

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lenvatinib (Lenvima[®])

Eisai GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 18.09.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Eigene Tabellen	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	34
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	39
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	42

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	38
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	38
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	39
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	39
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	40
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	40
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	41

Eigene Tabellen

Tabelle 1-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen	15
Tabelle 1-B: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib vs. Sorafenib auf Endpunktebene..	29
Tabelle 1-C: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Lenvatinib vs. Sorafenib	33
Tabelle 1-D: Dosisanpassungen der empfohlenen Tagesdosis von Lenvatinib bei HCC-Patienten	44
Tabelle 1-E: Unerwünschte Wirkungen, die eine Dosisanpassung von Lenvatinib beim DTC und HCC erfordern	44
Tabelle 1-F: Empfohlene Hypertonie-Behandlung	48

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADO	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
AFP	Alpha-Fetoprotein
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BOR	Best Overall Response
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CR	Complete Response
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFG	Asparaginsäure, Phenylalanin, Glycin
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
EASL	European Association for the Study of the Liver
EC	European Commission
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30
EORTC QLQ-HCC18	European Organization for Research and Treatment of Cancer - HCC-specific Quality of Life Questionnaire
EQ-5D	EuroQoL Five Dimension Health Questionnaire
FDA	Food and Drug Administration
FGF	Fibroblast Growth Factor
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCC	Hepatocellular Carcinoma
HR	Hazard Ratio
IIR	Independent Imaging Review
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ITT	Intention-to-treat
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
mRECIST	modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NCI	National Cancer Institute
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall Survival
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
PDGFR	Platelet-Derived Growth Factor Receptor
PFS	Progression-Free Survival
PR	Partial Response
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
RCT	Randomized Controlled Trial(s)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RPLS	Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinase
SAG	Scientific Advisory Group
SUE	Schwerwiegende(s) UE
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event(s)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
VAS	Visual Analogue Scale
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

Name:	Hilmar Mehlig
Position:	Market Access Manager
Adresse:	Eisai GmbH Lyoner Straße 36 60528 Frankfurt/Main
Telefon:	Telefonnummer: 069-66 585 95 Mobil: 0160 355 69 53
Fax:	069-66 585 25
E-Mail:	hilmar_mehlig@eisai.net

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Lenvatinib
Handelsname:	Lenvima®
ATC-Code:	L01XE29

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

Lenvatinib ist ein Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK)-Inhibitor, der selektiv die Kinaseaktivitäten der Rezeptoren VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) und VEGFR3 (FLT4) des vaskulären Endothelwachstumsfaktors (VEGF) sowie andere, mit dem proangiogenen und onkogenen Signalweg in Zusammenhang stehende RTK, einschließlich der Rezeptoren FGFR1, 2, 3 und 4 des Fibroblasten-Wachstumsfaktors (FGF) und den Rezeptor PDGFR α , den Blutplättchen-Wachstumsfaktor (PDGF), sowie die Rezeptoren KIT und RET, hemmt.

Die anti-angiogenen Eigenschaften von Lenvatinib ergeben sich vor allem durch die Hemmung der Rezeptor-Tyrosinkinasen VEGFR und FGFR, aber auch durch die Hemmung der Rezeptor-Tyrosinkinasen PDGFR und KIT (c-KIT). Die anti-proliferative Funktion von Lenvatinib entsteht durch zwei Mechanismen. Zum einen kontrolliert Lenvatinib über die Hemmung der Rezeptor-Tyrosinkinasen RET, c-KIT und PDGFR die aberrante Tumorzell-Proliferation. Zum anderen beeinflusst Lenvatinib durch die Hemmung von FGFR1 bis 4 und PDGFR α / β die Mikroumgebung des Tumors.

Lenvatinib (Lenvima®) ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem Leberzellkarzinom (engl. Hepatocellular Carcinoma, HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben. In dieser Indikation ist in Deutschland außerdem Sorafenib (Nexavar®) zugelassen, ein weiterer Tyrosin-Kinase-Inhibitor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Multiple Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), wie Lenvatinib und Sorafenib, können verschiedene Signalwege gleichzeitig hemmen, indem sie auf mehrere Rezeptoren wirken. Die multiple Hemmung wichtiger RTK bietet zusätzlich die Option, mögliche Kompensationsstrategien der Tumorzellen ebenfalls zu blockieren. Lenvatinib ist ein multipler TKI mit einem im Vergleich zu Sorafenib anderen Inhibitionsprofil, da Lenvatinib zusätzlich zu den VEGFR-Subtypen auch FGFR 1 bis 4 hemmt. Durch die FGFR-Inhibition kann bei Lenvatinib die häufig beobachtete Entwicklung einer Resistenz gegen VEGF / VEGFR-Inhibitoren umgangen werden.

Lenvatinib gehört zudem zu einer Klasse von TKI mit einem neuen Bindungsmechanismus. Alle vor Lenvatinib zugelassenen VEGFR2 TKI binden an die ATP-Bindungsstelle von VEGFR-2. Hierbei können die Inhibitoren entweder die aktive Form von VEGFR-2, die sogenannte DFG-in Konformation (benannt nach der Orientierung der konservierten Aminosäure-Triade Asparaginsäure (D), Phenylalanin (F) und Glycin (G) am N-Terminus der Aktivierungsschleife), oder die inaktive Form von VEGFR2, die sogenannte DFG-out Konformation binden. Typ-II Inhibitoren, wie z.B. Sorafenib, binden die inaktive Form von VEGFR2, die sogenannte DFG-out Konformation, und zusätzlich die benachbarte nichtkonservierte allosterische Region. Diese Art der Bindung bedingt eine langsame Assoziations- und Dissoziationskinetik, d.h. eine lange Bindungsdauer bei meist hoher Selektivität. Lenvatinib hingegen zeigt als Typ-I-Inhibitor einen neuartigen Bindungsmechanismus, indem es die DFG-in Konformation und zusätzlich die benachbarte nichtkonservierte allosterische Region bindet. Dies resultiert in einer schnellen Assoziationskinetik und einer verlängerten Bindungsdauer und damit in einer mehr als zehnfach besseren Wirksamkeit gegen VEGFR2 im Vergleich zu Sorafenib. Zudem bedingt die zusätzliche Bindung an die benachbarte Region eine mit Sorafenib vergleichbare Selektivität.

