschnitts 3.1.2 wurden die im Rahmen der Beratungsanforderung verwendeten Quellen und Informationen sowie die Niederschrift zum Beratungsgespräch (Vorgang 2016-B-035) und das Schreiben des G-BA zur Änderung der ZVT vom 18.07.2016 zugrunde gelegt (Eisai GmbH 2016b; EMA 2016, G-BA 2016b, 2016c).

Das vorliegende Anwendungsgebiet ist der Fachinformation zu Lenvatinib (Kispplx[®]) entnommen (Eisai Europe Ltd. 2016).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bayer 2014. *Fachinformation Nexavar[®] 200 mg Filmtabletten: Stand November 2014.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 08.08.2016.
2. Bristol-Myers Squibb (B-MS) 2016. *Fachinformation OPDIVO[®] 10 mg/ml: Stand Mai 2016.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 08.08.2016.
3. Eisai Europe Ltd. 2016. *Fachinformation Kispplx[®] 4/10 mg Hartkapseln: Stand August 2016.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 19.09.2016.
4. Eisai GmbH 2016a. *Änderungsvorschläge zur Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-035.* Data on file.

5. Eisai GmbH 2016b. *Anforderungsformular Anlage I zum 5. Kapitel und Anhänge I und "Volltexte"* Vorgang 2016-B-035 Lenvatinib. Data on file.
6. European Medicines Agency (EMA) und Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2016. *Opinion of the committee for medicinal products for human use on the granting of a marketing authorisation for Kisplyx* EMA/CHMP/480507/2016.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016a. *Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V* Vorgang: 2016-B-035 Lenvatinib. Data on file.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016b. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV* Beratungsanforderung 2016-B-035. Data on file.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016c. *Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2016-B-035 - Lenvatinib zur Behandlung des inoperablen, fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzioms.* Data on file.
10. Leitlinienprogramm Onkologie (LPO) 2015. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: Langversion 1.0.* AWMF-Registernummer 043/017-OL. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-017OL-1_S3_Nierenzellkarzinom_2015-09.pdf, abgerufen am: 08.08.2016.
11. Novartis Pharma 2016a. *Fachinformation Afinitor® 2,5/5/10 mg Tabletten: Stand Mai 2016.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 08.08.2016.
12. Novartis Pharma 2016b. *Fachinformation Votrient® 200/ 400 mg Filmtabletten: Stand Februar 2016.* Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 08.08.2016.
13. Pfizer 2016. *Fachinformation Inlyta® 1/3/5/7 mg Filmtabletten: Stand Mai 2016.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 08.08.2016.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Definition und Krankheitsbeschreibung

Das Nierenzellkarzinom (Renal Cell Carcinoma, RCC) entsteht im Epithel unterschiedlicher Abschnitte der Nierentubuli oder der Sammelrohre (Eble 2004) und ist mit über 90 % die häufigste Form aller malignen Nierentumoren (ACS 2016a; Eble 2004; NCCN 2016; RKI 2015). Üblicherweise als Einzelumor in einer Niere lokalisiert, manifestiert sich das RCC mitunter auch multifokal und / oder bilateral (ACS 2016a; Lopez-Beltran 2009). Die internationalen Leitlinien beziffern die Häufigkeit des RCC auf 2 bis 3 % (Escudier 2014; Ljungberg 2016) bzw. 3 bis 4 % (NCCN 2016; Ng 2008) aller Krebserkrankungen beim Erwachsenen. Trotz des Anstiegs der jährlichen Erkrankungsrate in den vergangenen Jahrzehnten in Europa und weltweit um etwa 2 % (Ljungberg 2016), 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 (Orphanet 2016). Die drei häufigsten malignen Subtypen sind (ACS 2016a; Escudier 2014; Lopez-Beltran 2009):

- klarzelliges RCC mit 70 bis 85 %
- papilläres RCC mit 7 bis 15 % und
- chromophobes RCC mit 5 bis 10 %

Von diesen drei Subtypen abgesehen, treten alle weiteren RCC-Entitäten mit einer Häufigkeit von jeweils ≤ 1 % auf (ACS 2016a; Lopez-Beltran 2009).

Das klarzellige RCC entsteht im proximalen Tubulus und tritt in der Regel als Einzelumor auf. Beide Nieren sind etwa gleich häufig betroffen. Durch einen hohen Anteil an Glykogen und Fetten im Zytoplasma erhalten die Zellen ihr klares Aussehen mit der typischen gelblichen Färbung der Schnittfläche. Der Tumor ist reichlich vaskularisiert und zeigt vielfältige Wachstumsmuster mit soliden, alveolären, azinären und, insbesondere im fortgeschrittenen Stadium, sarkomatoiden Merkmalen. Gewöhnlich finden sich Zysten, Einblutungen und Nekrosen, teilweise mit Verkalkungen. Die häufigsten zytogenetischen Veränderungen betreffen verschiedene Loci des Chromosoms 3p (Choyke 2003; Grignon 2004; Ljungberg 2016; Ng 2008).

Ursachen und Verlauf

Das RCC ist eine multifaktorielle Erkrankung mit heterogener Pathophysiologie (Beldegrun 2007; Pavlovich 2004). Die meisten Formen (> 90 %) entstehen ohne erkennbare Ursache (Cairns 2011; Escudier 2014; Pavlovich 2004). Zahlreiche Faktoren wurden im Hinblick auf einen möglichen kausalen Zusammenhang mit der Entwicklung eines RCC untersucht. Als gesicherte Risikofaktoren gelten (Cairns 2011; Chow 2000; Cohen 2005; Escudier 2014; LPO 2015; Pischon 2006; RKI 2015; Weikert 2008):

- Rauchen
- Übergewicht
- Hypertonie und
- terminale Niereninsuffizienz

Bei bis zu 4 % der Patienten liegt eine hereditäre Ursache des RCC vor (Cairns 2011; Choyke 2003; Escudier 2014; Pavlovich 2004; RKI 2015). Eine positive Familienanamnese (Nierenkarzinom bei Verwandten ersten oder zweiten Grades) ist mit einem 2,2 bis 4,3-fachen Risiko für die Entwicklung eines RCC verbunden (Clague 2009; Gago-Dominguez 2001).

Das RCC besitzt die höchste Mortalitätsrate aller malignen urogenitalen Tumoren, d.h. mehr als 30 % aller Patienten versterben an der Erkrankung (Cairns 2011). 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) (ACS 2016b; LPO 2015; Ng 2008). Etwa 40 bis 50 % der Patienten mit metastasierter Erkrankung des Stadiums IV versterben innerhalb eines Jahres (Cohen 2005; Motzer 2004; Tumorregister München 2016a). Die 5-Jahresüberlebensraten werden auf 8 % bis knapp 11 % beziffert (ACS 2016b; Cohen 2005; Ng 2008; Patard 2005). Die deutschen Leitlinien geben für Stadium IV ein 5-Jahresüberleben von 14 % an (LPO 2015).

Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens beim metastasierten RCC korreliert mit (Alt 2011; Corgna 2007; Greco 2013):

1. einem langen erkrankungsfreien Intervall zwischen Nephrektomie und Metastasierung
2. einem guten Leistungsstatus (Performance Status, PS)
3. einer Begrenzung der Metastasen auf die Lunge bzw. Vorliegen einer solitären Metastase
4. einer erfolgreichen Entfernung des Primärtumors
5. Alter < 60 Jahre

Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten

Das RCC gilt als Erkrankung älterer Menschen (LPO 2015), die in den meisten Fällen im Alter zwischen 50 und 70 Jahren auftritt (Choyke 2003; Cohen 2005; Decker 2007; Ljungberg 2016). Das Robert Koch-Institut (RKI) gibt das mittlere Erkrankungsalter für Männer mit 68 und für Frauen mit 72 Jahren an (RKI 2015). Hereditär bedingte RCC entwickeln sich typischerweise im Alter von < 50 Jahren (Cairns 2011; Cohen 2005; Decker 2007). Gesamtüberleben und tumorspezifisches Überleben (Disease Specific Survival, DSS) nehmen über die Altersgruppen < 50 Jahre bis > 80 Jahre kontinuierlich ab (Tumorregister München 2016a).

Männer erkranken etwa 1,5 bis 2-mal so häufig wie Frauen (Busch 2015; Cairns 2011; Ljungberg 2016; RKI 2015; Tumorregister München 2016b). Keine geschlechtsspezifischen Unterschiede werden dagegen für die Überlebensrate berichtet (RKI 2015; Tumorregister München 2016a). Auch im Hinblick auf die Entwicklung eines genetisch bedingten RCC sind beide Geschlechter in etwa gleich häufig betroffen (Choyke 2003).

Diagnostik

Im Frühstadium der Erkrankung ist das RCC in der Regel mit unspezifischen Symptomen wie Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß, Müdigkeit oder Anämie assoziiert (Cohen 2005;

Corgna 2007; Eble 2004). Etwa 15 % der Patienten werden in UICC-Stadium III und etwa 14 % in UICC-Stadium IV diagnostiziert (Günther 2014) (Stadieneinteilung siehe Tabelle 3-A). Weitere 15 % der Patienten mit RCC entwickeln Metastasen im Krankheitsverlauf (Wolff 2016). Die häufigsten Lokalisationen sind Lunge (60 bis 70 %) und regionäre Lymphknoten (60 bis 65 %) sowie darüber hinaus Knochen (39 bis 40 %), Leber (19 bis 40 %) und Gehirn (5 bis 7 %) (LPO 2015). Symptome des metastasierten RCC sind lokalisationspezifisch: Dyspnoe oder Husten bei Lungenmetastasen, Knochenschmerzen bei Metastasen im Skelettsystem oder neurologische Ausfälle bei Hirnmetastasen (ACS 2016a; Kirchner 2013).

Die Diagnose des RCC basiert in ≥ 50 % der Fälle auf einem Zufallsbefund, z. B. beim Einsatz bildgebender Verfahren im Bereich des Bauchraums aufgrund anderer medizinischer Indikation (Cohen 2005; Escudier 2014; Ljungberg 2016). Zum klinischen Erscheinungsbild zählt insbesondere die sog. klassische Trias bestehend aus tastbarer Raumforderung, Hämaturie und Flankenschmerz (Cohen 2005; Eble 2004; Escudier 2014; Ljungberg 2016). Allerdings treten diese Leitsymptome nur bei 5 bis 10 % der betroffenen Patienten auf (Cairns 2011; Ljungberg 2016; Ng 2008) und sind eher charakteristisch für ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium mit aggressiver Histologie (ACS 2016a; Lee 2002).

Die Grundlage einer rationalen Diagnostik bei Verdacht auf ein RCC stellen neben allgemeiner Anamnese, körperlicher / klinischer Untersuchung sowie Bestimmung relevanter Laborparameter (z. B. Blutbild, Nieren- und Leberparameter inkl. Urinanalyse) bildgebende Verfahren von Abdomen und Nieren dar. Zu letzteren zählen insbesondere (Cohen 2005; Escudier 2014; Ljungberg 2016; LPO 2015)

- Sonographie
- Computertomographie (CT) und
- Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Sonographie der Nieren erlaubt eine zuverlässige Abbildung einfacher, benigner Nierenzysten (Bosniak 1986; Eble 2004). Ihre Aussagekraft hinsichtlich einer exakten Dignitätsbeurteilung sowie der Identifikation venöser Tumorthromben und Metastasierung ist jedoch begrenzt (Bosniak 1986; Mueller-Lisse 2010).

Bei Verdacht auf Malignität stellt die Kontrastmittel-CT des Abdomens das Mittel der Wahl dar (Bosniak 1986; Mueller-Lisse 2010). Sie gilt als Standardverfahren zur Beurteilung des RCC-Stadiums (LPO 2015; Piechota 1997) und ermöglicht die Darstellung von Tumorausdehnung und vorhandenen Lymphknoten- und / oder Fernmetastasen (Escudier 2014; Ljungberg 2016). Zur exakten Stadienbeurteilung wird insbesondere bei Patienten mit unklarer Symptomatik und einer Tumorgöße von > 3 cm, aufgrund der wahrscheinlichen Ausbildung von pulmonalen Metastasen, zusätzlich eine Thorax-CT empfohlen (Escudier 2014; Ljungberg 2016; LPO 2015).

Die MRT ist zum einen indiziert bei zweifelhaften CT-Befunden, zum anderen gestattet sie eine exaktere Beurteilung der Tumorausdehnung im fortgeschrittenen Stadium mit Verdacht auf Infiltration des perirenal Gewebes oder venöser Gefäße (LPO 2015; Piechota 1997).

Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, für die kein histopathologischer Befund des Primärtumors vorliegt, wird in Ergänzung der nicht-invasiven Diagnostik die Untersuchung einer Gewebeprobe (Biopsie) zur histopathologischen Sicherung der Tumormalignität und des Subtyps empfohlen (Escudier 2014; Ljungberg 2016; LPO 2015).

Prognosefaktoren

Der Verlauf des RCC gilt im Gegensatz zu vielen anderen Tumorentitäten, nicht zuletzt aufgrund der inhomogenen Krankheitsentwicklung, als schwierig zu prognostizieren (Escudier 2014; LPO 2015). Beeinflusst wird die Prognose in entscheidender Weise von histologischen und anatomischen Faktoren. Die histologischen Faktoren schließen u. a. die RCC-Subtypen und das Grading ein, während die anatomischen Faktoren in der Stadieneinteilung (Staging) abgebildet sind. Zu den Prognosefaktoren zählen darüber hinaus klinische und molekulare Parameter. Es wurden verschiedene Modelle entwickelt, die durch Kombination einzelner Kriterien eine Risikostratifizierung ermöglichen und damit eine höhere prognostische Aussagekraft für Gesamtüberleben und DSS besitzen (Escudier 2014; Ljungberg 2016; LPO 2015).

Histologische Klassifikation und Grading

Die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) legte 2004 eine histologische Klassifikation der Nierenzelltumoren mit rund einem Dutzend verschiedener Subtypen vor (Eble 2004). Die WHO-Klassifikation wurde 2013 von der Internationalen Gesellschaft für Urologische Pathologie (International Society of Urological Pathology, ISUP) als Vancouver Classification modifiziert, nachdem weitere Tumorentitäten beschrieben worden waren (Srigley 2013). Die internationalen Leitlinien empfehlen die Berücksichtigung der ISUP-Klassifikation zur histologischen Subtypenbestimmung (Escudier 2014; Ljungberg 2016; LPO 2015).

Bei lokalisierter Erkrankung weist das klarzellige RCC eine schlechtere Prognose auf als das papilläre oder das chromophobe RCC (Keegan 2012; Lopez-Beltran 2009; Patard 2005). Die prognostische Aussagekraft der histologischen Subtypen beim fortgeschrittenen RCC wird hingegen kontrovers diskutiert. Während einige Untersucher keine Evidenz für die Subtypen als unabhängigen Prognoseparameter berichteten (Patard 2005), sehen andere den histologischen Subtyp als eigenständigen, signifikanten Prädiktor für Erkrankungsprogression und krebsbedingte Mortalität (Keegan 2012; Leibovich 2010).

Das Grading bezeichnet den Differenzierungsgrad eines Tumors bzw. den Grad seiner Malignität. Es gilt als unabhängiges Prognosekriterium für den Verlauf des RCC (Keegan 2012; Patard 2005; Sun 2009). Die internationalen Leitlinien (Escudier 2014; LPO 2015) empfehlen die Bestimmung des Tumorgrades nach dem ISUP-System (Delahunt 2013). Dieses viergradige System nimmt eine Einteilung des klarzelligen und papillären RCC anhand der Größe der Nukleoli (Grad 1 bis 3) oder der Zellkerncharakteristika (Grad 4) vor. Es wird eine eindeutige Korrelation zwischen dem Malignitätsgrad und der Prognose für diese beiden häufigsten RCC-Subtypen gesehen (Escudier 2014; LPO 2015).

Stadieneinteilung (Staging)

Dem Tumorstadium wird die stärkste prognostische Aussagekraft für das DSS zugesprochen (ACS 2016a; Keegan 2012; Ljungberg 2015; Patard 2005). Zur Beurteilung der Tumorstadien empfehlen die internationalen Leitlinien (Escudier 2014; Ljungberg 2016; LPO 2015) die sog. Tumor-Nodes-Metastasis (TNM)-Klassifikation der Union internationale contre le cancer (UICC) (Sobin 2009; UICC 2011) und des American Joint Committee on Cancer (AJCC). Der prognostische Wert der aktuellen Versionen der UICC von 2009 und des AJCC von 2010 für das DSS wurde in unabhängigen retrospektiven Studien bestätigt (Kim 2011; Novara 2010). Kenngrößen der TNM-Klassifikation sind neben Tumorgröße und -ausdehnung Lymphknotenbefall und Fernmetastasen (Edge 2010; Sobin 2009; UICC 2011) (Tabelle 3-A).

Tabelle 3-A: TNM-Klassifikation des RCC nach UICC / AJCC

T - Primärtumor			
T1	Tumor ≤ 7,0 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere		
T1a	Tumor ≤ 4,0 cm		
T1b	Tumor > 4,0 cm, aber ≤ 7,0 cm		
T2	Tumor > 7,0 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere		
T2a	Tumor > 7,0 cm, aber ≤ 10,0 cm		
T2b	Tumor > 10,0 cm, begrenzt auf die Niere		
T3	Tumorausbreitung in größere Venen oder in perirenales Gewebe, jedoch nicht in die ipsilaterale Nebenniere und nicht über die Gerota-Faszie hinaus		
T3a	Tumorausdehnung in die Nierenvene oder ihre segmentalen Äste (mit muskulärer Wand) oder Infiltration des perirenalen und / oder peripelvinen Fettgewebes, nicht über die Gerota-Faszie hinaus		
T3b	Tumorausdehnung in die Vena cava unterhalb des Zwerchfells		
T3c	Tumorausdehnung in die Vena cava oberhalb des Zwerchfells oder Befall der Venenwand		
T4	Infiltration über die Gerota-Faszie hinaus (einschließlich zusammenhängender Ausdehnung in die ipsilaterale Nebenniere)		
N - Regionale Lymphknoten			
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen		
N1	Regionäre Lymphknotenmetastase(n)		
M - Fernmetastasen			
M0	Keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen		
Stadieneinteilung			
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	Jedes N	M0
III	T1-3	N1	M0
Stadium IV	T4	Jedes N	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1
AJCC: American Joint Committee on Cancer; cm: Centimeter; M: (Distant) Metastasis; N: (Lymph) Nodes; RCC: Renal Cell Carcinoma; T: Tumor; TNM: Tumor, (Lymph) Nodes, (Distant) Metastasis; UICC: Union internationale contre le cancer (Edge 2010; Sobin 2009; UICC 2011), modifiziert			

Klinische und molekulare Prognosefaktoren

Als klinische Prognosefaktoren des RCC werden PS, Metastasierung, lokalisierte Symptome, Kachexie, Anämie, hämatologische Parameter (Hämoglobin (Hb)-Wert, Thrombozyten- und Neutrophilenzahl) oder die Laktatdehydrogenase (LDH)-Konzentration (Ljungberg 2016; LPO 2015) angeführt. Einige dieser klinischen Größen wurden in die verschiedenen im Laufe der letzten Jahre publizierten Prognosemodelle integriert.

Ebenfalls im Fokus der Forschung seit etwa zwei Dekaden steht die Entwicklung molekularer Marker (Escudier 2014; Ljungberg 2016; LPO 2015; Sun 2011). Da es jedoch mit keinem dieser Biomarker bisher gelang, die prädiktive Aussagegenauigkeit der bestehenden Prognosemodelle entscheidend zu verbessern, und zudem eine unabhängige oder prospektive Validierung noch aussteht, wird ihr Einsatz in der klinischen Praxis derzeit nicht empfohlen (Escudier 2014; Ljungberg 2016; LPO 2015).

Prognosemodelle und Risikogruppen

Die Kombination unabhängiger Prognosefaktoren wird übereinstimmend mit einer besseren Tumorcharakterisierung und größerer Aussagegenauigkeit für das DSS assoziiert als Stadienbeurteilung und Differenzierungsgrad allein (Ljungberg 2016; LPO 2015; Sun 2011). Dies führte zur Entwicklung zahlreicher multivariabler Prognosemodelle, die eine Risikostratifizierung zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Krankheits- und Therapieverlauf beim RCC ermöglichen sollen (Ljungberg 2016; LPO 2015). Allerdings besitzt keines der zur Verfügung stehenden Modelle eine exakte prädiktive Aussagekraft (Escudier 2014; Sun 2011).

Zu den Modellen, die das fortgeschrittene RCC abbilden, zählen gemäß den internationalen Leitlinien (Escudier 2014; Ljungberg 2016; LPO 2015) vor allem der sog. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)- oder Motzer-Score (Motzer 1999) als das am meisten verbreitete Prognosemodell sowie das daraus abgeleitete Modell des International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC), auch Heng-Modell genannt (Heng 2009). Der ursprünglich publizierte und auch heute noch am meisten verbreitete MSKCC-Score beinhaltet fünf Prognosefaktoren:

- Karnofsky-Index (Karnofsky PS) < 80 %
- LDH (> 1,5 über dem Normwert)
- Hb unterhalb des Normwertes
- Erhöhtes korrigiertes Serumkalzium (> 10 mg/dl)
- Zeitraum von der Erstdiagnose bis Beginn der systemischen Therapie < 1 Jahr

Nach erneuter Überarbeitung durch die Autoren in 2004 wurde er auf drei Faktoren gekürzt, Karnofsky-Index (Karnofsky PS) < 80 %, Hb unterhalb des Normwertes und erhöhtes korrigiertes Serumkalzium (> 10 mg/dl). Zur Validierung wurden Patienten aus klinischen

Studien herangezogen, die bereits eine systemische Vortherapie zur Behandlung des metastasierten RCC erhalten hatten (Motzer 2004).

In Abhängigkeit von der Anzahl der vorhandenen negativen Faktoren erfolgt die Zuordnung zu einer von drei Risikogruppen mit guter (0 Faktoren), intermediärer (1 Faktor) oder schlechter Prognose (≥ 2 Faktoren).

Behandlung

Die Behandlungsstrategie orientiert sich im Wesentlichen an Erkrankungsstadium, Alter und Gesundheitszustand des Patienten und berücksichtigt operative und medikamentöse Therapie. Für ältere Patienten mit hoher Komorbidität und / oder begrenzter Lebenserwartung kommen bei kleinen, nicht metastasierten Tumoren außerdem die aktive Überwachung sowie die Ablationstherapie infrage (Ljungberg 2016; LPO 2015). Die häufigste Behandlungsoption stellt die Tumorresektion dar, bei der zwischen partieller und radikaler Nephrektomie unterschieden wird (Escudier 2014; Ljungberg 2016; LPO 2015).

Fortgeschrittenes RCC

Bei Patienten mit fortgeschrittenem RCC und gutem PS gilt die zytoreduktive Nephrektomie vor Beginn einer medikamentösen Systemtherapie als Behandlungsstandard (Busch 2015; Escudier 2014; LPO 2015; Neumann 2015). Ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil wurde bei Patienten unter systemischer Therapie nach vorheriger zytoreduktiver Nephrektomie gegenüber Patienten mit alleiniger Systemtherapie berichtet (Flanigan 2004; Heng 2014). Über eine begleitende Metastasektomie sollte interdisziplinär und patientenindividuell entschieden werden (Escudier 2014; Ljungberg 2016; LPO 2015; Neumann 2015). Die Möglichkeit einer Komplettresektion (R0-Status) sollte als wichtiger Faktor in die Entscheidungsfindung bezüglich einer Metastasektomie einfließen (Busch 2015; Neumann 2015).

Die medikamentöse Behandlung des fortgeschrittenen RCC beschränkte sich etwa bis zum Jahr 2005 auf die Immuntherapie mit den Zytokinen Interleukin-2 und Interferon- α (Albiges 2015; Bellmunt 2007; Cohen 2005). Danach gelang mit dem besseren Verständnis der molekularen Prozessabläufe bei Tumorentstehung, progression und Metastasierung die Entwicklung neuer zielgerichtet wirksamer Substanzen (Bellmunt 2009; Busch 2015; Retz 2010). Diese zielgerichteten Substanzen blockieren Schlüsselfaktoren der Signalwege, die Angiogenese und Zellproliferation steuern und damit eine Progression des fortgeschrittenen RCC bewirken. 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) und die Tyrosinkinase KIT (c-KIT), die zur Gruppe der Rezeptor-Tyrosinkinasen gehören (Bellmunt 2007; Busch 2015; Cohen 2005; Ljungberg 2016; Neumann 2015; Retz 2010). Zwei Signalwege, die im Zusammenhang mit dem Zellwachstum eine wichtige Rolle spielen, sind der RAS/RAF/MEK/ERK- (RAS: Rat sarcoma, RAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma, MEK: Mitogen-Activated Protein Kinase / Extracellular signal-Regulated Kinase (MAPK / ERK); ERK: Extracellular signal Regulated Kinase) und der

PI3K/Akt/mTOR-Signalweg (PI3K: Phosphatidyl Inositol-3-Kinase, Akt: Kinase mit Pleckstrin-Homologie-Domäne, mTOR: Mechanistic Target of Rapamycin) (Bellmunt 2007; Busch 2015; Retz 2010). Zur systemischen Behandlung des fortgeschrittenen RCC sind gegenwärtig neun zielgerichtet wirksame Substanzen mit unterschiedlichen molekularen Angriffspunkten international zugelassen (Escudier 2014; Ljungberg 2016; LPO 2015; NCCN 2016):

- Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI)
 - Sunitinib
 - Sorafenib
 - Pazopanib
 - Axitinib
 - Cabozantinib
- Anti-VEGF-Antikörper
 - Bevacizumab (in Kombination mit Interferon- α)
- mTOR-Inhibitoren
 - Everolimus
 - Temsirolimus
- Programmed Death 1 (PD-1) Checkpoint-Inhibitor
 - Nivolumab

In der Indikation fortgeschrittenes RCC sind international auch die Zytokine Interleukin-2 und Interferon- α grundsätzlich zugelassen. Da die Zytokine im Vergleich zu den zielgerichtet wirksamen Substanzen sowohl ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil als auch geringere Überlebensraten aufweisen, spielen sie in den internationalen Leitlinien und gemäß der aktuellen Literatur in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem RCC keine Rolle mehr (Albiges 2015; Bedke 2015; Busch 2015; Escudier 2014; Ivanyi 2015; Ljungberg 2016; LPO 2015).

Die neuen, zielgerichteten Wirkstoffe bieten evidenzbasierte Therapieoptionen nicht nur für die Erstlinie, sondern auch für die Zweit- (Escudier 2014; Ljungberg 2016; LPO 2015) und Drittlinie (Escudier 2014; Ljungberg 2016).

In der Erstlinie werden von den internationalen Leitlinien für Patienten mit gutem bis intermediärem Risikoprofil im Hinblick auf die Überlebensprognose (siehe Tabelle 3-B) Sunitinib, Pazopanib und Bevacizumab plus Interferon und für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (siehe Tabelle 3-B) Temsirolimus übereinstimmend als Standardtherapeutika empfohlen (Escudier 2014; Ljungberg 2016; LPO 2015). Das Anwendungsgebiet von Lenvatinib (Kispalyx[®]) umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung und somit eine Zielpopulation in der zweiten Therapielinie (Eisai Europe Ltd. 2016). Die

Erstlinientherapeutika (dazu wird aufgrund der fehlenden Evidenz für die Zweitlinie auch Sunitinib gezählt) werden daher an dieser Stelle nicht näher beschrieben.

In der Zweitlinie empfehlen die deutschen und die europäischen Leitlinien übereinstimmend Everolimus oder Axitinib als Standardtherapeutika nach Versagen eines VEGFR-Inhibitors (Escudier 2014; Ljungberg 2016; LPO 2015). Allerdings empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie Axitinib entsprechend Zulassung nach Zytokinen und nach Sunitinib in Zweitlinie, während die europäischen Leitlinien bei der Beschreibung der Vortherapie nicht zulassungskonform die verallgemeinernden Begriffe Tyrosinkinase-Inhibitor bzw. VEGF-zielgerichtete Therapie benutzen. Die deutsche S3-Leitlinie listet außerdem Axitinib, Pazopanib, Sorafenib und Sunitinib in der Zweitlinie nach Temsirolimus (LPO 2015). Der Einsatz der TKI in der Zweitlinie nach Versagen eines mTOR-Inhibitors kann bei Empfehlungsgrad 0 und einem Evidenzlevel 2 (LPO 2015) allenfalls als optional angesehen werden.

Darüber hinaus führt die European Association of Urology (EAU) in ihrer aktuellen Version für die Zweit- und Drittlinie nach VEGFR-Inhibitoren neben Axitinib und Everolimus die neuen in Europa in der Indikation fortgeschrittenes RCC kürzlich bzw. noch nicht zugelassenen Wirkstoffe Nivolumab (Checkpoint-Inhibitor) und Cabozantinib (TKI) als Therapieoptionen auf (Ljungberg 2016; Powles 2016).

Da Nivolumab erst im April 2016 die Zulassung für RCC in Europa erhielt und Cabozantinib noch nicht für RCC zugelassen ist, können für Deutschland derzeit keine verbindlichen Empfehlungen hinsichtlich einer optimalen Sequenz aller zielgerichteten Wirkstoffe ausgesprochen werden (LPO 2015).

Kombinationstherapie

Trotz der bedeutenden Fortschritte in der systemischen Therapie des fortgeschrittenen RCC mit zielgerichtet wirksamen Substanzen in der letzten Dekade haben Ansprechraten, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben unter Monotherapie ein Plateau erreicht (Albiges 2015). Im Fokus der Behandlungsstrategie stehen daher gegenwärtig ein sequenzieller Einsatz sowie die Kombination der zur Verfügung stehenden zielgerichteten Wirkstoffe (Albiges 2015; Escudier 2012).

Eine sequenzielle Therapie ist indiziert bei rascher Krankheitsprogression unter einer systemischen Behandlung und / oder bei Auftreten inakzeptabler Toxizität (Escudier 2012; LPO 2015). Obwohl eine Sequenztherapie mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens assoziiert werden kann (Escudier 2012; Hutson 2014; Retz 2010), bleibt die optimale Sequenz für die zielgerichtet wirksamen Substanzen noch zu klären (Albiges 2015; Busch 2015; Ivanyi 2015; LPO 2015).