Zusammenfassend hebt sich Lenvatinib von dem im Anwendungsgebiet zugelassenen zielgerichteten Therapeutikum Sorafenib durch die Blockade möglicher Kompensationsstrategien der Tumorzellen, und damit der Resistenzentwicklung gegen die alleinige VEGF / VEGFR Inhibition, sowie durch seine effektive Hemmung der Rezeptor-Tyrosinkinasen über ein neuartiges Bindungsprinzip entscheidend ab.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
„Lenvima ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1)“.	20.08.2018	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
LENVIMA ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.	Datum der Erteilung der Zulassung: 28. Mai 2015

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben	Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Lenvatinib als systemische Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit Leberzellkarzinom und gut erhaltener Leberfunktion in fortgeschrittenem Stadium und in intermediärem Stadium, soweit Patienten progredient nach oder ungeeignet für lokoregionäre Therapien sind, ist: Sorafenib.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Das final zugelassene Anwendungsgebiet unterscheidet sich von dem zum Zeitpunkt der Beratungsanforderung bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (engl. European Medicines Agency, EMA) eingereichten Anwendungsgebiet, das wie folgt lautete: Lenvatinib ist zugelassen für erwachsene Patienten mit Leberzellkarzinom. Für dieses ursprüngliche Anwendungsgebiet hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) bestimmt: „Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Lenvatinib zur Behandlung des Leberzellkarzinoms für Patienten ohne kurative Therapieintention und für die eine lokoregionäre Therapie nicht in Frage kommt ist:

- a) für Patienten mit Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-Stadium B oder C
 - a1) mit Child-Pugh A oder keine Leberzirrhose: Sorafenib
 - a2) mit Child-Pugh B oder mit Sorafenib vorbehandelt: Best-Supportive-Care
- b) für Patienten mit BCLC-Stadium D: Best-Supportive-Care“

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nach der Beratungsanforderung wurde das Anwendungsgebiet von Lenvatinib spezifiziert: Lenvatinib ist zugelassen als Monotherapie für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem Leberzellkarzinom ohne vorhergehende Behandlung mit einer systemischen Therapie. Wie in Modul 3.1. erläutert, ergibt sich aus der Spezifizierung, dass die vom G-BA definierte Patientenpopulation b (Patienten im BCLC-Stadium D) außerhalb des Anwendungsgebietes liegt, da es sich hierbei per Definition der BCLC Kriterien, um Patienten im Endstadium und nicht im fortgeschrittenen Stadium handelt.

Aus diesen Änderungen des Anwendungsgebietes ergibt sich folgende ZVT:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Lenvatinib als systemische Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit Leberzellkarzinom und gut erhaltener Leberfunktion in fortgeschrittenem Stadium und in intermediärem Stadium, soweit Patienten progredient nach oder ungeeignet für lokoregionäre Therapien sind, ist: Sorafenib.

Im vorliegenden Dossier wird der Nachweis des Zusatznutzens gegenüber Sorafenib geführt und die vom G-BA bestimmte ZVT damit vollständig umgesetzt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Fragestellung

Wie ist die quantitative und qualitative Evidenz aus RCT (Randomized Controlled Trial(s), randomisierte(n) kontrollierte(n) Studie(n)) hinsichtlich eines Zusatznutzens von Lenvatinib als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulären Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben, im Vergleich zu Sorafenib hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie der patientenrelevanten Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit zu bewerten?

Datenquellen

Der Nachweis des Nutzens und des Zusatznutzens von Lenvatinib erfolgt im Rahmen eines direkten Vergleichs von Lenvatinib gegenüber der systemischen Therapie mit Sorafenib basierend auf den Ergebnissen der randomisierten kontrollierten pivotalen Phase-III-Studie 304.

Die Studie 304 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 1-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	E1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben 	A1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten < 18 Jahre, die nicht E1 entsprechen
Intervention	E2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten mit einem Körpergewicht \geq 60 kg zu Baseline: Lenvatinib (12 mg), oral ▪ Patienten mit einem Körpergewicht < 60 kg zu Baseline: Lenvatinib (8 mg), oral 	A2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lenvatinib in anderer als der gemäß Fachinformation empfohlenen Tagesdosis (12 mg für Patienten mit einem Körpergewicht \geq 60 kg oder 8 mg für Patienten mit einem Körpergewicht < 60 kg)
Vergleichstherapie	E3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sorafenib in zugelassener Tagesdosis (800 mg), oral 	A3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sorafenib in nicht zugelassener Tagesdosis
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Mindestens einer der gelisteten Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ OS ▪ PFS ▪ Morbidität (Symptome) ▪ Gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Unerwünschte Ereignisse 	A4	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Andere Endpunkte als in E4 ▪ Punkt- und Streumaße nicht vorhanden
Studientypen	E5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RCT 	A5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tierexperimentelle Studien ▪ Keine RCT
Studiendauer	E6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer 	A6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer
Sprache	E7	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Englisch oder Deutsch 	A7	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vollpublikation zu RCT 	A8	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen ▪ Kein Studienbericht
Studienstatus	E9	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Studien, für die Ergebnisse vorliegen 	A9	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen

kg: Kilogramm; mg: Milligramm; OS: Overall Survival; PFS: Progression Free Survival; RCT: Randomized Controlled Trial

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung erfolgte auf Studienebene und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt auf Basis des klinischen Studienberichts. Die Extraktion und Dokumentation wurde unter Verwendung von Anhang 4-F und mittels der folgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte durchgeführt:

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials, das aus der Selektion der Studienpopulation resultiert, wurde anhand der Randomisierung der Patienten vorgenommen. Dabei mussten die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die daraus resultierende Verteilung der Patienten adäquat durchgeführt und dokumentiert worden sein. Ebenfalls musste die Randomisierungssequenz den Behandlern verborgen geblieben sein. Um eine Verzerrung der Studienergebnisse durch den Patienten oder den Behandler zu vermeiden, sollten beide in adäquater Weise verblindet worden sein. Bei offen durchgeführten Studien ist die mögliche Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial zu diskutieren. Des Weiteren wurde kritisch überprüft, ob die gültigen Kriterien für das Studiendesign eingehalten wurden.

Um eine Verzerrung auf Ebene der Studienendpunkte ausschließen zu können, mussten alle festgelegten Zielgrößen vollständig berichtet werden. Dabei wird die ITT-Population als die Studienpopulation mit dem geringsten Verzerrungspotenzial betrachtet. Die Einhaltung des ITT-Prinzips wurde im Einklang mit den Vorgaben des vorliegenden Dokuments u.a. dann als adäquat umgesetzt bewertet, wenn der Nichtberücksichtigungsanteil (von z.B. Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten) in der Auswertung < 5% betrug.

Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte in den Kategorien der Ergebnissicherheit „hoch“ und „niedrig“. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Eine relevante Verzerrung ist dann anzunehmen, wenn sich die Ergebnisse insgesamt oder die Ergebnisse auf Endpunktebene grundlegend verändern.

Wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (A) mit „hoch“ bewertet, erfolgte die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (B) ebenfalls als „hoch“. Ein hohes Verzerrungspotenzial führte nicht zum Ausschluss der Daten.

Das Ausmaß der qualitativen Ergebnissicherheit auf Studien- und Endpunktebene wurde anschließend auf Basis des Verzerrungspotenzials und der EMA-Kriterien für die Zulassung auf Grundlage einer einzelnen pivotalen Studie bestimmt. Die letztgenannten Kriterien werden durch die Erteilung einer Zulassung für Lenvima[®] zur Behandlung des HCC auf Basis einer Phase-III-Studie als gegeben betrachtet.