Nach der deutschen S3-Leitlinie kann eine Kombination zielgerichteter Substanzen sinnvoll sein, wenn entweder durch unterschiedliche Wirkmechanismen eine Resistenzentwicklung vermieden oder mit synergistischen Effekten eine verbesserte Wirksamkeit gegenüber der Monotherapie erreicht werden kann (LPO 2015). Dies ist bei der Kombination von Lenvatinib mit Everolimus gegeben.

Charakterisierung der Zielpopulation

Lenvatinib (Kisplyx[®]), ein multipler Tyrosinkinase-Inhibitor, ist gemäß Fachinformation indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung (Eisai Europe Ltd. 2016). Die Zielpopulation wird in einer multizentrischen, randomisierten, dreiarmligen, open-label Phase II Studie zur Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit von Lenvatinib allein oder in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Everolimus allein abgebildet (Eisai Inc. 2015; Motzer 2015a).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

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 (Bukowski 2007; Négrier 2011; Ravaud 2015; Rini 2014).

Mit den derzeit zur Verfügung stehenden zielgerichteten Wirkstoffen wird nur sehr selten eine Komplettremission erreicht (LPO 2015; Neumann 2015). Die meisten Patienten mit fortgeschrittenem RCC entwickeln unter zielgerichteter Therapie eine Krankheitsprogression (Kudelin 2013; LPO 2015), die häufig infolge einer Resistenz gegen VEGF / VEGFR-Inhibitoren auftritt (Grépin 2010; Neumann 2015; Sonpavde 2014; Stjepanovic 2014).

Es besteht somit insbesondere nach Versagen der Erstlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem RCC 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 Fibroblasten-Wachstumsfaktoren (Fibroblast Growth Factor Receptor, FGFR) 1 bis 4 und wirkt auf diese Weise einer Resistenz gegen VEGF / VEGFR-Inhibitoren entgegen (Sonpavde 2014; St. Bernard 2005; Stjepanovic 2014). 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 RCC, eine statistisch signifikante und

klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie des progressionsfreien Überlebens bei einem insgesamt vorhersehbaren und beherrschbaren Sicherheitsprofil zeigen konnte (Motzer 2015b). Somit wurde relevante Evidenz für einen synergistischen Effekt der unterschiedlichen Wirkmechanismen von Lenvatinib und Everolimus geschaffen.

Mit Lenvatinib liegt nun ein Wirkstoff vor, für den in Kombination mit Everolimus der Nachweis einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Lebenszeitverlängerung sowie einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Progresses bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RCC erbracht ist.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Zur Schätzung der Inzidenz und Prävalenz des RCC wurden eine orientierende Literaturrecherche sowie eine Handrecherche durchgeführt. Es konnten keine RCC-spezifischen epidemiologischen Daten identifiziert werden, jedoch Daten zur Schätzung aller Nierenkarzinome (ICD-10 C64: Bösartige Neubildung der Niere). RCC stellen mit 90 % den größten Anteil an allen Nierenkarzinomen dar (siehe Abschnitt 3.2.1) (RKI 2015). Folgende Datenquellen wurden identifiziert:

- Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert-Koch-Instituts (RKI)
- Datenbank der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID)
- Gemeinsamer Bericht des RKI und der GEKID: „Krebs in Deutschland“ (RKI 2015)

Das ZfKD sammelt Daten aus den Landeskrebsregistern (ZfKD 2012). Nach Überprüfung auf Vollständigkeit und Plausibilität der Daten werden unter anderem Erkrankungs-, Sterbe- und Überlebensraten sowie Prävalenzen berechnet. Die Daten können über Datenbankabfragen extrahiert werden.

Die GEKID stellt im sogenannten „GEKID-Atlas“ auf Grundlage der in den Krebsregistern der Bundesländer registrierten Neuerkrankungen Daten zur Inzidenz, 5-Jahres-Überlebensrate und Mortalität dar (GEKID 2015a, 2015b). Auf Grundlage der länderspezifischen Daten wird zudem eine Hochrechnung für Deutschland vorgenommen.

ZfKD und GEKID veröffentlichen gemeinsam alle zwei Jahre den Bericht „Krebs in Deutschland“ zu Häufigkeiten und Entwicklungen von Krebserkrankungen in Deutschland (RKI 2015; ZfKD 2012).

Schätzung der Inzidenz des Nierenkarzinoms (ICD-10: C64)

Zur Schätzung der Inzidenz wurden Daten der drei oben genannten Quellen für das Jahr 2012 (aktuellste Jahreszahl in allen drei Quellen) herangezogen (GEKID 2015a; RKI 2015, ZfKD 2015c, 2015d) (Tabelle 3-B). Die Unsicherheit der Schätzung ist über eine Spanne aus den drei Datensätzen angegeben. Der niedrigste Wert pro Geschlecht wird als Untergrenze und der höchste Wert pro Geschlecht als Obergrenze definiert (Tabelle 3-C). Im Jahr 2012 lag die Anzahl der Neuerkrankungen für Männer zwischen 9.477 und 9.502 und für Frauen zwischen 5.530 und 5.665 (Tabelle 3-C). Insgesamt wurde im Jahr 2012 bei 15.007 bis 15.167 Personen ein Nierenkarzinom diagnostiziert (Tabelle 3-C). Die altersstandardisierte Erkrankungsrate lag im Jahr 2012 für Männern bei 16,9 pro 100.000 und für Frauen zwischen 8,0 und 8,1 pro 100.000 (Tabelle 3-C).

Tabelle 3-B: Inzidenz (Fallzahlen und standardisierte Erkrankungsraten) des Nierenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2012

Quelle	Fallzahlen			Standardisierte Erkrankungsrate*		
	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt
Krebs in Deutschland ¹	9.500	5.530	15.030	16,9	8,0	24,9
GEKID ²	9.477	5.665	15.142	16,9	8,1	25,0
ZfKD ³	9.502	5.534	15.036	16,9	8,0	24,9

e.V.: eingetragener Verein; GEKID: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten
 1 (RKI 2015)
 2 (GEKID 2015a)
 3 (ZfKD 2015c, 2015d)
 *Altersstandardisiert nach Europastandard, pro 100.000

Tabelle 3-C: Spanne der Inzidenz (Fallzahlen und standardisierte Erkrankungsraten) des Nierenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2012

	Fallzahlen			Standardisierte Erkrankungsrate*		
	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt
Untergrenze	9.477	5.530	15.007	16,9	8,0	24,9
Obergrenze	9.502	5.665	15.167	16,9	8,1	25,0

(GEKID 2015a; RKI 2015, ZfKD 2015c, 2015d)
 *Altersstandardisiert nach Europastandard, pro 100.000

Schätzung der altersabhängigen Inzidenz des Nierenkarzinoms (ICD-10: C64)

Zur Schätzung der altersabhängigen Inzidenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms wurden die Datensätze der GEKID und des ZfKD herangezogen (GEKID 2014; ZfKD 2015e) (Tabelle 3-D). Die Unsicherheit der Schätzung ist analog zur altersunabhängigen Schätzung der Inzidenz als Spanne angegeben. Die höchste Inzidenz liegt sowohl bei Männern als auch bei Frauen in der Altersgruppe 70 bis 74 Jahre (Tabelle 3-D). Im Bericht „Krebs in Deutschland“ ist die altersabhängige Inzidenz graphisch, aber nicht numerisch dargestellt (RKI 2015). Hier liegt die höchste Inzidenz in der Altersgruppe 75 bis 79 Jahre. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 68 Jahren und für Frauen bei 72 Jahren (RKI 2015).

Da Lenvatinib nur für erwachsene Patienten zugelassen ist (siehe Abschnitt 3.4) (Eisai Europe Ltd. 2016), wurde die Inzidenz des Nierenkarzinoms für erwachsene Patienten berechnet (Tabelle 3-E). Da in den verwendeten Quellen Altersgruppen mit Patienten von 10 bis 14 Jahren und von 15 bis 19 Jahren gebildet wurden, wird als Näherung ein Patient ab 15 Jahren als erwachsen definiert. Die Inzidenz der erwachsenen Patienten liegt für Männer bei 9.440 bis 9.451, für Frauen bei 5.475 bis 5.604 und für beide Geschlechter bei 14.915 bis 15.055 (Tabelle 3-E). Da der Anteil der inzidenten Patienten von 0 bis 14 Jahre lediglich 0,61 bis 0,74 % an der Gesamtinzidenz beträgt, werden diese in den folgenden Berechnungen vernachlässigt. Dieses Vorgehen führt zu einer Überschätzung der Zielpopulation.

Tabelle 3-D: Inzidenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2012 nach Altersgruppen

Altersgruppe	Männer	Frauen	Gesamt
0 - 4	22-34	44-46	66-80
5 - 9	11-13	9-13	20-26
10 - 14	4*	2*	6*
15 - 19	2*	4*	6*
20 - 24	7-8	4*	11-12
25 - 29	15-19	19-22	34-41
30 - 34	37-44	24-28	61-72
35 - 39	80-89	39-40	119-129
40 - 44	240-262	74-96	314-358
45 - 49	473-507	181-190	654-697
50 - 54	698-717	270-274	968-991
55 - 59	919-924	398-423	1.317-1.347
60 - 64	1.232-1.280	543-559	1.775-1.839
65 - 69	1.263-1.276	626-627	1.889-1.903
70 - 74	1.807-1.854	1.024-1.074	2.831-2.928
75 - 79	1.405-1.423	977-1.042	2.382-2.465
80 - 84	718-802	632-678	1.350-1.480
85+	384-405	580-626	964-1.031

e.V.: eingetragener Verein; GEKID: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten
(GEKID 2014; ZfKD 2015e)
*In ZfKD Daten Angabe < 5, deshalb hier nur Angabe der GEKID Daten

Tabelle 3-E: Spanne der Inzidenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2012 für die Altersgruppe 15 - 85+ Jahre

	Männer	Frauen	Gesamt
Untergrenze	9.440	5.475	14.915
Obergrenze	9.451	5.604	15.055

(GEKID 2014; ZfKD 2015e)

Schätzung der Prävalenz des Nierenkarzinoms (ICD-10: C64)

Im „GEKID-Atlas“ werden keine Daten zur Prävalenz berichtet (GEKID 2015a). Im Bericht „Krebs in Deutschland“ werden Angaben zur 5-Jahres-Prävalenz bezogen auf die Jahre 2011 und 2012 gemacht (RKI 2015). Über die Datenbank des ZfKD können für das Jahr 2011 Daten zur 1-Jahres-, 2-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-Prävalenz abgefragt werden. Zur Schätzung der 5-Jahres-Prävalenzen wurden Daten des Berichts „Krebs in Deutschland“ für 2012 und des ZfKD für 2011 extrahiert (RKI 2015; ZfKD 2015f) (Tabelle 3-F). Ebenso wie die Inzidenz ist auch die 5-Jahres-Prävalenz für Männer (34.178 bis 35.800) wesentlich höher als für Frauen (21.705 bis 21.900) (Tabelle 3-F). Die 5-Jahres-Prävalenz für beide Geschlechter liegt zwischen 55.883 und 57.700 (Tabelle 3-F).

Tabelle 3-F: Spanne der 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2011/2012

	Männer	Frauen	Gesamt
Untergrenze	34.178 ²	21.705 ²	55.883
Obergrenze	35.800 ¹	21.900 ¹	57.700
1 (RKI 2015)			
2 (ZfKD 2015f)			

Schätzung der altersabhängigen 5-Jahres-Prävalenz des Nierenkarzinoms (ICD-10: C64)

Zur Schätzung der altersabhängigen 5-Jahres-Prävalenz liegen ausschließlich Daten der Datenbank des ZfKD vor (ZfKD 2015f) (Tabelle 3-G). Die 5-Jahres-Prävalenz steigt für beide Geschlechter mit zunehmendem Alter. Insgesamt ist die 5-Jahres-Prävalenz in jeder Altersgruppe für die Männer höher als für die Frauen (Tabelle 3-G). Für Männer ist die 5-Jahres-Prävalenz in der Altersgruppe 65 bis 74 Jahre am höchsten (11.771), während für die Frauen die Altersgruppe 75 Jahre und älter die höchste 5-Jahres-Prävalenz aufweist (8.205) (Tabelle 3-G).

Da die jüngste Altersgruppe Patienten von 0 bis 44 Jahren einschließt, kann nicht analog zur Inzidenz die Prävalenz nur für erwachsene Patienten dargestellt werden (Tabelle 3-G).

Tabelle 3-G: 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2011 nach Altersgruppen

Altersgruppe	Männer	Frauen	Gesamt
0 - 44	1.567	983	2.550
45 - 54	4.156	1.953	6.109
55 - 64	7.611	3.777	11.388
65 - 74	11.771	6.787	18.558
75+	9.073	8.205	17.278
(ZfKD 2015f)			

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Änderung der Inzidenz

Die altersstandardisierten Erkrankungsraten bewegen sich seit Ende der 1990er Jahre auf einem konstanten Niveau, während die absoluten Neuerkrankungszahlen bei den Männern kontinuierlich steigen und bei den Frauen seit 2009 zurückgehen (RKI 2015). Als Näherung wurde die Inzidenzentwicklung über die für das Jahr 2016 prognostizierten rohen Erkrankungsdaten aus dem Bericht „Krebs in Deutschland“ und der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes vorhergesagt (Destatis 2016b, 2016c; RKI 2015) (Tabelle 3-H). Die für 2016 prognostizierte rohe Erkrankungsrate beträgt für Männer 26,1 und für Frauen 14,8 pro 100.000 (RKI 2015). Die prognostizierte Änderung der Inzidenz ist als Spanne angegeben. Hierzu wurde als Untergrenze mit Variante 1 (Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung) und als Obergrenze mit Variante 2 (Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung) der Bevölkerungsvorausberechnung gerechnet. Die prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2016 liegt für Männer zwischen 10.455 und 10.471 und für Frauen zwischen 6.130 und 6.136 (Tabelle 3-H). Dies entspricht ebenfalls der durch das RKI und GEKID in ihrer Publikation „Krebs in Deutschland“ vorgenommenen Prognose für das Jahr 2016, wonach im Jahr 2016 10.400 Männer sowie 6.100 Frauen neu an einem Nierenkarzinom erkranken. Für beide Geschlechter sind nur minimale Schwankungen der Inzidenz prognostiziert.

Tabelle 3-H: Prognose der Inzidenz des Nierenkarzinoms über die rohe Erkrankungsrate und die Bevölkerungsvorausberechnung

Jahr	Männer				Frauen			
	Anzahl Männer in Deutschland in 1.000 ¹		Inzidenz, Anzahl der Neuerkrankungen ²		Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000 ¹		Inzidenz, Anzahl der Neuerkrankungen ²	
	UG	OG	UG	OG	UG	OG	UG	OG
2015	39.955	39.955	10.428	10.428	41.391	41.391	6.126	6.126
2016	40.058	40.118	10.455	10.471	41.420	41.461	6.130	6.136
2017	40.126	40.246	10.473	10.504	41.428	41.511	6.131	6.144
2018	40.159	40.340	10.481	10.529	41.413	41.540	6.129	6.148
2019	40.158	40.399	10.481	10.544	41.375	41.546	6.124	6.149
2020	40.125	40.423	10.473	10.550	41.309	41.530	6.114	6.146
2021	40.056	40.413	10.455	10.548	41.218	41.489	6.100	6.140

UG: Untergrenze; OG: Obergrenze

1 Statistisches Bundesamt, 13. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung; Untergrenze: Variante 1: Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung G1-L1-W1 (Destatis 2016b); Obergrenze: Variante 2: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung G1-L1-W2 (Destatis 2016c); G1: Geburtenrate annähernd konstant bei 1,4 Kinder je Frau bei einem gleichzeitigen Anstieg des durchschnittlichen Gebäralters um circa ein Jahr; L1: Moderater Anstieg der Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,8 und für Mädchen 88,8 Jahre. Im Alter von 65 Jahren können Männer noch mit weiteren 22,0, gleichaltrige Frauen mit 25,0 Jahren rechnen; W1: Nettozuwanderung insgesamt 6,3 Millionen Personen, durchschnittlich circa 130.000 Personen pro Jahr; W2: Nettozuwanderung insgesamt 10,8 Millionen Personen, durchschnittlich circa 230.000 Personen pro Jahr.

2 Eigene Berechnung:

Für 2016 prognostizierte rohe Erkrankungsraten: 26,1 pro 100.000 (Männer); 14,8 pro 100.000 (Frauen) (RKI 2015)

Untergrenze:
 Inzidenz Männer=(Untergrenze Anzahl Männer in Deutschland in 1.000)*26,1/100
 Inzidenz Frauen=(Untergrenze Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000)*14,8/100

Obergrenze:
 Inzidenz Männer=(Obergrenze Anzahl Männer in Deutschland in 1.000)*26,1/100
 Inzidenz Frauen=(Obergrenze Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000)*14,8/100

Änderung der Prävalenz

Die 1-Jahres- und die 5-Jahres-Prävalenz wurde über den Anteil der 1-Jahres- bzw. 5-Jahres-Prävalenten im Jahr 2011 an der Bevölkerung im Jahr 2011 prognostiziert (Destatis 2016a, ZfKD 2015a, 2015b). Die prognostizierte 1-Jahres-Prävalenz liegt für das Jahr 2016 für Männer zwischen 8.412 und 8.425 und für Frauen zwischen 4.970 und 4.975 (Tabelle 3-I). Die prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz liegt für das Jahr 2016 für Männer zwischen 34.850 und 34.903 und für Frauen zwischen 21.953 und 21.974 (Tabelle 3-J). Für beide Geschlechter sind nur minimale Schwankungen der 1-Jahres- und 5-Jahres-Prävalenzen prognostiziert.

Tabelle 3-I: Prognose der 1-Jahres-Prävalenz über die 1-Jahres-Prävalenz im Jahr 2011 und die Bevölkerungsvorausberechnung

Jahr	Männer				Frauen			
	Anzahl Männer in Deutschland in 1.000 ¹		1-Jahres-Prävalenz ²		Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000 ¹		1-Jahres-Prävalenz ²	
	UG	OG	UG	OG	UG	OG	UG	OG
2015	39.955	39.955	8.391	8.391	41.391	41.391	4.967	4.967
2016	40.058	40.118	8.412	8.425	41.420	41.461	4.970	4.975
2017	40.126	40.246	8.426	8.452	41.428	41.511	4.971	4.981
2018	40.159	40.340	8.433	8.471	41.413	41.540	4.970	4.985
2019	40.158	40.399	8.433	8.484	41.375	41.546	4.965	4.986
2020	40.125	40.423	8.426	8.489	41.309	41.530	4.957	4.984
2021	40.056	40.413	8.412	8.487	41.218	41.489	4.946	4.979

UG: Untergrenze; OG: Obergrenze

1 Statistisches Bundesamt, 13. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung; Untergrenze: Variante 1: Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung G1-L1-W1 (Destatis 2016b); Obergrenze: Variante 2: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung G1-L1-W2 (Destatis 2016c); G1: Geburtenrate annähernd konstant bei 1,4 Kinder je Frau bei einem gleichzeitigen Anstieg des durchschnittlichen Gebäralters um circa ein Jahr; L1: Moderater Anstieg der Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,8 und für Mädchen 88,8 Jahre. Im Alter von 65 Jahren können Männer noch mit weiteren 22,0, gleichaltrige Frauen mit 25,0 Jahren rechnen; W1: Nettozuwanderung insgesamt 6,3 Millionen Personen, durchschnittlich circa 130.000 Personen pro Jahr; W2: Nettozuwanderung insgesamt 10,8 Millionen Personen, durchschnittlich circa 230.000 Personen pro Jahr.

2 Eigene Berechnung:

Anteil 1-Jahres-Prävalente im Jahr 2011 an Bevölkerung im Jahr 2011 (Destatis 2016a; ZfKD 2015a)

Männer: $8.171/39.229.900 \cdot 100 = 0,021 \%$

Frauen: $5.004/41.098.000 \cdot 100 = 0,012 \%$

Untergrenze:

1-Jahres-Prävalenz Männer = $(\text{Untergrenze Anzahl Männer in Deutschland in 1.000}) \cdot 0,021/100$

1-Jahres-Prävalenz Frauen = $(\text{Untergrenze Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000}) \cdot 0,012/100$

Obergrenze:

1-Jahres-Prävalenz Männer = $(\text{Obergrenze Anzahl Männer in Deutschland in 1.000}) \cdot 0,021/100$

1-Jahres-Prävalenz Frauen = $(\text{Obergrenze Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000}) \cdot 0,012/100$

Tabelle 3-J: Prognose der 5-Jahres-Prävalenz über die 5-Jahres-Prävalenz im Jahr 2011 und die Bevölkerungsvorausberechnung

Jahr	Männer				Frauen			
	Anzahl Männer in Deutschland in 1.000 ¹		5-Jahres-Prävalenz ²		Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000 ¹		5-Jahres-Prävalenz ²	
	UG	OG	UG	OG	UG	OG	UG	OG
2015	39.955	39.955	34.761	34.761	41.391	41.391	21.937	21.937
2016	40.058	40.118	34.850	34.903	41.420	41.461	21.953	21.974
2017	40.126	40.246	34.910	35.014	41.428	41.511	21.957	22.001
2018	40.159	40.340	34.938	35.096	41.413	41.540	21.949	22.016
2019	40.158	40.399	34.937	35.147	41.375	41.546	21.929	22.019
2020	40.125	40.423	34.909	35.168	41.309	41.530	21.894	22.011
2021	40.056	40.413	34.849	35.159	41.218	41.489	21.846	21.989

UG: Untergrenze; OG: Obergrenze

1 Statistisches Bundesamt, 13. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung; Untergrenze: Variante 1: Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung G1-L1-W1 (Destatis 2016b); Obergrenze: Variante 2: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung G1-L1-W2 (Destatis 2016c); G1: Geburtenrate annähernd konstant bei 1,4 Kinder je Frau bei einem gleichzeitigen Anstieg des durchschnittlichen Gebäralters um circa ein Jahr; L1: Moderater Anstieg der Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,8 und für Mädchen 88,8 Jahre. Im Alter von 65 Jahren können Männer noch mit weiteren 22,0, gleichaltrige Frauen mit 25,0 Jahren rechnen; W1: Nettozuwanderung insgesamt 6,3 Millionen Personen, durchschnittlich circa 130.000 Personen pro Jahr; W2: Nettozuwanderung insgesamt 10,8 Millionen Personen, durchschnittlich circa 230.000 Personen pro Jahr.

2 Eigene Berechnung:

Anteil 5-Jahres-Prävalente im Jahr 2011 an Bevölkerung im Jahr 2011 (Destatis 2016a; ZfKD 2015b)

Männer: $34.178/39.229.900 \cdot 100 = 0,087 \%$

Frauen: $21.705/41.098.000 \cdot 100 = 0,053 \%$

Untergrenze:

5-Jahres-Prävalenz Männer = (Untergrenze Anzahl Männer in Deutschland in 1.000) * 0,087 / 100

5-Jahres-Prävalenz Frauen = (Untergrenze Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000) * 0,053 / 100

Obergrenze:

5-Jahres-Prävalenz Männer = (Obergrenze Anzahl Männer in Deutschland in 1.000) * 0,087 / 100

5-Jahres-Prävalenz Frauen = (Obergrenze Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000) * 0,053 / 100

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Lenvatinib	1.695 - 3.351	1.475 – 2.916

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

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 (Eisai Europe Ltd. 2016).

Zur Abschätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation werden als Basis die in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Prognosen der Inzidenz und Prävalenz des Nierenkarzinoms herangezogen. Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird dann schrittweise hergeleitet. In einem ersten Schritt wird ausgehend von der Anzahl der Patienten mit Nierenkarzinom die Anzahl an Patienten mit RCC bestimmt. Anschließend wird der Anteil an Patienten mit fortgeschrittenem RCC abgeschätzt. In einem weiteren Schritt werden nur Patienten, die generell in Zweitlinie behandelt werden, eingeschlossen. In einem vierten Schritt werden nur die Patienten, die mit einer gegen VEGF gerichteten Therapie vorbehandelt wurden, in die weitere Berechnung einbezogen. In einem letzten Schritt wird der Anteil der in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) Versicherten an der Zielpopulation bestimmt.

Patienten mit Nierenkarzinom

Die Abschätzung der Anzahl der Patienten mit Nierenkarzinom im Jahr 2016 erfolgt nicht nur unter Verwendung der Inzidenz, sondern wie in der Nutzenbewertung zum Wirkstoff Axitinib vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gefordert, auch unter Berücksichtigung der Prävalenz (IQWiG 2012). Hierbei wird die für das Jahr 2016 prognostizierte minimale Inzidenz als Untergrenze und die Summe aus der für 2016 prognostizierten maximalen Inzidenz und der für 2015 prognostizierten maximalen 1-Jahres-

Prävalenz als Obergrenze verwendet (Tabelle 3-K). Die Summe aus Inzidenz und 1-Jahres-Prävalenz wird mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Überschätzung der Zielpopulation führen.

Tabelle 3-K: Anzahl Patienten mit Nierenkarzinom in Deutschland im Jahr 2016

	Männer	Frauen	Gesamt
Untergrenze ¹	10.455	6.130	16.585
Obergrenze ²	18.862	11.103	29.965

1 Prognostizierte minimale Inzidenz für das Jahr 2016 (Tabelle 3-H)
 2 Summe prognostizierte maximale Inzidenz für das Jahr 2016 (Tabelle 3-H) und prognostizierte maximale 1-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2015 (Tabelle 3-I)

Patienten mit RCC

Der Anteil der RCC an allen Nierenkarzinomen liegt bei 90 % (siehe Abschnitt 3.2.1) (RKI 2015). Somit lässt sich aus der Anzahl der Patienten mit Nierenkarzinom im Jahr 2016 die Anzahl der Patienten mit RCC im Jahr 2016 ableiten. Demnach sind im Jahr 2016 9.410 bis 16.976 Männer und 5.517 bis 9.993 Frauen an einem RCC erkrankt (Tabelle 3-L).

Tabelle 3-L: Anzahl Patienten mit RCC in Deutschland im Jahr 2016

	Männer	Frauen	Gesamt
Untergrenze	9.410	5.517	14.927
Obergrenze	16.976	9.993	26.969

Werte aus Tabelle 3-K multipliziert mit Faktor 0,9 (RKI 2015)

Patienten mit fortgeschrittenem RCC

Ein fortgeschrittenes RCC beschreibt eine Erkrankung, bei der aufgrund der lokalen Ausbreitung des Tumors und/oder der Bildung von Metastasen eine kurativ-operative Therapie nicht mehr möglich und daher eine systemische Therapie indiziert ist (IQWiG 2016). Demnach umfasst die Indikation fortgeschrittenes RCC nach Verständnis von Eisai solche Patienten, deren Erkrankung als primär inoperables, fortgeschrittenes oder metastasiertes RCC 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 UICC zuzuordnen (siehe Tabelle 3-A). 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 RCC dem Stadium IV nach UICC zugeordnet werden (Tabelle 3-A). Um die Anzahl der Patienten in Stadium IV schätzen zu können, muss zwischen Patienten unterschieden werden, die sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits in Stadium IV befinden und Patienten, die im Laufe der Behandlung eine Progression aus den Stadien I-III in Stadium IV erfahren.

Von Günther et al. wurde im Rahmen einer Darstellung der Versorgungssituation durch bundesweite Auswertungen von Daten klinischer Krebsregister die Verteilung der UICC-Stadien für die Diagnosejahre 2002 bis 2011 ermittelt (Günther 2014). Für das Jahr 2011 wurden Daten von 4.807 Patienten ausgewertet und folgende Verteilung auf die Stadien ermittelt: Stadium I: 61,1 %; Stadium II: 6,6 %; Stadium III: 14,8 %; Stadium IV: 13,5 %; keine Stadien-Zuteilung: 3,9 %. Demnach beträgt der Anteil an Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Diagnose in Stadium IV befinden, 13,5 % (Tabelle 3-M). Weiterhin findet sich in der Literatur ein Anteil von 20 bis 30 % an Patienten, die bereits mit Metastasen diagnostiziert werden (Ljungberg 1999; Ljungberg 2011). Es ist davon auszugehen, dass ein Anteil von 20 bis 30 % an Patienten mit Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose zum heutigen Zeitpunkt zu hoch ist, da aufgrund verbesserter Methoden zur Diagnostik Nierenkarzinome zunehmend in Frühstadien erkannt werden (LPO 2015). Diese Werte werden deshalb bezüglich der Berechnung der Zielpopulation vernachlässigt.

Bezüglich der Patienten, die im Laufe der Behandlung eine Progression aus den Stadien I-III in Stadium IV erfahren, wurde eine Studie von Wolff et al. identifiziert (Wolff 2016). Die Autoren analysierten einen Datensatz mit 8.873 Patienten nach Operation eines nicht-metastasierten RCC. Bei 15,2 % der Patienten trat ein Rezidiv auf. Rezidiv war dabei definiert als systemisches Rezidiv (Fernmetastasen und/oder nicht-regionäre Lymphknotenmetastasen) und/oder lokales Rezidiv (ipsilaterale Nebennierenmetastasen oder regionäre Lymphknotenmetastasen). Ein isoliertes lokales Rezidiv wurde hingegen als operatives Versagen und nicht als Rezidiv gewertet. Somit ist die Definition eines Rezidiv von Wolff et al. sehr gut mit den Kriterien für Stadium IV nach UICC vereinbar und der Anteil von 15,2 % fließt in die Berechnung der Anzahl der Patienten, die im Laufe der Behandlung eine Progression aus den Stadien I-III in Stadium IV erfahren, mit ein (Tabelle 3-M). Da sich 82,5 % der Patienten bei Diagnose in den Stadien I-III befinden und 15,2 % dieser Patienten eine Progression in Stadium IV erfahren, beträgt der Anteil an Patienten mit RCC, die im Laufe der Behandlung eine Progression aus Stadium I-III in Stadium IV erfahren, 12,5 % (Günther 2014; Wolff 2016) (Tabelle 3-M).

Eine Summierung des Anteils der Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Diagnose in Stadium IV befinden und des Anteils der Patienten, die im Laufe der Behandlung eine Progression aus den Stadien I-III in Stadium IV erfahren, ergibt den Anteil der Patienten, die sich in Stadium IV befinden (Tabelle 3-M). Demnach werden sich im Jahr 2016 3.881 bis 7.012 Patienten mit RCC in Stadium IV befinden (Tabelle 3-M).