Patientenrelevante Endpunkte

Im vorliegenden Nutzendossier werden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte ausgewertet:

Mortalität

- OS

Morbidität

- PFS
- EORTC QLQ-C30 (Symptome)
 - Fatigue
 - Übelkeit und Erbrechen
 - Schmerz
 - Dyspnoe
 - Schlaflosigkeit
 - Appetitminderung
 - Obstipation
 - Diarrhö
- EORTC QLQ-HCC18 (Symptome)
 - Fatigue
 - Ikterus
 - Schmerz
 - Fieber
 - Abdominale Schwellung
- EQ-5D VAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
 - Physische Funktion
 - Rollenfunktionsniveau
 - Emotionale Funktion
 - Kognitive Funktion
 - Soziale Funktion
 - Globaler Gesundheitsstatus
 - Finanzielle Schwierigkeiten
- EORTC QLQ-HCC18 (gesundheitsbezogene Lebensqualität)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Körperbild
- Ernährung
- Sexualleben

Sicherheit und Verträglichkeit

- UE
- SUE
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE mit CTCAE Grad ≥ 3

Die Objektive Ansprechrate (engl. Objective Response Rate, ORR) wird in diesem Dossier als ergänzende Analyse berichtet, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Mortalität***Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)***

OS wurde definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Lost-to-follow-up-Patienten wurden zum letzten Zeitpunkt, an dem sie bekanntermaßen am Leben waren, zensiert. Überlebende Patienten wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.

Gemäß des Rapid Reports des IQWiG stellt das OS ein herausragendes Therapieziel in der Behandlung onkologischer Erkrankungen dar. Entsprechend ist der Endpunkt OS als unmittelbar patientenrelevant anzusehen.

Morbidität***Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival, PFS)***

PFS ist definiert als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt einer dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, abhängig davon, welches dieser beiden Ereignisse zuerst eintrat. Somit dokumentiert PFS den direkten Effekt einer Behandlung auf die Tumorprogression unter Verwendung objektiver und quantitativer Methodik und ist als wertvoller Endpunkt für klinische Studien mit krankheitsmodifizierend wirkenden Substanzen anerkannt. Der Zeitpunkt der objektiven Krankheitsprogression war in der Studie 304 definiert als der früheste Zeitpunkt einer radiologisch bestätigten Krankheitsprogression. Patienten, die die Therapie aufgrund einer Krankheitsprogression beendeten oder bei denen keine radiologische Bestätigung für die Krankheitsprogression vorlag, wurden zum letzten Zeitpunkt, zu dem eine radiologische Untersuchung stattfand, zensiert. Patienten, die eine neue Therapie anfangen oder die nach mehr als einer verpassten Visite oder nach bis zu 28 Tagen der letzten Dosis der Studienmedikation verstarben oder bei denen eine Progression auftrat, wurden ebenfalls zum letzten Zeitpunkt, zu dem eine radiologische Untersuchung stattfand, zensiert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Beurteilung der Tumorprogression erfolgte in der vorliegenden Studie 304 sowohl mittels verblindeter und unabhängiger Bewertung radiologischer Verfahren (engl. Independent Imaging Review, IIR) gemäß den speziell für das HCC entwickelten modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST)-Kriterien sowie den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien v.1.1. Desweiteren erfolgte eine Beurteilung durch den Prüfarzt gemäß den mRECIST-Kriterien.

Bei den RECIST-Kriterien handelt es sich um eine etablierte Methodik, um über die Größenänderung der Zielläsionen die Tumorantwort auf die Therapie zu bewerten. Dabei wird die Größe der Zielläsionen mit einer einfachen linearen Summation gemessen, wobei nicht zwischen nekrotischem und lebensfähigem Gewebe unterschieden wird. In mehreren HCC-Studien wurde allerdings nur eine schwache Korrelation zwischen dem klinischen Nutzen neuer systemischer Therapien wie Sorafenib oder lokoregionärer Therapien und der konventionellen radiologischen Messung der Tumorantwort nachgewiesen. Limitationen der Messung der Tumorantwort mithilfe der RECIST-Kriterien ergeben sich aus (1) dem möglicherweise fehlenden Umbau von zirrhotischem Lebergewebe um den Tumor herum, (2) der diffusen, infiltrierenden Beschaffenheit vom HCC in vielen zirrhotischen Lebern, (3) der Veränderung der Tumor-Vaskularität, aber nicht der Tumorgröße und (4) der verstärkten Darstellung prämaligener dysplastischer Knoten während der arteriellen Phase und sich daraus ergebender falsch-positiver Bestimmung eines Tumorwachstums. Wie bereits im Jahr 2000 von der European Association for the Study of the Liver (EASL) festgestellt wurde, spiegelt sich beim HCC eine umfangreiche Tumor-Nekrose nicht zwangsläufig in einer Reduktion des Umfangs der Läsion wieder. Daher wurde von einem EASL-Expertengremium das Konzept der lebensfähigen Zielläsionen, die mittels kontrastverstärkender radiologischer Bildgebung identifiziert werden, vorgeschlagen. Dieses Konzept der lebensfähigen Zielläsionen wurde auch in die mRECIST-Kriterien mit aufgenommen. Bei der mRECIST-Methodik wird nekrotisches Tumorgewebe durch die fehlende Kontrastbildung innerhalb des Tumors bei der Bildgebung identifiziert.

Da die Veränderungen der intrahepatischen Läsionen durch mRECIST über die Messung der nur lebensfähigen Bereiche der Läsionen besser erfasst werden als über RECIST und die damit einhergehende Messung der gesamten Läsion, wurden in der Studie 304 mRECIST-Kriterien für die Auswertung durch den Prüfarzt herangezogen. Diese Entscheidung erfolgte in Abstimmung mit dem Steering Committee und nach Zustimmung durch die regulatorischen Behörden sowie unter Betrachtung der wissenschaftlichen Evidenz zum Zeitpunkt der Studienplanung. Für den IIR wurden sowohl die RECIST als auch die mRECIST Kriterien herangezogen.

Gemäß mRECIST ist eine Krankheitsprogression definiert als eine mindestens 20%-ige Zunahme der Summe der Durchmesser der lebensfähigen Zielläsionen, wobei die kleinste dokumentierte Summe der lebensfähigen Zielläsionen seit Behandlungsbeginn als Referenz dient. Eine Zielläsion gemäß mRECIST ist dabei definiert – wie gemäß RECIST – als eine messbare Läsion mit mindestens 1 cm Durchmesser in mindestens einer Dimension. Darüber hinaus sollte die Läsion für wiederholte Messungen geeignet sein und eine intratumorale

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

arterielle Erweiterung bei kontrastverstärkender Computertomografie (CT) oder Magnetic Resonance Imaging (MRI) zeigen. Bei Anwendung der mRECIST Kriterien werden hepatische Läsionen gemäß mRECIST und nicht-hepatische Läsionen gemäß den RECIST v.1.1 Kriterien beurteilt. Im Gegensatz zu mRECIST geht gemäß RECIST v.1.1 die komplette Läsion in die Bildung der Summe der Durchmesser mit ein.

Die in der Studie 304 herangezogenen mRECIST und RECIST-Kriterien stellen einen anerkannten und etablierten Standard zur Bestimmung des Tumoransprechens beim HCC dar.

Kommt es zu einer Tumorprogression, zu Metastasen oder zu einem Rezidiv, ist dies für den betroffenen Patienten schwerwiegend. Es kommt dabei zur Verschlechterung bzw. zum Auftreten neuer krankheitsspezifischer Symptome sowie zu einer starken psychischen Belastung, z.B. der sog. Progredienzangst. Hierbei handelt es sich um eine reaktive und bewusst wahrgenommene Furcht, die im Rahmen einer schweren, potenziell lebensbedrohlichen, oder zur Behinderung führenden Erkrankung und ihrer Behandlung entsteht. Diese Progredienzangst und deren mögliche Behandlung spielt eine immer bedeutendere Rolle im Rahmen einer palliativen Versorgung von Patientinnen und Patienten.

Eine Verlängerung des PFS führt zu einem verzögerten Eintreten der Progredienzangst und der krankheitsspezifischen Symptome, was wiederum eine Steigerung der Lebensqualität durch einen positiven Einfluss auf das physische und psychische Wohlbefinden der Patienten mit sich bringt. Das Hinauszögern einer Progression der Erkrankung wird daher von den Patienten als direkter Vorteil wahrgenommen und stellt für den Patienten einen selbst erlebbaren Therapieerfolg dar.

Nicht zuletzt deswegen wurde PFS in den letzten Jahren als Endpunkt von der EMA und der Food and Drug Administration (FDA) bei sehr unterschiedlichen onkologischen Arzneimitteln und Therapieindikationen im Rahmen klinischer Studien als patientenrelevanter Endpunkt für die Zulassung neuer Arzneimittel akzeptiert und bestätigt. Auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erachtet das PFS als klinisch relevanten Endpunkt. Ein länger anhaltendes PFS wird dabei als relevanter Endpunkt von Patientennutzen anerkannt, wenn das Ausmaß des Behandlungseffektes ausreichend groß ist, um etwaige Verträglichkeitsprobleme zu überwiegen. Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA forderte demnach bereits im Jahr 2012 in einer Stellungnahme zur Überarbeitung der „Anticancer Guideline“, dass die alleinstehende klinische Relevanz von PFS anerkannt wird. Die CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology, in der ausgewählte europäische Experten Änderungen der Anticancer Guideline berieten, stellten fest, dass PFS als klinisch relevanter Endpunkt zu betrachten ist, selbst wenn Verbesserungen im PFS nicht mit einer dokumentierten Verlängerung des OS einhergingen, solange es keine Hinweise auf negative Auswirkungen auf das Gesamtüberleben gibt. Dies wurde hauptsächlich begründet mit der Wichtigkeit, die das Hinauszögern des erstmaligen Auftretens oder die Verschlechterung von Symptomen in Verbindung mit einer Progression sowie einer nächsten Therapielinie für den Patienten besitzt. Somit ist PFS explizit nicht als Surrogat für OS, sondern als alleinstehender, patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auch diverse Fachgesellschaften teilen diese Meinung. Die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) definiert ein länger anhaltendes mehrmonatiges PFS und den damit einhergehenden Abstand zu einer lebensbedrohlichen Situation als patientenrelevanten Endpunkt. Eine Zeit ohne Progression und damit eine Zeit ohne Todesängste sieht die ADO eindeutig als relevantes Ziel für den Patienten. Nach Einschätzung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) ist das PFS ein sinnvoller und gebräuchlicher Endpunkt bei allen Therapieinterventionen mit palliativer Zielsetzung. Gegenüber dem Endpunkt Überlebenszeit hat der Endpunkt PFS den Vorteil einer geringeren Beeinflussung durch spätere Störfaktoren wie Cross-over und / oder Folgetherapien.

Ergänzend zu PFS wird in dem vorliegenden Dossier die ORR berichtet. Die ORR wurde definiert als der Anteil der Patienten mit dem besten Gesamtansprechen (engl. Best Overall Response, BOR) in Form eines vollständigen Tumoransprechens (engl. Complete Response, CR) oder eines teilweisen Tumoransprechens (engl. Partial Response, PR). Die ORR stellt somit ein Maß für die Kontrolle des Tumorwachstums dar.

Ein Ansprechen auf die Therapie wurde, analog zum PFS, unter Verwendung von IIR gemäß mRECIST bzw. als Sensitivitätsanalyse gemäß RECIST v.1.1 sowie durch den Prüfarzt gemäß mRECIST gemessen. Unter CR versteht man dabei gemäß mRECIST den vollständigen Rückgang aller intratumoralen arteriellen Erweiterungen der Zielläsionen und unter PR eine Reduktion der Summe der Durchmesser der lebensfähigen Zielläsionen um mindestens 30% im Vergleich zum Ausgangswert. Gemäß RECIST v.1.1 ist CR definiert als der vollständige Rückgang aller Zielläsionen. PR ist hingegen definiert als die Reduktion der Summe der Durchmesser der Zielläsionen um mindestens 30% im Vergleich zum Ausgangswert.

Die ORR wird in diesem Dossier als ergänzende Analyse berichtet, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

EORTC QLQ-C30

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist in der Onkologie ein häufig eingesetztes Instrument zur Bewertung der Morbidität und Lebensqualität mit insgesamt 30 Fragen. Die gestellten Fragen beziehen sich dabei auf die Symptome Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung, Obstipation, Diarrhö sowie auf die Funktionen Physische Funktion, Rollenfunktionsniveau, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion, Finanzielle Schwierigkeiten und allgemein auf den Globalen Gesundheitsstatus. Die einzelnen Items werden dabei auf einer Skala von 1 bis 4 bzw. 1 bis 7, für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus, bewertet, die zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert wird. Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der Globalskala bedeuten eine höhere Lebensqualität und auf den Symptomskalen eine Verschlechterung der Symptome. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (engl. minimal important difference, MID).

Der EORTC QLQ-C30 ist eines der höchstentwickelten und am häufigsten verwendeten Messinstrumente zur Erhebung der Lebensqualität bei Patienten mit einer Krebserkrankung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Validität des Patientenfragebogens wurde für verschiedene onkologische Indikationen bestätigt. Darüber hinaus ist der EORTC QLQ-C30 als validiertes Messinstrument gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) anerkannt.

Im Rahmen der vorliegenden Bewertung werden die Funktionsskalen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen, während die Symptomskalen der Messung der Krankheitssymptome dienen.

EORTC QLQ-HCC18

Der EORTC QLQ-HCC18 ist ein HCC-spezifischer Fragebogen mit 18 Fragen bezüglich der Symptome Fatigue, Ikterus, Schmerz, Fieber und Abdominale Schwellung sowie der Items Körperbild, Ernährung und Sexualleben und wurde entwickelt, um die Sensitivität und Spezifität von HCC-bezogenen Fragestellungen im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erhöhen. Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet, welche wiederum linear in eine Skala von 0 bis 100 umgewandelt wird. Der Wert 100 stellt dabei den schlechtesten Status dar. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen.

Für die Bewertung der Morbidität wurden die Symptomskalen zu Fatigue, Ikterus, Schmerz, Fieber, Abdominale Schwellung und für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Items Körperbild, Ernährung und Sexualleben des EORTC QLQ-HCC18 herangezogen.

Sowohl die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 als auch die Ergebnisse des EORTC QLQ-HCC18 sind hochrelevante prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben bei neu diagnostizierten HCC-Patienten. Das hierbei verwendete Scoring-Verfahren ist eine effektive Möglichkeit zur Zusammenfassung, Analyse und Interpretation von Rohdaten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität und macht die beiden Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-HCC18 in der klinischen Praxis aussagekräftig und kommunikationsfähig.