Tabelle 3-M: Patienten beider Geschlechter mit fortgeschrittenem RCC (UICC Stadium IV) in Deutschland im Jahr 2016

	Untergrenze	Obergrenze
Anteil Stadium IV bei Diagnose ¹	13,5 %	13,5 %
Anteil Progression in Stadium IV ²	12,5 %	12,5 %
Anteil Patienten in Stadium IV ³	26,0 %	26,0 %
Anzahl Patienten in Stadium IV ⁴	3.881	7.012
UICC: Union internationale contre le cancer 1 (Günther 2014) 2 Multiplikation des Anteils, der Patienten, die sich bei Diagnose in Stadium I-III befinden (82,5 %) und des Anteils der Patienten, die nach Wolff et al. ein Rezidiv entwickeln (15,2 %) (Günther 2014; Wolff 2016) 3 Summe Anteil Stadium IV bei Diagnose und Anteil Progression in Stadium IV. 4 Werte aus Tabelle 3-L, Spalte Gesamt, multipliziert mit Faktor 0,26		

Patienten in Zweitlinienbehandlung

Zur Abschätzung der Anzahl an Patienten in Zweitlinienbehandlung wurde ein Review von Escudier et al. identifiziert, der Beobachtungen aus einem spezialisierten Zentrum bezüglich des Anteils an Patienten in Zweitlinienbehandlung berichtet (Escudier 2012). Hier wurden 52 % von 252 Patienten mit RCC in Zweitlinie behandelt. Demnach befinden sich im Jahr 2016 voraussichtlich 2.018 bis 3.646 Patienten in Zweitlinienbehandlung (Tabelle 3-N).

Tabelle 3-N: Patienten mit RCC in Stadium IV in Zweitlinienbehandlung in Deutschland im Jahr 2016

	Untergrenze	Obergrenze
Anteil Patienten in Zweitlinienbehandlung ¹	52,0 %	52,0 %
Anzahl Patienten in Zweitlinienbehandlung ²	2.018	3.646
1 (Escudier 2012) 2 Werte aus Tabelle 3-M, Zeile Anzahl Patienten im Stadium IV, multipliziert mit Faktor 0,520		

Patienten nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie

Bezüglich der Anteile an Patienten mit fortgeschrittenem RCC, die in Erstlinie mit einer gegen VEGF gerichteten Therapie behandelt wurden, wurden zwei Quellen identifiziert. Laut einer Auswertung der Daten niedergelassener Ärzte in Bayern durch die Kassenärztliche Vereinigung Bayerns (KVB) wurden im Quartal 4/2013 84,0 % von 325 Patienten in Erstlinie mit Sunitinib, Pazopanib, Bevacizumab, Axitinib oder Sorafenib behandelt (KVB 2014). Betrachtet man nur die Patienten, die im Quartal 4/2013 mit der Erstlinienbehandlung begonnen haben, so wurden 91,9 % von 74 Patienten auf die oben genannten Wirkstoffe eingestellt. Siebels et al. erhoben für das Jahr 2010 die Therapieentscheidungen beim RCC in Deutschland. Hierzu wurden niedergelassene Urologen, niedergelassene Onkologen, Klinikurologen und Klinikonkologen von April bis Mai 2010 zu ihrem Ordnungsverhalten

befragt (Siebels 2011). Ca. 73 bis 84 % der Ärzte verschrieben gegen VEGF gerichtete Therapien (Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib oder Pazopanib) in Erstlinie. Da Pazopanib erst 2010 die Zulassung zur Behandlung des RCC erhielt, liegt der Verordnungsanteil in letzterer Erhebung nur zwischen 0,0 und 0,9 %, während er in der Erhebung der KVB zwischen 26,8 % und 32,4 % liegt. Dies könnte erklären, weshalb die Ergebnisse der Erhebung von Siebel et al. leicht unter den Ergebnissen der Erhebung der KVB liegen. Deshalb wird zur Bestimmung des Anteils an Patienten mit einer gegen VEGF gerichteter Vortherapie die Quelle der KVB herangezogen (KVB 2014). Als Untergrenze wird mit einem Anteil von 84,0 % und als Obergrenze mit einem Anteil von 91,9 % gerechnet (Tabelle 3-O). Im Jahr 2016 befinden sich 1.695 bis 3.351 Patienten mit RCC in Stadium IV und wurden mit einer gegen VEGF gerichteten Vortherapie behandelt (Tabelle 3-O).

Tabelle 3-O: Patienten mit RCC in Stadium IV mit gegen VEGF gerichteter Vortherapie

	Untergrenze	Obergrenze
Anteil Patienten mit gegen VEGF gerichteter Vortherapie ¹	84,0 %	91,9 %
Anzahl Patienten mit gegen VEGF gerichteter Vortherapie ²	1.695	3.351
1 (KVB 2014)		
2 Werte aus Tabelle 3-N multipliziert mit Faktor 0,840 bzw. 0,919		

Patienten in der GKV

Der Anteil der Versicherten in der GKV wurde der aktuellsten Veröffentlichung des GKV-Spitzenverbands zu Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung entnommen (GKV-Spitzenverband 2016). Laut GKV-Spitzenverband beträgt der Anteil der Versicherten in der GKV aktuell 87,01 %. Folglich beträgt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 1.475 bis 2.916 (Tabelle 3-P).

Tabelle 3-P: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

	Untergrenze	Obergrenze
Anteil Patienten in GKV ¹	87,01 %	87,01 %
Anzahl Patienten in GKV ²	1.475	2.916
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		
1 (GKV-Spitzenverband 2016)		
2 Werte aus Tabelle 3-O multipliziert mit Faktor 0,8701		

Zusammenfassung: Herleitung der Zielpopulation

Tabelle 3-Q: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

	Untergrenze	Obergrenze
Anzahl Patienten mit Nierenkarzinom	16.585	29.965
Anteil Patienten mit RCC	90,0 %	90,0 %
Anzahl Patienten mit RCC	14.927	26.969
Anteil Patienten in Stadium IV	26,0 %	26,0 %
Anzahl Patienten in Stadium IV	3.881	7.012
Anteil Patienten in Zweitlinienbehandlung	52,0 %	52,0 %
Anzahl Patienten in Zweitlinienbehandlung	2.018	3.646
Anteil Patienten mit gegen VEGF gerichteter Vortherapie	84,0 %	91,9 %
Anzahl Patienten mit gegen VEGF gerichteter Vortherapie	1.695	3.351
Anteil Patienten in GKV	87,01 %	87,01 %
Anzahl Patienten in GKV	1.475	2.916
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RCC: Renal Cell Carcinoma; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Lenvatinib (Kispplx®)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	erheblich	1.475 – 2.916
VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der erwachsenen GKV-Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen bei der Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Everolimus besteht, beträgt unter Berücksichtigung der Angaben zu Prävalenz und Inzidenz im Abschnitt 3.2.3 und der Ausführungen in Abschnitt 3.2.4, insbesondere der Tabelle 3-Q 1.475 bis 2.916.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Grundlage für die im Abschnitt 3.2 erforderlichen Daten und Angaben sind fachspezifische Lehrbücher sowie relevante Publikationen aus Fachzeitschriften zum RCC. Es wurde keine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

Zur Beschreibung der Erkrankung (Abschnitt 3.2.1) und des therapeutischen Bedarfs (Abschnitt 3.2.2) erfolgte am 16.02.2016 und am 04.04.2016 eine orientierende Suche nach nationalen und internationalen Leitlinien, die Informationen zu RCC liefern. Die Aktualität der identifizierten Leitlinien wurde am 08.08.2016 und 09.08.2016 überprüft und ggf. wurden

veraltete Versionen gegen aktuelle Versionen ausgetauscht. Dabei wurden folgende Leitlinien identifiziert:

- European Society for Medical Oncology (ESMO), 2014: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (<http://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Renal-Cell-Carcinoma>)
- European Association of Urology, 2016: EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma (<https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>)
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2015: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms (http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-01701-1_S3_Nierenzellkarzinom_2015-09.pdf)
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, 2013: Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) (<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@view/html/index.html>)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2016: Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).

Suchbegriffe waren „Nierenzellkarzinom“, „Nierenkrebs“, „klarzelliges Nierenzellkarzinom“, „nicht klarzelliges Nierenzellkarzinom“, „renal cancer“, „renal cell carcinoma“, „clear cell renal cell carcinoma“, „non-clear cell renal cell carcinoma“.

Zur Beantwortung spezifischer Fragestellungen erfolgten Handrecherchen über den Zeitraum vom 17.02.2016 bis 31.03.2016 über Suchmaschinen im Internet mit relevanten Schlagwörtern, z. B. „Klassifikation“, „(Histo)Pathologie“, „fortgeschrittenes (progredientes) Nierenzellkarzinom“, „metastasiertes Nierenzellkarzinom“, „inoperables Nierenzellkarzinom“ oder „Subtypen“. Außerdem wurden die Referenzlisten bereits identifizierter relevanter Artikel gesichtet, um weitere relevante Publikationen zu lokalisieren. Die identifizierten Publikationen wurden auf ihre Verwendbarkeit überprüft; bei Eignung wurde der Volltext gelesen. Eingeschlossen wurden alle Publikationen, die neben den o.g. Quellen einen zusätzlichen relevanten Informationsgewinn zu den folgenden Themen erbrachten:

- Beschreibung und Klassifikation der Erkrankung
- Behandlungsoptionen des fortgeschrittenen RCC
- Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.

Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland (Abschnitt 3.2.3) und der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) wurden am 22.03.2016, 23.03.2016 und 30.03.2016

- auf den Internetseiten des Zentrums für Krebsregisterdaten (http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html)

- der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (<http://www.gekid.de/>) und
- des Statistischen Bundesamtes (www.destatis.de)

Daten heruntergeladen bzw. recherchiert.

Die Aktualität von Internetdokumenten wurde am 08.08.2016 und 09.08.2016 überprüft.

Ergänzend hierzu wurde zwischen dem 23.03.2016 und dem 05.04.2016 eine Recherche über Suchmaschinen im Internet mit relevanten Schlagwörtern, z.B. „renal cell carcinoma“, „epidemiology“, „incidence“, „prevalence“, „Epidemiologie“, „Nierenzellkarzinom“, „Nierenkrebs“, „Inzidenz“ und „Prävalenz“, durchgeführt. Die Recherche erfolgte nicht systematisch. Treffer wurden online gescreent. Die Aktualität von Internetdokumenten wurde am 08.08.2016 und 09.08.2016 überprüft.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Albiges L., Choueiri T. K., Escudier B. J. et al. 2015. *A systematic review of sequencing and combinations of systemic therapy in metastatic renal cancer*. *European Urology* 67 (1), S. 100–110.
2. Alt A. L., Boorjian S. A., Lohse C. M. et al. 2011. *Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma*. *Cancer* 117 (13), S. 2873–2882.
3. American Cancer Society (ACS) 2016a. *Kidney Cancer (Adult) - Renal Cell Carcinoma*. Verfügbar unter: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003107-pdf.pdf>, abgerufen am: 08.08.2016.
4. American Cancer Society (ACS) 2016b. *Kidney Cancer (Adult) - Renal Cell Carcinoma: Survival rates for kidney cancer by stage*. Verfügbar unter: <http://www.cancer.org/cancer/kidneycancer/detailedguide/kidney-cancer-adult-survival-rates>, abgerufen am: 17.08.2016.
5. Bedke J., Kruck S., Gakis G. et al. 2015. *Checkpoint modulation--A new way to direct the immune system against renal cell carcinoma*. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 11 (5), S. 1201–1208.

6. Belldegrun A. S. 2007. *Renal Cell Carcinoma: Prognostic Factors and Patient Selection*. Verfügbar unter: [http://www.europeanurology.com/article/S1569-9056\(07\)00019-X/fulltext/renal-cell-carcinoma-prognostic-factors-and-patient-selection-img-src-manager-uploads-els-articles-s1569-9056-07-00019-x-assets-eulogo1-jpg-alt-eulogo1](http://www.europeanurology.com/article/S1569-9056(07)00019-X/fulltext/renal-cell-carcinoma-prognostic-factors-and-patient-selection-img-src-manager-uploads-els-articles-s1569-9056-07-00019-x-assets-eulogo1-jpg-alt-eulogo1), abgerufen am: 08.08.2016.
7. Bellmunt J. 2007. *Current Treatment in Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC): Impact of Targeted Therapies in the Management of RCC*. Targeted Agents in the Management of Renal Cell Carcinoma: The Role of the Urologist. A Satellite Symposium to the 21st European Association of Urology Annual Congress, 7 April 2006, Paris, France. *European Urology Supplements* 6 (7), S. 484–491.
8. Bellmunt J. und Guix M. 2009. *The medical management of metastatic renal cell carcinoma: integrating new guidelines and recommendations*. *BJU International* 103 (5), S. 572–577.
9. Bosniak M. A. 1986. *The current radiological approach to renal cysts*. *Radiology* 158 (1), S. 1–10.
10. Bukowski R. M., Kabbinavar F. F., Figlin R. A. et al. 2007. *Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer*. *Journal of Clinical Oncology* 25 (29), S. 4536–4541.
11. Busch J., Erber B., Magheli A. et al. 2015. *Metastasiertes Nierenzellkarzinom: Status der Therapie 2015*. *Dtsch Arztebl International* 112 (37), S. [4].
12. Cairns P. 2011. *Renal Cell Carcinoma*. *Cancer Biomarkers* 9 (1-6), S. 461–473.
13. Chow W. H., Gridley G., Fraumeni J. F., Jr. et al. 2000. *Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men*. *The New England Journal of Medicine* 343 (18), S. 1305–1311.
14. Choyke P. L., Glenn G. M., Walther M. M. et al. 2003. *Hereditary renal cancers*. *Radiology* 226 (1), S. 33–46.
15. Clague J., Lin J., Cassidy A. et al. 2009. *Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis*. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 18 (3), S. 801–807.
16. Cohen H. T. und McGovern F. J. 2005. *Renal-cell carcinoma*. *The New England Journal of Medicine* 353 (23), S. 2477–2490.
17. Corgna E., Betti M., Gatta G. et al. 2007. *Renal cancer*. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 64 (3), S. 247–262.
18. Decker H. J. 2007. *Hereditäre Nierentumoren: Aktuelle Aspekte zur genetischen Beratung*. *medgen* 19 (2), S. 239–244.
19. Delahunt B., Chevillet J. C., Martignoni G. et al. 2013. *The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters*. *The American Journal of Surgical Pathology* 37 (10), S. 1490–1504.