EQ-5D VAS

Der Fragebogen EQ-5D ist ein von der internationalen Forschungsgruppe EuroQoL entwickeltes, verlässliches und validiertes Messinstrument für den Gesundheitszustand eines Patienten. Er besteht aus einem deskriptiven Teil und einer visuellen Analogskala (engl. Visual Analogue Scale, VAS), die zusätzlich in den Fragebogen aufgenommen wurde, um den aktuellen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 zu messen, wobei 0 für den "schlechtesten denkbaren Gesundheitszustand" und 100 für den "besten denkbaren Gesundheitszustand" steht. Der Fragebogen wurde und wird derzeit in zahlreichen Studien mit Krebspatienten sowie speziell bei Patienten mit HCC eingesetzt. Eine Veränderung auf der VAS eines Patienten um mindestens 7 oder 10 mm im Vergleich zum Ausgangswert wurde hierbei als Response definiert.

Die EQ-5D VAS stellt somit ein allgemeines quantitatives Maß für den Gesundheitszustand eines Patienten entsprechend seiner eigenen Beurteilung dar. Im Sinne der Berücksichtigung der Lebensqualität und Symptomatik der Patienten im Rahmen der Nutzenbewertung ist die EQ-5D VAS als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist eine wichtige Zielgröße bei der medizinischen Versorgung krebskranker Patienten. Sie spiegelt direkt die Auswirkungen der Erkrankung auf das Befinden des Patienten und seinen Alltag wider und ist damit unmittelbar patientenrelevant. Auch der Erhalt der Lebensqualität stellt gerade in der palliativen Situation, die auf Dauer fast immer mit einer Verschlechterung der Lebensqualität einhergeht, einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der eingeschlossenen Studie 304 anhand der Funktionsskalen Physische Funktion, Rollenfunktionsniveau, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion, Finanzielle Schwierigkeiten und Globaler Gesundheitsstatus des Fragebogens EORTC QLQ-C30 beurteilt. Außerdem wurden für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Items Körperbild, Ernährung und Sexualleben des HCC-spezifischen EORTC QLQ-HCC18 herangezogen.

Sicherheit und Verträglichkeit

Im vorliegenden Dossier werden die Kategorien UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten und UE mit CTCAE Grad ≥ 3 ausführlich dargestellt. UE mit CTCAE Grad 3 oder 4, deren Inzidenzrate bei $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm lag, werden ergänzend dargestellt.

Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 19.1. Die Einteilung in verschiedene Grade erfolgte nach CTCAE Version 4.0.

Alle UE und SUE wurden als Ereignisse erfasst, die während der Behandlung auftraten (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE). TEAE wurden definiert als jedes Ereignis,

- das zu Baseline nicht präsent war und während oder bis zu 30 Tage nach der Behandlung mit der Studienmedikation auftrat.
- das bei einer Vorbehandlung aufgetreten ist, aber zu Baseline nicht mehr präsent war und während oder bis zu 30 Tage nach der Behandlung mit der Studienmedikation wieder auftrat.
- dessen Schweregrad sich während oder bis zu 30 Tage nach der Behandlung im Vergleich zum Zustand vor der Behandlung mit der Studienmedikation verschlechterte.

Die im Rahmen dieser Nutzenbewertung berichteten UE zählen zu den Aspekten der Sicherheit und Verträglichkeit und sind somit vom IQWiG anerkannte patientenrelevante Endpunkte.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Lenvatinib als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben, werden die Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten und Open-Label durchgeführten Nicht-Unterlegenheits-Phase-III-Studie, der Studie 304, zu den Endpunkten zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen. Das Verzerrungspotenzial der Studie 304 ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Mortalität

Für den Wirksamkeitsendpunkt OS zeigte sich in der betrachteten Studienpopulation bezüglich des Hazard Ratio (HR) ein numerischer Vorteil für Lenvatinib gegenüber Sorafenib basierend auf dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell (HR=0,92; 95%-KI [0,79; 1,06]; p=0,2526). Da die obere Grenze des zweiseitigen 95%-Konfidenzintervalls (KI) des HR nicht über dem Schwellenwert 1,08 lag, konnte hiermit die Nicht-Unterlegenheit von Lenvatinib gegenüber Sorafenib belegt werden, was einen Überlebensvorteil von Lenvatinib gegenüber Placebo impliziert. Die mediane Überlebensdauer unter Lenvatinib betrug 13,6 Monate (95%-KI [12,1; 14,9]), unter Sorafenib betrug sie 12,3 Monate (95%-KI [10,4; 13,9]). Damit ergibt sich ein absoluter Vorteil im medianen Überleben von 1,3 Monaten zugunsten von Lenvatinib.

Die Studie 304 ist somit die erste positive, globale Phase-III-Studie in der Erstlinientherapie des HCC in den letzten 10 Jahren. Darüber hinaus ist die Studie 304 die erste positive Studie im HCC mit einer aktiven Kontrollgruppe. Seit der Zulassung von Sorafenib gab es vier Phase-III-Studien mit zielgerichteten Wirkstoffen, die keine Überlegenheit oder Nicht-Unterlegenheit in der Erstlinientherapie zeigen konnten.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen, die auf uni- und multivariater Adjustierung basierten, zeigten konsistent gleichgerichtete Effekte wie die Ergebnisse der Hauptanalyse und bestätigen somit deren Robustheit. In Bezug auf die AFP adjustierte und multivariate adjustierte Analyse zeigte Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib sogar eine statistisch signifikante Überlegenheit im OS. Die in den adjustierten Analysen nachgewiesene statistische Signifikanz kann auf die Imbalance in den Behandlungsarmen bezüglich des für das HCC prognostischen Faktors AFP zurückgeführt werden.

Zusammenfassend liegen für Lenvatinib gegenüber Sorafenib eine Nicht-Unterlegenheit und ein numerischer Vorteil bezüglich der Hauptanalyse vor. Dieser numerische Vorteil im OS wird nach Adjustierung für prognostische Faktoren statistisch signifikant und weist damit auf eine Überlegenheit im OS hin.

Morbidität

In der Hauptanalyse des Endpunkts PFS auf Basis des IIR per mRECIST zeigte sich im HR eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit bezüglich der Risikoreduktion einer Progression von Lenvatinib gegenüber Sorafenib basierend auf dem Cox-Proportional-Hazard-Modell (HR 0,64; 95%-KI [0,55; 0,75]; p<0,0001). Unter der Behandlung mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Lenvatinib wurde somit eine 36%-ige Verringerung des Progressionsrisikos im Vergleich zur Behandlung mit Sorafenib erreicht. In Bezug auf die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression war das mediane PFS im Lenvatinibarm mit 7,3 Monaten (95%-KI [5,6; 7,5]) mehr als doppelt so lang wie im Sorafenibarm (3,6 Monaten (95%-KI [3,6; 3,7])). Somit ergab sich ein klinisch relevanter absoluter Vorteil von 3,7 Monaten für das mediane PFS zugunsten von Lenvatinib. Die Überlegenheit von Lenvatinib beim PFS konnte dabei unabhängig von der verwendeten Analyseverfahren bestätigt werden, wie durch die Ergebnisse der zwei durchgeführten Sensitivitätsanalysen gemäß IIR per RECIST v1.1 (HR 0,65; 95%-KI [0,56; 0,77]; $p < 0,0001$) und Prüfarzt per mRECIST (HR 0,66; 95%-KI [0,57; 0,77]; $p < 0,0001$) gezeigt wurde.