20. Eble J. N., Togashi K. und Pisani P. 2004. *Renal Cell Carcinoma*, in: Eble J. N. et al. (Hrsg.), *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. IARC Press, Lyon, S. 12–14.
21. Edge S. B., Byrd D. R., Compton C. C. et al. 2010. *Kidney*, in: American Joint Committee on Cancer (AJCC) (Hrsg.), *AJCC Cancer Staging Manual*, 7. Aufl. Springer, S. 291–298.
22. Eisai Europe Ltd. 2016. *Fachinformation Kisplyx® 4/10 mg Hartkapseln: Stand August 2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 19.09.2016.
23. Eisai Inc. 2015. *Studienbericht der Studie E7080-G000-205*. Data on file.
24. Escudier B. J., Porta C., Schmidinger M. et al. 2014. *Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncology* 25 (Suppl 3), S. iii49-56.
25. Escudier B. J., Szczylik C., Porta C. et al. 2012. *Treatment selection in metastatic renal cell carcinoma: expert consensus*. *Nature Reviews Clinical Oncology* 9 (6), S. 327–337.
26. Flanigan R. C., Mickisch G., Sylvester R. et al. 2004. *Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis*. *The Journal of Urology* 171 (3), S. 1071–1076.
27. Gago-Dominguez M., Yuan J. M., Castela J. E. et al. 2001. *Family history and risk of renal cell carcinoma*. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 10 (9), S. 1001–1004.
28. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) 2014. *Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland -Neuerkrankungen (Inzidenz)*. Verfügbar unter: <http://www.gekid.de/>, abgerufen am: 08.08.2016.
29. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) 2015a. *Der GEKID Atlas - Ergebnisse der Hochrechnungen für Deutschland*. Verfügbar unter: http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/Ergebnisse%20GEKID%20Atlas%20Deutschland_2015.pdf, abgerufen am: 08.08.2016.
30. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) 2015b. *Der interaktive Krebs-Atlas der GEKID - Methodische Hinweise*. Verfügbar unter: <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/Methoden%20GEKID%20Atlas.pdf>, abgerufen am: 08.08.2016.
31. GKV-Spitzenverband 2016. *Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung: Zuletzt aktualisiert: Juni 2016*. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2016_q1/GKV_Kennzahlen_Booklet_Q1-2016_300dpi_2016-06-30.pdf, abgerufen am: 08.08.2016.
32. Greco F. 2013. *Metastatic renal cell carcinoma: an invincible enemy?* *European Urology* 63 (4), S. 653-4; discussion 655-6.
33. Grépin R. und Pages G. 2010. *Molecular mechanisms of resistance to tumour anti-angiogenic strategies*. *Journal of Oncology* 2010, S. 835680.

34. Grignon D. J., Eble J. N., Bonsib S. et al. 2004. *Clear cell renal cell carcinoma*, in: Eble J. N. et al. (Hrsg.), *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. IARC Press, Lyon, S. 23–25.
35. Günther B. und Wegener G. 2014. *Versorgungsdaten im Bereich Nierenkarzinom: 5. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz*. Verfügbar unter: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/DKK2014_Versorgungsdaten_04.03.2014_Geaendert_Karte_MM.pdf, abgerufen am: 18.08.2016.
36. Heng D. Y. C., Wells J. C., Rini B. I. et al. 2014. *Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*. *European Urology* 66 (4), S. 704–710.
37. Heng D. Y. C., Xie W., Regan M. M. et al. 2009. *Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study*. *Journal of Clinical Oncology* 27 (34), S. 5794–5799.
38. Hutson T. E., Escudier B. J., Esteban E. et al. 2014. *Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma*. *Journal of Clinical Oncology* 32 (8), S. 760–767.
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2012. *Axitinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/40/#tab/nutzenbewertung>, abgerufen am: 08.08.2016.
40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016. *Nivolumab (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Version 1.0 vom 28.07.2016*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1445/2016-05-01_D-230_Nivolumab_nAWG-Niere_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf, abgerufen am: 02.08.2016.
41. Ivanyi P. und Grünwald V. 2015. *Die Systemische Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms – Zurück in die Zukunft?* *Aktuelle Urologie* 46 (06), S. 467–472.
42. Kassenärztliche Vereinigung Bayerns (KVB) 2014. *Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms in Bayern: Welche Substanz? Welche Sequenz?* Verfügbar unter: <https://www.curacampus.de/campus-web/app/medienfile.9300437.e87aef85-485b-42a3-9c2e-52520d9bb0dc.original.pdf;jsessionid=5ED8AB35DC7D4ECFD52FD800889A901B/Onkologie%20-%20Vereinbarung%20-%20Nierenzellkarzinom.pdf>, abgerufen am: 08.08.2016.

43. Keegan K. A., Schupp C. W., Chamie K. et al. 2012. *Histopathology in Surgically Treated Renal Cell Carcinoma: Survival Differences by Subtype and Stage*. The Journal of Urology 188 (2), S. 391–397.
44. Kim S. P., Alt A. L., Weight C. J. et al. 2011. *Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort*. The Journal of Urology 185 (6), S. 2035–2039.
45. Kirchner H. H., Casper J., Gauler T. et al. 2013. *Nierenzellkarzinom (Hypernephrom): Leitlinie*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@view/html/index.html>, abgerufen am: 08.08.2016.
46. Kudelin N., Bolukbas S., Eberlein M. et al. 2013. *Metastasectomy with standardized lymph node dissection for metastatic renal cell carcinoma: an 11-year single-center experience*. The Annals of Thoracic Surgery 96 (1), S. 265-70: discussion 270-1.
47. Lee C. T., Katz J., Fearn P. A. et al. 2002. *Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information*. Urologic Oncology 7 (4), S. 135–140.
48. Leibovich B. C., Lohse C. M., Crispen P. L. et al. 2010. *Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma*. The Journal of Urology 183 (4), S. 1309–1315.
49. Leitlinienprogramm Onkologie (LPO) 2015. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: Langversion 1.0*. AWMF-Registernummer 043/017-OL. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-017OL-1_S3_Nierenzellkarzinom_2015-09.pdf, abgerufen am: 08.08.2016.
50. Ljungberg B., Alamdari F. I., Rasmuson T. et al. 1999. *Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy*. BJU International 84 (4), S. 405–411.
51. Ljungberg B., Bensalah K., Bex A. et al. 2016. *EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: © European Association of Urology*. Verfügbar unter: https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/#7_4, abgerufen am: 08.08.2016.
52. Ljungberg B., Bensalah K., Canfield S. E. et al. 2015. *EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update*. European Urology 67 (5), S. 913–924.
53. Ljungberg B., Campbell S. C., Choi H. Y. et al. 2011. *The epidemiology of renal cell carcinoma*. European Urology 60 (4), S. 615–621.
54. Lopez-Beltran A., Carrasco J. C., Cheng L. et al. 2009. *2009 update on the classification of renal epithelial tumors in adults*. International Journal of Urology 16 (5), S. 432–443.
55. Motzer R. J. 2015a. *Lenvatinib/everolimus improves survival better than everolimus alone in metastatic renal cell cancer*. Clinical Advances in Hematology & Oncology 13 (8), S. 512–513.

56. Motzer R. J., Bacik J. und Mazumdar M. 2004. *Prognostic Factors for Survival of Patients with Stage IV Renal Cell Carcinoma: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience*. *Clinical Cancer Research* 10 (18 Pt 2), S. 6302S-6303S.
57. Motzer R. J., Hutson T. E., Glen H. et al. 2015b. *Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial*. *Lancet Oncology* 16 (15), S. 1473–1482.
58. Motzer R. J., Mazumdar M., Bacik J. et al. 1999. *Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma*. *Journal of Clinical Oncology* 17 (8), S. 2530–2540.
59. Mueller-Lisse U. G. und Mueller-Lisse U. L. 2010. *Imaging of advanced renal cell carcinoma*. *World Journal of Urology* 28 (3), S. 253–261.
60. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2016. *Kidney Cancer Version 3.2016: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)*. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp, abgerufen am: 08.08.2016.
61. Négrier S., Gravis G., Perol D. et al. 2011. *Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial*. *Lancet Oncology* 12 (7), S. 673–680.
62. Neumann E., Stenzl A. und Bedke J. 2015. *Metastasiertes Nierenzellkarzinom - Zytoreduktive Nephrektomie und Metastasenresektion*. RCC-Symposium. Hämatologie und Onkologie 5, S. 80–83.
63. Ng C. S., Wood C. G., Silverman P. M. et al. 2008. *Renal cell carcinoma: diagnosis, staging, and surveillance*. *AJR American Journal of Roentgenology* 191 (4), S. 1220–1232.
64. Novara G., Ficarra V., Antonelli A. et al. 2010. *Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed?* *European Urology* 58 (4), S. 588–595.
65. Orphanet 2016. *Nierenzellkarzinom: ORPHA217071*. Verfügbar unter: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=18821&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Nierenzellkarzinom&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite\(n\)/Krankheitsgruppe=Nierenzellkarzinom&title=Nierenzellkarzinom&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=18821&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Nierenzellkarzinom&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite(n)/Krankheitsgruppe=Nierenzellkarzinom&title=Nierenzellkarzinom&search=Disease_Search_Simple), abgerufen am: 08.08.2016.
66. Patard J.-J., Leray E., Rioux-Leclercq N. et al. 2005. *Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience*. *Journal of Clinical Oncology* 23 (12), S. 2763–2771.
67. Pavlovich C. P. und Schmidt L. S. 2004. *Searching for the hereditary causes of renal-cell carcinoma*. *Nature Reviews Cancer* 4 (5), S. 381–393.

68. Piechota J., Wörtler K., van Ahlen H. et al. 1997. *Rationelle Diagnostik und operative Therapie des Nierenzellkarzinoms mit Tumorthrombus in der V. cava*. Der Urologe Ausg. A 36 (1), S. 54–63.
69. Pischon T., Lahmann P. H., Boeing H. et al. 2006. *Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)*. International Journal of Cancer 118 (3), S. 728–738.
70. Powles T., Staehler M., Ljungberg B. et al. 2016. *Updated EAU Guidelines for Clear Cell Renal Cancer Patients Who Fail VEGF Targeted Therapy*. European Urology 69 (1), S. 4–6.
71. Ravaud A., Barrios C. H., Alekseev B. et al. 2015. *RECORD-2: phase II randomized study of everolimus and bevacizumab versus interferon alpha-2a and bevacizumab as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma*. Annals of Oncology 26 (7), S. 1378–1384.
72. Retz M. und Gschwend J. E. 2010. *Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms*. TZM News. Verfügbar unter: http://www.tumorzentrum-muenchen.de/fileadmin/Downloads/TZMNews2010_01.pdf, abgerufen am: 08.08.2016.
73. Rini B. I., Bellmunt J., Clancy J. et al. 2014. *Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon alfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: INTORACT trial*. Journal of Clinical Oncology 32 (8), S. 752–759.
74. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) 2015. *Krebs in Deutschland 2011/2012*. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 08.08.2016.
75. Siebels M., Hegele A., Varga Z. et al. 2011. *Metastatic renal cell cancer in Germany in 2010. Impact of different target therapies*. Der Urologe Ausg. A 50 (9), S. 1110–1117.
76. Sobin L. H., Gospodarowicz M. und Wittekind C. 2009. *Kidney: ICD-O C64*, in: Sobin L. H. et al. (Hrsg.), *UICC International Union Against Cancer. TNM - Classification of Malignant Tumours*, 7. Aufl. Wiley-Blackwell, S. 255–257.
77. Sonpavde G., Willey C. D. und Sudarshan S. 2014. *Fibroblast growth factor receptors as therapeutic targets in clear-cell renal cell carcinoma*. Expert Opinion on Investigational Drugs 23 (3), S. 305–315.
78. Srigley J. R., Delahunt B., Eble J. N. et al. 2013. *The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia*. The American Journal of Surgical Pathology 37 (10), S. 1469–1489.
79. St. Bernard R., Zheng L., Liu W. et al. 2005. *Fibroblast growth factor receptors as molecular targets in thyroid carcinoma*. Endocrinology 146 (3), S. 1145–1153.

80. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2016a. *Bevölkerungsstand 2011 auf Grundlage des Zensus 2011*. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html, abgerufen am: 08.08.2016.
81. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2016b. *Vorausberechneter Bevölkerungsstand, Variante 1*. Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=35EE11A83C7FAD6319F789BAF1DC26BB.tomcat_GO_2_2?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1470723027749&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12421-0002&auswahltext=%23Z-31.12.2021%2C31.12.2020%2C31.12.2019%2C31.12.2018%2C31.12.2017%2C31.12.2016%2C31.12.2015%2C31.12.2014%23SBEVPR1-BEV-VARIAN&werteabruf=Werteabruf, abgerufen am: 08.08.2016.
82. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2016c. *Vorausberechneter Bevölkerungsstand, Variante 2*. Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=35EE11A83C7FAD6319F789BAF1DC26BB.tomcat_GO_2_2?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1470723027749&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12421-0002&auswahltext=%23SBEVPR1-BEV-VARIAN%23Z-31.12.2021%2C31.12.2020%2C31.12.2019%2C31.12.2018%2C31.12.2017%2C31.12.2016%2C31.12.2015%2C31.12.2014&werteabruf=Werteabruf, abgerufen am: 09.08.2016.
83. Stjepanovic N. und Capdevila J. 2014. *Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: specific role of lenvatinib*. *Biologics: Targets and Therapy* 8, S. 129–139.
84. Sun M., Lughezzani G., Jeldres C. et al. 2009. *A proposal for reclassification of the Fuhrman grading system in patients with clear cell renal cell carcinoma*. *European Urology* 56 (5), S. 775–781.
85. Sun M., Shariat S. F., Cheng C. et al. 2011. *Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review*. *European Urology* 60 (4), S. 644–661.
86. Tumorregister München 2016a. *ICD-10 C64: Nierenkarzinom: Survival*. Verfügbar unter: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64__G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf, abgerufen am: 09.08.2016.
87. Tumorregister München 2016b. *ICD-10 C64: Nierenkarzinom: Inzidenz und Mortalität*. Verfügbar unter: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC64__G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf, abgerufen am: 09.08.2016.
88. Union internationale contre le cancer (UICC) 2011. *TNM changes between the 6th and 7th editions: List of corrections*. Updated in May 2011. Verfügbar unter: http://www.uicc.org/sites/main/files/atoms/files/TNM_List_of__corrections__may2011.pdf, abgerufen am: 09.08.2016.

89. Weikert S., Boeing H., Pischon T. et al. 2008. *Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition*. American Journal of Epidemiology 167 (4), S. 438–446.
90. Wolff I., May M., Hoshcke B. et al. 2016. *Do we need new high-risk criteria for surgically treated renal cancer patients to improve the outcome of future clinical trials in the adjuvant setting? Results of a comprehensive analysis based on the multicenter CORONA database*. European Journal of Surgical Oncology 2016, S. epub ahead of print.
91. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2012. *Aufgaben*. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/ZfKD/Aufgaben/aufgaben_node.html, abgerufen am: 09.08.2016.
92. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2015a. *Datenbankabfrage - 1-Jahres-Prävalenzen, Fallzahlen, 2007-2011*. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, abgerufen am: 09.08.2016.
93. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2015b. *Datenbankabfrage - 5-Jahres-Prävalenzen, Fallzahlen, 2007 bis 2011*. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, abgerufen am: 09.08.2016.
94. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2015c. *Datenbankabfrage - Inzidenz, Fallzahlen*. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, abgerufen am: 09.08.2016.
95. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2015d. *Datenbankabfrage - Inzidenz, Raten*. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, abgerufen am: 09.08.2016.
96. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2015e. *Datenbankabfrage - Inzidenz; Fallzahlen nach Altersgruppen*. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, abgerufen am: 09.08.2016.
97. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2015f. *Datenbankabfrage - Prävalenzen, Fallzahlen*. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, abgerufen am: 09.08.2016.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Lenvatinib (Kisplyx®) (Eisai Europe Ltd. 2016)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	Kontinuierlich, einmal täglich oral	365	1
Everolimus (Afinitor®) als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib (Kisplyx®):				
Everolimus (Afinitor®) (Novartis Pharma 2016)	Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt	Kontinuierlich, einmal täglich oral	365	1
Everolimus (Afinitor®) als zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Everolimus (Afinitor®) (Novartis Pharma 2016)	Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt	Kontinuierlich, einmal täglich oral	365	1
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen:				
Lenvatinib (Kisplyx®) (Eisai Europe Ltd. 2016)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	Keine Abweichung des Behandlungsmodus zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>bzw.: beziehungsweise; ggf.: gegebenenfalls; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Everolimus

Die Angaben in Tabelle 3-3 zu Lenvatinib und Everolimus als Bestandteil der Kombinationstherapie wurden den aktuell gültigen Fachinformationen von Lenvatinib (Kisplyx®) mit Stand August 2016 und Everolimus (Afinitor®) mit Stand Mai 2016

entnommen (Eisai Europe Ltd. 2016; Novartis Pharma 2016). Gemäß Fachinformation von Lenvatinib werden Lenvatinib und Everolimus zeitgleich einmal täglich oral eingenommen (Eisai Europe Ltd. 2016). Es ist keine maximale Therapiedauer angegeben. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis eine nicht akzeptable Toxizität auftritt (Eisai Europe Ltd. 2016).

Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Angaben in Tabelle 3-3 wurden der aktuell gültigen Fachinformation von Everolimus (Afinitor®) mit Stand Mai 2016 entnommen (Novartis Pharma 2016). Gemäß Fachinformation wird Everolimus einmal täglich oral eingenommen. Es ist keine maximale Therapiedauer angegeben. „Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, solange ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis inakzeptable toxische Nebenwirkungen auftreten“ (Novartis Pharma 2016).

Gemäß den Tragenden Gründen zur Nutzenbewertung von Lenvatinib (Lenvima®) nach § 35a SGB V wird im Falle fehlender Angaben zur maximalen Therapiedauer trotz der patientenindividuell unterschiedlichen Therapiedauer als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen (G-BA 2015a). Dies wurde im vorliegenden Dossier sowohl für das zu bewertende Arzneimittel in Kombination mit Everolimus als auch für die ZVT umgesetzt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Lenvatinib (Kisplyx®) (Eisai Europe Ltd. 2016)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	Kontinuierlich, einmal täglich oral	365
Everolimus (Afinitor®) als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib (Kisplyx®):			
Everolimus (Afinitor®) (Novartis Pharma 2016)	Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt	Kontinuierlich, einmal täglich oral	365
Everolimus (Afinitor®) als zweckmäßige Vergleichstherapie:			
Everolimus (Afinitor®) (Novartis Pharma 2016)	Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt	Kontinuierlich, einmal täglich oral	365
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen:			
Lenvatinib (Kisplyx®) (Eisai Europe Ltd. 2016)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	Keine Abweichung des Behandlungsmodus zwischen der gesamten Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.	
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
bzw.: beziehungsweise; ggf.: gegebenenfalls; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor			

Da die Behandlungsmodi für Lenvatinib (Kisplyx®) und Everolimus (Afinitor®) gemäß der jeweiligen gültigen Fachinformation wie in Tabelle 3-3 dargestellt eine kontinuierliche Behandlung einmal täglich vorsehen, ergeben sich pro Patient 365 Behandlungstage pro Jahr (Tabelle 3-4) (Eisai Europe Ltd. 2016; Novartis Pharma 2016). Die Behandlungen erfolgen jeweils kontinuierlich, solange ein klinischer Nutzen besteht oder bis inakzeptable Toxizitäten bzw. Nebenwirkungen auftreten.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Lenvatinib (Kisplyx®) (Eisai Europe Ltd. 2016)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	365	18 mg	6,57 g [365*18 mg] (DDD: 24 mg)
Everolimus (Afinitor®) als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib (Kisplyx®):				
Everolimus (Afinitor®) (Novartis Pharma 2016)	Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt	365	5 mg	1,825 g [365*5 mg] (DDD: 10 mg)
Everolimus (Afinitor®) als zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Everolimus (Afinitor®) (Novartis Pharma 2016)	Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt	365	10 mg	3,65 g [365*10 mg] (DDD: 10 mg)
bzw.: beziehungsweise; DDD: Defined Daily Dose; ggf.: gegebenenfalls; g: Gramm; mg: Milligramm; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Everolimus

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Lenvatinib und Everolimus als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib pro Patient basieren auf den Vorgaben der gültigen Fachinformation zu Lenvatinib (Kisplyx®) (Eisai Europe Ltd. 2016). Die definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose, DDD) von Lenvatinib beträgt gemäß der amtlichen Fassung des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Index für Deutschland des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 24 mg (DIMDI 2016). Dies basiert auf der in der Fachinformation von Lenvima® empfohlenen Tagesdosis für die Behandlung des radiojod-refraktären differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (Eisai Europe Ltd. 2015) und wird, da es nicht auf Kisplyx® übertragen werden kann, hier ergänzend angeführt. Laut der Fachinformation von Kisplyx® beträgt die empfohlene Dosis Lenvatinib 18 mg einmal täglich (Eisai Europe Ltd. 2016). Die 18 mg pro Tag werden mit der Gabe einer Hartkapsel à 10 mg und zwei Hartkapseln à 4 mg erreicht. Laut der Fachinformation von Lenvatinib beträgt die empfohlene Dosis Everolimus als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib 5 mg täglich (Eisai Europe Ltd. 2016). Für die Kombinationstherapie Lenvatinib und Everolimus ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 6,57 g Lenvatinib und 1,825 g Everolimus pro Patient (Tabelle 3-5).

Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der ZVT Everolimus pro Patient basieren auf den Vorgaben der gültigen Fachinformation zu Everolimus (Afinitor®) (Novartis Pharma 2016). Laut dieser beträgt die empfohlene Dosis Everolimus 10 mg einmal täglich (Novartis Pharma 2016). Dies entspricht der DDD-Angabe gemäß der amtlichen Fassung des ATC-Index für Deutschland des DIMDI (DIMDI 2016). Für die Monotherapie mit Everolimus ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3,65 g pro Patient (Tabelle 3-5).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und

§ 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)¹	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Lenvatinib (Kisplicx [®] , (Eisai Europe Ltd. 2016)), PZN 12448125	2.214,55 (4 mg Hartkapseln, 30 St)	2.089,58
Lenvatinib (Kisplicx [®] , (Eisai Europe Ltd. 2016)), PZN 12448131	2.214,55 (10 mg Hartkapseln, 30 St)	2.089,58
Everolimus (AFINITOR [®] , (Novartis Pharma 2016)), PZN 9911772	1.689,99 (2,5 mg Tabletten, 30 St)	1.594,98
Everolimus (AFINITOR [®] , (Novartis Pharma 2016)), PZN 5140102	3.322,66 (5 mg Tabletten, 30 St)	3.134,41
Everolimus (AFINITOR [®] , (Novartis Pharma 2016)), PZN 5140125	4.722,09 (10 mg Tabletten, 30 St)	4.453,91
Everolimus (AFINITOR [®] , (Novartis Pharma 2016)), PZN 3300346	14.051,64 (10 mg Tabletten, 90 St)	13.250,65
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; St: Stück 1 Preis- und Produktstand Lauer-Taxe: 15.07.2016 (Lauer-Fischer 2016)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Berechnung der Kosten von Lenvatinib (Kisplicx[®]) und Everolimus (Afinitor[®]) erfolgte auf Basis des Apothekenabgabepreises (AAP) unter Berücksichtigung der gesetzlichen Abschläge nach § 130 und § 130a SGB V. Der für das Jahr 2016 gültige fixe Apotheken-Abschlag gemäß § 130 SGB V, Abs. 1 beträgt 1,77 € pro Packung. Sämtliche Herstellerrabatte gemäß § 130a SGB V wurden der Lauer-Taxe entnommen. Alle in Tabelle 3-6 genannten Handelsformen (Wirkstärke und Packungsgröße) sowie anfallende Rabatte wurden ebenfalls der Lauer-Taxe entnommen (Preis- und Produktstand: 15.07.2016) (Lauer-Fischer 2016).

Der GKV-relevante Arzneimittelpreis wurde wie folgt berechnet:

GKV-relevanter Arzneimittelpreis = AAP - (Apotheken-Abschlag + Herstellerrabatt).

Zuzahlungen der Patienten wurden bei der Ermittlung der GKV-Kosten entsprechend dem Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V nicht berücksichtigt (G-BA 2015b; IQWiG 2015).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Lenvatinib (Kisplyx®) (Eisai Europe Ltd. 2016)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	Keine	Keine	Keine
Everolimus (Afinitor®) als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib (Kisplyx®):				
Everolimus (Afinitor®) (Novartis Pharma 2016)	Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt	Keine	Keine	Keine
Everolimus (Afinitor®) als zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Everolimus (Afinitor®) (Novartis Pharma 2016)	Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt	Keine	Keine	Keine
bzw.: beziehungsweise; etc.: et cetera; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu notwendigen zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den aktuell gültigen Fachinformationen von Lenvatinib (Kisplyx®) und Everolimus (Afinitor®) entnommen (Eisai Europe Ltd. 2016; Novartis Pharma 2016). Für beide Wirkstoffe fallen keine zusätzlichen Kosten an, die über die üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen und berücksichtigt werden müssten.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Lenvatinib (Kispalyx®) (Eisai Europe Ltd. 2016)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	Keine	Keine	Keine
Everolimus (Afinitor®) als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib (Kispalyx®):				
Everolimus (Afinitor®) (Novartis Pharma 2016)	Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt	Keine	Keine	Keine
Everolimus (Afinitor®) als zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Everolimus (Afinitor®) (Novartis Pharma 2016)	Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt	Keine	Keine	Keine
bzw.: beziehungsweise; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen

nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Lenvatinib (Kisplyx®) (Eisai Europe Ltd. 2016)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	76.269,67	112.497.763,25 – 222.402.357,72
Everolimus (Afinitor®) als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib (Kisplyx®):			
Everolimus (Afinitor®) (Novartis Pharma 2016)	Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt	38.145,77	56.265.010,75 – 111.233.065,32
Kombinationstherapie Lenvatinib (Kisplyx®) und Everolimus (Afinitor®)			
Lenvatinib (Kisplyx®) (Eisai Europe Ltd. 2016) Everolimus (Afinitor®) (Novartis Pharma 2016)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	114.415,44	168.762.774,00 – 333.635.423,04
Everolimus (Afinitor®) als zweckmäßige Vergleichstherapie:			
Everolimus (Afinitor®) (Novartis Pharma 2016)	Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt	53.797,64	79.351.519,00 – 156.873.918,24
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>bzw.: beziehungsweise; engl: englisch; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor</p>			

Der Rechenweg für die in Tabelle 3-10 dargestellten Jahrestherapiekosten wird im Folgenden genau erläutert.

Aufgrund der kontinuierlichen Gabe von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus sowie der ZVT wird die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr mit 365 berücksichtigt (G-BA 2015a). Es erfolgt kein Aufrunden der Packungen pro Jahr.

Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Everolimus

Laut der Fachinformation von Lenvatinib beträgt die empfohlene Dosis Lenvatinib 18 mg einmal täglich (Eisai Europe Ltd. 2016). Die 18 mg pro Tag werden anhand von einer Hartkapsel à 10 mg und zwei Hartkapseln à 4 mg erreicht. Eine Packung Lenvatinib Hartkapseln der Wirkstärke 10 mg als auch der Wirkstärke 4 mg enthalten jeweils 30 Hartkapseln. Demnach errechnet sich ein Jahresverbrauch von 24,33 ($2 \cdot 365 / 30$) Packungen der Wirkstärke 4 mg und 12,17 ($1 \cdot 365 / 30$) Packungen der Wirkstärke 10 mg pro Patient. Wie in Tabelle 3-6 dargestellt, betragen die Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für Lenvatinib 2.089,58 € für eine Packung der Wirkstärke 4 mg bzw. der Wirkstärke 10 mg. Multipliziert mit dem jährlichen Verbrauch ergeben sich für Lenvatinib Gesamtkosten in Höhe von 76.269,67 € pro Jahr und Patient.

Laut der Fachinformation von Lenvatinib beträgt die empfohlene Dosis Everolimus als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib 5 mg täglich (Eisai Europe Ltd. 2016). Die wirtschaftlichste, verordnungsfähige Packung ist Everolimus der Wirkstärke 5 mg mit 30 Tabletten. Demnach errechnet sich ein Jahresverbrauch von 12,17 ($1 \cdot 365 / 30$) Packungen der Wirkstärke 5 mg pro Patient. Wie in Tabelle 3-6 dargestellt, betragen die Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für eine 30 Stück Packung Everolimus der Wirkstärke 5 mg 3.134,41 €. Multipliziert mit dem jährlichen Verbrauch ergeben sich für Everolimus Gesamtkosten in Höhe von 38.145,77 € ($12,17 \cdot 3.134,41$ €) pro Jahr und Patient.

Die Gesamtkosten der Kombinationstherapie von Lenvatinib und Everolimus ergeben sich aus der Summe der Einzelkosten für Lenvatinib und Everolimus und betragen 114.415,44 € pro Patient und Jahr. Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich somit für die Kombinationstherapie aus Lenvatinib und Everolimus Kosten in Höhe von 168.762.774,00 € bis 333.635.423,04 € pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Laut der Fachinformation von Everolimus beträgt die empfohlene Dosis Everolimus als Monotherapie 10 mg einmal täglich (Novartis Pharma 2016). Die wirtschaftlichste, verordnungsfähige Packung ist Everolimus der Wirkstärke 10 mg mit 90 Tabletten. Demnach errechnet sich ein Jahresverbrauch von 4,06 ($1 \cdot 365 / 90$) Packungen der Wirkstärke 10 mg pro Patient. Wie in Tabelle 3-6 dargestellt, betragen die Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für eine 90 Stück Packung Everolimus der Wirkstärke 10 mg 13.250,65 €. Multipliziert mit dem jährlichen Verbrauch ergeben sich für die Everolimus-Monotherapie Gesamtkosten in Höhe von 53.797,64 € ($4,06 \cdot 13.250,65$ €) pro Jahr und Patient.

Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich somit für die zweckmäßige Vergleichstherapie Everolimus Kosten in Höhe von 79.351.519,00 € bis 156.873.918,24 €

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zielpopulation von Lenvatinib (Kisplyx®) in Kombination mit Everolimus umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die mit einer gegen VEGF gerichteten Therapie vorbehandelt wurden (Eisai Europe Ltd. 2016). Auf Basis der in Abschnitt 3.2.3 dargestellten epidemiologischen Daten zur Inzidenz und Prävalenz wurde die GKV-Zielpopulation für das Jahr 2016 in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet. Diese umfasst 1.475 bis 2.916 Patienten.

Zur systemischen Behandlung des fortgeschrittenen RCC in Zweitlinie sind seit längerer Zeit die zielgerichtet wirksamen Substanzen Axitinib, Pazopanib, Sorafenib, Sunitinib und Everolimus zugelassen. Im Rahmen einer Untersuchung der KVB wurden Daten zu Verordnungen aller niedergelassenen Ärzte unterschiedlicher Fachgruppen in Bayern für Patienten mit RCC erfasst (KVB 2014). Demnach erhielten im Quartal 4 / 2013 insgesamt 88 Patienten eine systemische Zweitlinientherapie und davon 65 Patienten eine Zweitlinientherapie nach Vortherapie mit einer gegen VEGF gerichteten Therapie. Hiervon erhielten 20 Patienten Axitinib (31 %), 24 Patienten Everolimus (37 %), sechs Patienten Pazopanib (9 %) und jeweils fünf Patienten Sorafenib (8 %) bzw. Sunitinib (8 %).

Im April 2016 wurde mit Nivolumab der erste PD-1 Checkpoint-Inhibitor zur Behandlung des fortgeschrittenen RCC nach Vortherapie zugelassen (B-MS 2016). Zudem befindet sich derzeit neben Lenvatinib noch ein weiterer TKI - Cabozantinib - im europäischen Zulassungsverfahren.

Aufgrund der durch die Neuzulassungen zu erwartenden Neustrukturierung des Marktes, lassen sich derzeit die zu erwartenden Marktanteile von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus nicht zuverlässig abschätzen.

Weitere Einflussfaktoren auf die Versorgungsanteile von Lenvatinib werden im Folgenden beschrieben.

Patienten- und Arztpräferenzen

Patienten- und Arztpräferenzen bei einer Therapieentscheidung können einen Einfluss auf die Versorgungsanteile haben. Da hierzu derzeit keine Daten vorliegen, ist eine datengestützte Berücksichtigung der Patienten- und Arztpräferenzen in der Berechnung des Versorgungsanteils nicht möglich.

Kontraindikationen

Gemäß der aktuell gültigen Fachinformation von Kispplx[®] (Lenvatinib) mit Stand August 2016 ist eine Behandlung mit Lenvatinib lediglich im Falle einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile sowie während der Stillzeit nicht angezeigt (Eisai Europe Ltd. 2016). Ebenso ist gemäß der aktuell gültigen Fachinformation von Afinitor[®] (Everolimus) mit Stand Mai 2016 eine Behandlung mit Everolimus bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Rapamycin-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile nicht angezeigt (Novartis Pharma 2016). Genauere Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sowie den Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation finden sich in Abschnitt 3.4.1. Zum Anteil der Patienten in der Indikation, die an einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Lenvatinib bzw. Everolimus oder gegen die in der Fachinformation zu Lenvatinib bzw. Everolimus unter 6.1 gelisteten Wirkstoffe leiden, sowie zum Anteil der Frauen in Stillzeit liegen derzeit keine Daten vor. Aus diesem Grund ist eine datengestützte Berücksichtigung dieser Kontraindikationen in der Berechnung des Versorgungsanteils nicht möglich.

Therapieabbrüche

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten in der Zulassungsstudie 205 zum Datenschnitt 31.07.2015 bei 13 von 51 Patienten (25,5 %) auf (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.4, Tabelle 4-28). Inwieweit sich diese Werte auch im Versorgungsalltag wiederfinden, kann zu diesem Zeitpunkt nicht beurteilt werden.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Es ist zu erwarten, dass bei einem Großteil der Patienten eine Therapie mit Lenvatinib zur Behandlung eines fortgeschrittenen RCC im ambulanten Bereich (onkologische, uroonkologische oder urologische Praxen oder Klinikambulanzen) durchgeführt wird. Die Behandlung von Patienten mit Lenvatinib im stationären Bereich stellt hingegen eher die Ausnahme dar und kann daher vernachlässigt werden.

In der Zusammenschau der oben genannten Aspekte, insbesondere des Umstandes der insgesamt drei Neuzulassungen in 2016 im Anwendungsgebiet und der daraus resultierenden, momentan noch nicht absehbaren Auswirkungen auf die Leitlinien und damit den Therapiealgorithmus, ist eine seriöse, fundierte Abschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile und / oder ihrer Veränderungen nicht möglich.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie oben festgestellt, ist eine seriöse, fundierte Schätzung der erwarteten Versorgungsanteile und / oder ihrer Veränderungen nicht möglich. Somit können auch keine Änderungen von Jahrestherapiekosten plausibel dargelegt werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Abschnitte 3.3.1 und 3.3.2 Angaben zu den genauen Behandlungsmodi und Tagesdosen von Lenvatinib und Everolimus als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib wurden der aktuell gültigen Fachinformation von Lenvatinib (Kisplyx®) mit Stand August 2016 entnommen. Angaben zum genauen Behandlungsmodus und der Tagesdosis von Everolimus als Monotherapie wurden der aktuell gültigen Fachinformation von Everolimus (Afinitor®) mit Stand Mai 2016 entnommen. Die Fachinformationen wurden dem Fachinfo-Service entnommen. Die Recherche erfolgte am 19.09.2016 bzw. am 08.08.2016.

Abschnitt 3.3.3: Die Preisangaben wurden der großen Deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) mit Stand 15.07.2016 entnommen (Lauer-Fischer 2016). Die Berechnungsgrundlage der gesetzlichen Rabatte basiert auf §§ 130 und 130a SGB V.

Abschnitt 3.3.4: Für die Ermittlung der eventuell zusätzlich notwendigen Leistungen wurden die Angaben in den Fachinformationen von Lenvatinib (Kispplx[®]) und Everolimus (Afinitor[®]) überprüft.

Abschnitt 3.3.5: Die Angaben ergeben sich aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.2.4 und 3.3.1 bis 3.3.4.

Abschnitt 3.3.6: Den Angaben liegen eigene Berechnungen zugrunde.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb (B-MS) 2016. *Fachinformation OPDIVO[®] 10 mg/ml: Stand Mai 2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 08.08.2016.
2. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2016. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2016*. Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2016/atc-ddd-amtlich-2016.pdf>, abgerufen am: 09.08.2016.
3. Eisai Europe Ltd. 2015. *Fachinformation LENVIMA[®] 4 mg/10 mg Hartkapseln: Stand Mai 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 08.08.2016.
4. Eisai Europe Ltd. 2016. *Fachinformation Kispplx[®] 4/10 mg Hartkapseln: Stand August 2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 19.09.2016.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lenvatinib*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3495/2015-12-17_AM-RL-XII_Lenvatinib_2015-07-01-D-164_TrG.pdf, abgerufen am: 09.08.2016.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015b. *Verfahrensordnung*. In der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 18. Dezember 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf, abgerufen am: 09.08.2016.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015. *Allgemeine Methoden: Version 4.2 vom 22.04.2015*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf, abgerufen am: 09.08.2016.

8. Kassenärztliche Vereinigung Bayerns (KVB) 2014. *Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms in Bayern: Welche Substanz? Welche Sequenz?* Verfügbar unter: <https://www.curacampus.de/campus-web/app/medienfile.9300437.e87aef85-485b-42a3-9c2e-52520d9bb0dc.original.pdf;jsessionid=5ED8AB35DC7D4ECFD52FD800889A901B/Onkologie%20-%20Vereinbarung%20-%20Nierenzellkarzinom.pdf>, abgerufen am: 08.08.2016.
9. Lauer-Fischer 2016. *Everolimus - Afinitor® - Preis- und Produktstand 15.07.2016*. Data on file.
10. Novartis Pharma 2016. *Fachinformation Afinitor® 2,5/5/10 mg Tabletten: Stand Mai 2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 08.08.2016.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Lenvatinib wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation von Kispilyx® (Lenvatinib) mit Stand August 2016 übernommen (Eisai Europe Ltd. 2016).

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Die Behandlung mit Kispilyx® 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 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 3-R), 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 3-S 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 (Novartis Pharma 2016)).

Bei Toxizitäten, bei denen man davon ausgeht, dass sie in Zusammenhang mit Lenvatinib und Everolimus stehen, muss zuerst die Lenvatinib-Dosis reduziert werden (Tabelle 3-S), 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.

Tabelle 3-R: 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
	Grad 4*	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
Arterielle Thromboembolien	Jeder Grad	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung

Nebenwirkung	Schweregrad	Maßnahme	Dosisreduktion und Fortsetzung der Lenvatinib-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
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.

(Eisai Europe Ltd. 2016)

Tabelle 3-S: Dosisanpassungen der empfohlenen Lenvatinib-Tagesdosis^a

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

mg: Milligramm

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

(Eisai Europe Ltd. 2016)

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[®] (Eisai Europe Ltd. 2015)) 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).

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 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 3-T durchgeführt werden.

Tabelle 3-T: 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 (Eisai Europe Ltd. 2016)	

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 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 %; 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 den 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 intrakranialen 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 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 Barriermethode 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 Kisplyx® 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.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen besteht keine von den zuvor genannten abweichende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgende Beschreibung wurde aus dem Anhang II des European Public Assessment Reports (EPAR) – Product Information übernommen (EMA 2016a).

II B. Bedingungen oder Beschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

II C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichende Bedingungen für das Inverkehrbringen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgende Beschreibung wurde dem EPAR für Kisplyx® (Lenvatinib) der EMA (Stand 21.07.2016) entnommen (EMA 2016b).

Tabelle 3-U: Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans

Sicherheitsrisiko	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Hypertonie	Fachinformation, Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant
Proteinurie	Fachinformation, Abschnitte 4.4 und 4.8 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant
Niereninsuffizienz oder Nierenfunktionsstörung	Fachinformation, Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant
Hypokaliämie	Fachinformation, Abschnitt 4.8 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant
Herzinsuffizienz	Fachinformation, Abschnitte 4.4 und 4.8 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant
Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)	Fachinformation, Abschnitte 4.4 und 4.8 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant
Hepatotoxizität	Fachinformation, Abschnitte 4.4 und 4.8 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant

Sicherheitsrisiko	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Blutungen	Fachinformation, Abschnitte 4.4 und 4.8 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant
Arterielle Thromboembolien (ATE)	Fachinformation, Abschnitte 4.4 und 4.8 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant
QT-Zeit-Verlängerung	Fachinformation, Abschnitte 4.4 und 4.8 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant
Hypokalzämie	Fachinformation, Abschnitte 4.4 und 4.8	Keine geplant.
Hypothyreose	Fachinformation, Abschnitte 4.4 und 4.8 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant
Gastrointestinale Perforation und Fistelbildung	Fachinformation, Abschnitte 4.4 und 4.8 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant.
Venöse Thromboembolien (VTE)	Fachinformation, Abschnitt 4.8	Keine geplant.
Abnormales Schwangerschaftsergebnis, Ausscheidung in die Muttermilch	Fachinformation, Abschnitt 4.6 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant
Fertilität von Männern und Frauen	Fachinformation, Abschnitte 4.6 und 5.3 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant
Pankreatitis	Zurzeit werden keine Risikominimierungsmaßnahmen empfohlen, da nicht durch ausreichende klinische Daten belegt ist, dass es sich hierbei um ein identifiziertes Risiko handelt. Der Bedarf für Risikominimierungsmaßnahmen wird neu überdacht, sobald die Überprüfung der Pharmakovigilanzdaten abgeschlossen ist. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant

Sicherheitsrisiko	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Knochen- und Zahnanomalien bei Kindern und Jugendlichen	Fachinformation, Abschnitte 4.2 und 5.3 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant
Erschwerte Wundheilung	Zurzeit werden keine Risikominimierungsmaßnahmen empfohlen, da nicht durch ausreichende klinische Daten belegt ist, dass es sich hierbei um ein identifiziertes Risiko handelt. Der Bedarf für Risikominimierungsmaßnahmen wird neu überdacht, sobald die Überprüfung der Pharmakovigilanzdaten abgeschlossen ist.	Keine geplant
Erkrankungen, die einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) ähneln	Zurzeit werden keine Risikominimierungsmaßnahmen empfohlen, da nicht durch ausreichende klinische Daten belegt ist, dass es sich hierbei um ein identifiziertes Risiko handelt. Der Bedarf für Risikominimierungsmaßnahmen wird neu überdacht, sobald die Überprüfung der Pharmakovigilanzdaten abgeschlossen ist. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Keine geplant
Mögliche Induktion/Inhibition des von CYP-3A4 vermittelten Arzneimittel-stoffwechsels durch Lenvatinib	Zurzeit werden keine Risikominimierungsmaßnahmen empfohlen, da nicht durch ausreichende klinische Daten belegt ist, dass es sich hierbei um ein identifiziertes Risiko handelt. Der Bedarf für Risikominimierungsmaßnahmen wird neu überdacht, sobald die Überprüfung der Pharmakovigilanzdaten abgeschlossen ist. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Keine geplant
Überdosierung (Everolimus als Begleitmedikation) (Nierenzellkarzinom)	Zurzeit werden keine Risikominimierungsmaßnahmen empfohlen, da nicht durch ausreichende klinische Daten belegt ist, dass es sich hierbei um ein identifiziertes Risiko handelt. Der Bedarf für Risikominimierungsmaßnahmen wird neu überdacht, sobald die Überprüfung der Pharmakovigilanzdaten abgeschlossen ist. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Keine geplant
Anwendung bei Kindern und Jugendlichen	Fachinformation, Abschnitt 4.2 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant
Anwendung bei schweren Leberfunktionsstörungen	Fachinformation, Abschnitt 4.2 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant
Anwendung bei schweren Nierenfunktionsstörungen	Fachinformation, Abschnitt 4.2 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant

Sicherheitsrisiko	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Anwendung bei Patienten anderer ethnischer Abstammung als Europäer oder Asiaten	Fachinformation, Abschnitte 4.2 und 4.4 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant
Anwendung bei Patienten ≥ 75 Jahre	Fachinformation, Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant
Langzeitanwendung	UE wie kardiovaskuläre Ereignisse können bei Langzeitbehandlung auftreten und eine fortlaufende Erfassung von Langzeit-Sicherheitsdaten ist für alle Indikationen wichtig. Bei einem Nierenzellkarzinom werden derzeit keine Risikominimierungsmaßnahmen empfohlen, da sich die Expositionsdauer bei der Kombination mit der Lebensspanne der behandelten Patientenpopulation deckt: 72 % der Gesamtzahl der Patientenjahre mit Exposition stammen von Patienten, die mindestens 12 Monate lang behandelt wurden, während das mediane Überleben von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom, die mit dieser Kombination behandelt wurden, bei 25,5 Monaten liegt. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant
CYP-3A4: Cytochrom P450 3A4; EU: Europäische Union; UE: Unerwünschtes Ereignis/Unerwünschte Ereignisse (EMA 2016b)		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichende Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem Risk-Management-Plan abweichende weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung zu benennen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichende Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zur Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurden die folgenden Quellen verwendet:

- Fachinformation Kisplyx[®] (Eisai Europe Ltd. 2016)
- Fachinformation Lenvima[®] (Eisai Europe Ltd. 2015)
- Kisplyx: EPAR Product Information (EMA 2016a)
- Kisplyx: EPAR Assessment Report (EMA 2016b)

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eisai Europe Ltd. 2015. *Fachinformation LENVIMA[®] 4 mg/10 mg Hartkapseln: Stand Mai 2015.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 08.08.2016.
2. Eisai Europe Ltd. 2016. *Fachinformation Kisplyx[®] 4/10 mg Hartkapseln: Stand August 2016.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 19.09.2016.
3. European Medicines Agency (EMA) 2016a. *Assessment Report for Kisplyx / lenvatinib (EPAR): Anhänge I - III.* Data on file.
4. European Medicines Agency (EMA) 2016b. *Assessment Report for Kisplyx / lenvatinib (EPAR): Procedure No. EMEA/H/C/004224/0000.* Data on file.
5. Novartis Pharma 2016. *Fachinformation Afinitor[®] 2,5/5/10 mg Tabletten: Stand Mai 2016.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 08.08.2016.