Die Ergebnisse der Analysen für den Endpunkt ORR zeigen sowohl in der Tumorbewertung gemäß IIR per mRECIST (OR=5,01; 95%-KI [3,59; 7,01]; $p < 0,0001$) und RECIST v.1.1 (OR=3,34; 95%-KI [2,17; 5,14]; $p < 0,0001$) als auch in der Tumorbewertung durch den Prüfarzt per mRECIST (OR=3,13; 95%-KI [2,15; 4,56]; $p < 0,0001$) eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von Lenvatinib gegenüber Sorafenib. Die Zahl der Patienten, die auf eine Therapie mit Lenvatinib bezogen auf das Tumorwachstum ansprachen, war somit um mehr als das Dreifache (gemäß IIR per RECIST 1.1 und Prüfarzt per mRECIST) bzw. sogar mehr als das Fünffache (gemäß IIR per mRECIST) gegenüber Sorafenib erhöht. Legt man die Ergebnisse der unabhängigen radiologischen Untersuchung auf Grundlage der mRECIST Kriterien zugrunde, so heißt dies konkret, dass unter der Behandlung mit Lenvatinib mehr als jeder dritte Patient (40,6%) von der Therapie profitiert, verglichen mit weniger als jedem achten Patienten (12,4%) unter der Behandlung mit Sorafenib. Zudem wurde bei 10 Patienten im Lenvatinibarm eine Complete Response (per mRECIST IIR) – das heißt ein Verschwinden aller Läsionen – beobachtet verglichen mit vier Patienten im Sorafenibarm. Die Ergebnisse für den Endpunkt ORR stützen damit die Ergebnisse des Endpunkts PFS.

Die Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen zur Morbidität des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigte für die den Patienten beeinträchtigenden und belastenden Symptome Schmerz (HR=0,81; 95%-KI [0,690; 0,949]; $p = 0,0091$) und Diarrhö (HR=0,52; 95%-KI [0,440; 0,623]; $p < 0,0001$) eine statistisch signifikante und patientenrelevante Überlegenheit von Lenvatinib gegenüber Sorafenib. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf der Skala Schmerz betrug dabei 1,9 Monate (95%-KI [1,87; 2,76]) für Lenvatinib im Vergleich zu 1,8 Monate (95%-KI [1,12; 1,87]) für Sorafenib. Bezüglich der Skala Diarrhö betrug der absolute Vorteil 1,9 Monate in der medianen Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte zugunsten von Lenvatinib (4,6 Monate; 95%-KI [3,71; 5,52]) im Vergleich zu Sorafenib (2,7 Monate; 95%-KI [1,87; 2,79]). Hinsichtlich der Symptome Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung und Obstipation zeigten sich unter der Behandlung mit Lenvatinib vergleichbare Therapieerfolge wie unter der Behandlung mit Sorafenib.

Auch im Hinblick auf die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen zur Morbidität des Fragebogens EORTC QLQ-HCC18 konnten die Patienten unter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Behandlung mit Lenvatinib für alle Symptome vergleichbare Therapieerfolge erzielen wie unter der Behandlung mit Sorafenib.

Die Analyse des Fragebogens EQ-5D bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 7 oder 10 mm auf der VAS zeigte für die Patienten unter der Behandlung mit Lenvatinib ebenfalls vergleichbare Therapieerfolge wie unter Sorafenib.

Zusammenfassend besteht für Lenvatinib gegenüber Sorafenib eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit im PFS und ORR. Darüber hinaus konnte bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Score der Symptome, gemessen auf den Skalen zur Morbidität des EORTC QLQ-C30 und -HCC18, eine statistisch signifikante Überlegenheit bei einzelnen Symptomen sowie ein vergleichbarer Therapieerfolg bei allen weiteren Symptomen von Lenvatinib gegenüber Sorafenib gezeigt werden. Auch bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 7 oder 10 mm auf der VAS konnten vergleichbare Therapieerfolge erzielt werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei der Analyse des Rollenfunktionsniveaus des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigte sich bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf der entsprechenden Skala eine statistisch signifikante und patientenrelevante Überlegenheit von Lenvatinib gegenüber Sorafenib (HR=0,82; 95%-KI [0,696; 0,962]; p=0,0148). Die mediane Zeit betrug dabei 2,0 Monate (95 %-KI [1,87; 2,83]) für Lenvatinib im Vergleich zu 1,9 Monate (95%-KI [1,84; 1,97]) für Sorafenib. Hinsichtlich der physischen, emotionalen, kognitiven, sozialen und finanziellen Funktion und des globalen Gesundheitsstatus zeigten sich unter der Behandlung mit Lenvatinib vergleichbare Therapieerfolge wie unter der Behandlung mit Sorafenib.

Auch die Analysen des Fragebogens EORTC QLQ-HCC18 bezüglich Körperbild (HR=0,79; 95%-KI [0,671; 0,932]; p=0,0051) und Ernährung (HR=0,80; 95%-KI [0,674; 0,949]; p=0,0102) zeigten eine statistisch signifikante Überlegenheit von Lenvatinib gegenüber Sorafenib hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den entsprechenden Skalen. Bezüglich des Items Körperbild betrug die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte 2,8 Monate (95%-KI [2,73; 3,68]) für Lenvatinib im Vergleich zu 1,9 Monate (95 %-KI [1,87; 2,73]) für Sorafenib. Bezüglich des Items Ernährung betrug die Zeit 4,3 Monate (95%-KI [3,68; 5,52]) für Lenvatinib im Vergleich zu 2,8 Monate (95%-KI [2,07; 3,02]) für Sorafenib.

Zusammenfassend zeigte Lenvatinib gegenüber Sorafenib eine statistisch signifikante Überlegenheit bei drei Endpunkten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf den Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 und -HCC18). Für die anderen Endpunkte wurde ein vergleichbarer Therapieerfolg nachgewiesen.

Sicherheit und Verträglichkeit

Da die Gesamtbeobachtungszeiten im Behandlungsarm Lenvatinib um mehr als 75 Tage länger waren als in der Kontrollgruppe, wären die Inzidenzraten und die darauf basierenden Effektmaße RR, OR und RD zuungunsten von Lenvatinib verzerrt, so dass nur sehr eingeschränkt Aussagen zu einem größeren oder vergleichbaren bzw. geringeren Schaden gemacht werden könnten. Aus diesem Grund basiert die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Lenvatinib im vorliegenden Dossier allein auf den Analysen der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses.

Die Ergebnisse zur Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit ergaben für die Kategorien SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten und UE mit CTCAE Grad ≥ 3 weder einen geringeren noch größeren Schaden für Lenvatinib gegenüber Sorafenib. Bezüglich der Kategorie UE zeigte sich bei der Analyse eine signifikante Überlegenheit von Lenvatinib gegenüber Sorafenib (HR=0,84; 95%-KI [0,74; 0,95]).

Ergänzend wurden die Ergebnisse der Analysen der UE mit CTCAE Grad 3 oder 4, deren Inzidenzrate bei $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm lag, dargestellt. Alle UE mit CTCAE Grad 3 oder 4, mit Ausnahme der UE hepatische Enzephalopathie und palmar-plantares Erythrodyästhesiesyndrom, ergaben weder einen geringeren noch größeren Schaden für Lenvatinib gegenüber Sorafenib. In Bezug auf die Zeit bis zum ersten Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie mit CTCAE Grad 3 oder 4 ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Lenvatinib gegenüber Sorafenib (HR=3,01; 95%-KI [1,29; 7,02]). Bezüglich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines palmar-plantaren Erythrodyästhesiesyndroms mit CTCAE Grad 3 oder 4 ergab sich bei der Analyse eine statistisch signifikante Überlegenheit von Lenvatinib gegenüber Sorafenib (HR=0,23; 95%-KI [0,13; 0,42]). Alle betrachteten Einzel-UE sind im Rahmen der Behandlung des HCC vorhersehbar und beherrschbar. Die medizinischen Maßnahmen, die beim Auftreten der jeweiligen Einzel-UE angezeigt sind, werden in der Fachinformation ausführlich beschrieben.

Zusammenfassend zeigte Lenvatinib gegenüber Sorafenib hinsichtlich der Kategorien SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten und UE mit CTCAE Grad ≥ 3 weder einen geringeren noch größeren Schaden. Bezüglich der Kategorie UE zeigte sich eine signifikante Überlegenheit von Lenvatinib gegenüber Sorafenib. Bei den ergänzenden Analysen der UE mit CTCAE Grad 3 oder 4, deren Inzidenzrate bei $\geq 2\%$ in mindestens einem Behandlungsarm lag, ergab sich insgesamt weder ein geringerer noch ein größerer Schaden für Lenvatinib gegenüber Sorafenib.

Subgruppenanalyse

Bei den rein explorativen Subgruppenanalysen ist zu berücksichtigen, dass ein erhöhtes Auftreten von falsch positiven Ergebnissen aufgrund der Vielzahl der Analysen und des nicht für multiples Testen adjustierten Signifikanzniveaus zu erwarten ist.

Für den Endpunkt OS wurde kein Beleg für eine Interaktion festgestellt. Bezüglich PFS zeigte sich ein konsistentes Bild über alle Subgruppen hinweg, und somit bestätigten die Subgruppenanalysen die Überlegenheit von Lenvatinib gegenüber Sorafenib. Für die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -HCC18 (Morbidität) zeigte sich ebenfalls ein konsistentes Bild über alle Subgruppen. Die gefundenen Interaktionen sind ausschließlich quantitativ mit gleichgerichteten Effekten oder für alle Subgruppen nicht signifikant, so dass ein zufälliges Signal nicht ausgeschlossen werden kann. Aus diesem Grund werden zur Ableitung des Zusatznutzens hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte OS und PFS und der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -HCC18 die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

Auch für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -HCC18 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) zeigte sich ein konsistentes Bild über alle Subgruppen. Die gefundenen Interaktionen sind ebenfalls ausschließlich quantitativ mit gleichgerichteten Effekten oder für alle Subgruppen nicht signifikant, so dass von einem zufälligen Signal ausgegangen werden kann. Zur Ableitung des Zusatznutzens hinsichtlich der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität EORTC QLQ-C30 und -HCC18 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden deshalb die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

Für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit finden sich ebenfalls vereinzelt Belege für Interaktionen zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen. Auch hier sind die gefundenen Interaktionen ausschließlich quantitativ mit gleichgerichteten Effekten oder für alle Subgruppen nicht signifikant, so dass von einem zufälligen Signal ausgegangen werden kann. Zur Ableitung des Zusatznutzens hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit werden aus diesem Grund die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

Zusammenfassend konnte hinsichtlich OS, der Morbiditätsendpunkte, der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit keine hinreichende Evidenz für eine Effektmodifikation in der Studie 304 identifiziert werden. Daher basiert die Ableitung des Zusatznutzens von Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib für alle berücksichtigten Endpunkte auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben	Ja, Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

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

Tabelle 1-B: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib vs. Sorafenib auf Endpunktebene

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Anzahl der Patienten Lenvatinib vs. Sorafenib	Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
OS (Hauptanalyse)	HR=0,92 [0,79; 1,06]; p=0,2526 13,6 vs. 12,3 Monate	Hinweis / Zusatznutzen mit nicht-quantifizierbarem Ausmaß
OS (multivariate adjustierte Analyse)	HR=0,82 [0,70; 0,96]	
OS (AFP adjustierte Analyse)	HR=0,85 [0,73; 0,99]	
Morbidität		
PFS (IIR per mRECIST)	HR=0,64 [0,55; 0,75]; p<0,0001 7,3 vs. 3,6 Monate	Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Fatigue	HR=0,93 [0,797; 1,085]; p=0,3592 1,8 vs. 1,8 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im	HR=1,04 [0,857; 1,263]; p=0,6894 6,4 vs. 7,3 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Anzahl der Patienten Lenvatinib vs. Sorafenib	Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen		
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Schmerz	HR=0,81 [0,690; 0,949]; p=0,0091 1,9 vs. 1,8 Monate	Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß gering
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	HR=0,97 [0,797; 1,170]; p=0,7217 6,4 vs. 5,6 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	HR=1,16 [0,958; 1,398]; p=0,1293 4,6 vs. 6,1 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Appetitminderung	HR=1,02 [0,858; 1,201]; p=0,8575 2,8 vs. 2,8 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Obstipation	HR=1,06 [0,868; 1,301]; p=0,5537 7,3 vs. 9,2 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Diarrhö	HR=0,52 [0,440; 0,623]; p<0,0001 4,6 vs. 2,7 Monate	Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-HCC18 Fatigue	HR=0,94 [0,802; 1,097]; p=0,4216 1,8 vs. 1,8 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-HCC18 Ikterus	HR=0,95 [0,790; 1,144]; p=0,5934 4,6 vs. 3,7 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-HCC18 Schmerz	HR=1,14 [0,961; 1,349]; p=0,1315 2,8 vs. 2,8 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-HCC18 Fieber	HR=0,90 [0,752; 1,083]; p=0,2705 5,5 vs. 3,7 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-HCC18 Abdominale Schwellung	HR=0,98 [0,805; 1,197]; p=0,8549 7,4 vs. 7,4 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 7 mm im EQ-5D VAS	HR=0,90 [0,765; 1,056]; p=0,1951 2,8 vs. 1,9 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Anzahl der Patienten Lenvatinib vs. Sorafenib	Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 mm im EQ-5D VAS	HR=0,89 [0,758; 1,050]; p=0,1713 2,8 vs. 1,9 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Physische Funktion	HR=0,89 [0,756; 1,056]; p=0,1870 3,7 vs. 2,8 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsniveau	HR=0,82 [0,696; 0,962]; p=0,0148 2,0 vs. 1,9 Monate	Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß gering
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	HR=1,01 [0,827; 1,235]; p=0,9142 7,4 vs. 6,6 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	HR=1,09 [0,920; 1,291]; p=0,3167 2,8 vs. 3,0 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	HR=1,06 [0,899; 1,260]; p=0,4658 2,8 vs. 2,8 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten	HR=0,91 [0,735; 1,130]; p=0,3980 12,3 vs. 8,5 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	HR=0,99 [0,841; 1,171]; p=0,9247 2,7 vs. 2,1 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-HCC18 Körperbild	HR=0,79 [0,671; 0,932]; p=0,0051 2,8 vs. 1,9 Monate	Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß gering
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-HCC18 Ernährung	HR=0,80 [0,674; 0,949]; p=0,0102 4,3 vs. 2,8 Monate	Hinweis / Zusatznutzen mit Ausmaß gering
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-HCC18 Sexualleben	HR=0,94 [0,771; 1,154]; p=0,5700 7,4 vs. 6,7 Monate	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Sicherheit und Verträglichkeit		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert medianer Zeit bis zum Ereignis bzw. Anzahl der Patienten Lenvatinib vs. Sorafenib	Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zum ersten UE	HR=0,84 [0,74; 0,95] 8 vs. 8 Tage	Kein geringerer oder größerer Schaden
Zeit bis zum ersten SUE	HR=1,24 [0,999; 1,53] 412 vs. 708 Tage	Kein geringerer oder größerer Schaden
Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führte	HR=1,10 [0,80; 1,50] NE vs. NE Tage	Kein geringerer oder größerer Schaden
Zeit bis zum ersten UE mit CTCAE Grad ≥ 3	HR=0,96 [0,83; 1,12] 82 vs. 64 Tage	Kein geringerer oder größerer Schaden
<p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire; EORTC QLQ-HCC18: European Organization for Research and Treatment of Cancer - HCC-specific Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: EuroQoL Five Dimension Health Questionnaire - Visual Analogue Scale; HCC: Hepatocellular Carcinoma (Leberzellkarzinom); HR: Hazard Ratio; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); KI: Konfidenzintervall; mRECIST: modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; NE: not estimable (nicht berechenbar); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Tabelle 1-C: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Lenvatinib vs. Sorafenib

Zusatznutzen	Größerer Schaden
erheblich <ul style="list-style-type: none"> EORTC QLQ-C30 Symptome (Hinweis) <ul style="list-style-type: none"> Diarrhö 	erheblich –
beträchtlich <ul style="list-style-type: none"> PFS (Hinweis) 	beträchtlich –
gering <ul style="list-style-type: none"> EORTC QLQ-C30 Symptome (Hinweis) <ul style="list-style-type: none"> Schmerz EORTC QLQ-C30 QoL (Hinweis) <ul style="list-style-type: none"> Rollenfunktionsniveau EORTC QLQ-HCC18 QoL (Hinweis) <ul style="list-style-type: none"> Körperbild Ernährung 	gering –
nicht-quantifizierbar <ul style="list-style-type: none"> OS 	nicht-quantifizierbar –
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire; EORTC QLQ-HCC18: European Organization for Research and Treatment of Cancer - HCC-specific Quality of Life Questionnaire; HCC: Hepatocellular Carcinoma (Leberzellkarzinom); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben); QoL: Quality of Life	

Zusammenfassung

Unter Berücksichtigung der für die direkt und unmittelbar patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte OS und PFS, für die Skalen zur Morbidität des EORTC QLQ-C30 und für die Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-30 und QLQ-HCC18 gezeigten Verbesserungen des therapierelevanten Nutzens für diese seltene, sehr schwere und praktisch immer unheilbare Tumorerkrankung, für die ein dringender Therapiebedarf bei gleichzeitig sehr stark beschränkter Anzahl an Therapieoptionen besteht, ergibt sich in der Zusammenschau mit dem insgesamt vergleichbaren, vorhersehbaren und beherrschbaren Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil für Lenvatinib gegenüber der ZVT Sorafenib ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

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

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

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

Definition und Krankheitsbeschreibung

Lenvatinib ist zugelassen als Monotherapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben.

Leberkrebs steht weltweit an fünfter Stelle der häufigsten Krebsarten und an zweiter Stelle der Krebs-assoziierten Todesfälle. Das HCC ist dabei mit einem Anteil von 66 bis 72,3 % die häufigste Form primärer Leberkarzinome und entwickelt sich zu 66 % aus den namensgebenden Hepatozyten, dem mit Abstand häufigsten Zelltyp in der Leber. Abzugrenzen vom HCC sind das cholangiozelluläre Karzinom (auch: Gallengangskarzinom Cholangiocarcinoma, CC; Entstehungsort: intrahepatische Gallenwege) mit einem Anteil von 21 % an allen Lebertumoren und das Hepatoblastoma, das als häufigster primärer Lebertumor des Kindesalters auftritt. Weitere Abgrenzungen sind das Angiosarkom und die Mischform HCC/CC, die einen Anteil von 2 % beziehungsweise 1 % (HCC/CC) an allen Leberkarzinomen haben. In den westlichen Ländern sind eine chronische Hepatitis-C-Virus (HCV) Infektion, erhöhter Alkoholkonsum, Diabetes mellitus und das metabolische Syndrom die Hauptrisikofaktoren für die Entstehung eines HCC. Durch die Zunahme dieser Risikofaktoren in der Bevölkerung ist auch die Inzidenz des HCC in den letzten Jahrzehnten in der westlichen Welt gestiegen.

Das HCC kann in unifokalen, multifokalen und diffus infiltrativen Tumormustern auftreten. Nach Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation lässt sich das HCC histologisch in folgende Subgruppen unterteilen: trabekulärer, pseudoglandulärer azinärer, kompakter szirrhöser und fibrolamellärer Typ. Die Abgrenzung des fibrolamellären HCC ist prognostisch relevant, da diesem seltenen Subtyp eine bessere Prognose zugeschrieben wird. Jedoch ist unklar, ob dies am Tumor selbst oder an der Tatsache liegt, dass die betroffenen Patienten oft jünger sind und der Erkrankung zumeist keine Hepatitis oder Zirrhose zugrunde liegt. Gewöhnlich gehen mit dem HCC Inklusionen wie Verfettung, Gallepigment, Mallory-Körper, globuläre hyaline und hyaline Körper einher.

Systemische Therapie des HCC

Da Lenvatinib nur bei HCC Patienten eingesetzt wird, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, werden im Folgenden die systemischen Therapieoptionen dargestellt.

Nationale und internationale Leitlinien unterscheiden bei der Behandlung von hepatozellulären Karzinomen zwischen solchen mit und ohne Leberzirrhose.

Gemäß der aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien sollen primär resektable hepatozelluläre Karzinome ohne Leberzirrhose einer Resektion/Ablation zugeführt werden, d.h. diese Patienten sind keine Kandidaten für eine systemische Therapie. Eine nicht-resektable extrahepatische Tumormanifestation, allgemeine Inoperabilität aufgrund der Komorbidität des Patienten, Tumorbefall aller drei Lebervenen sowie fehlende funktionelle Reserve sind hingegen Kriterien einer Nicht-Resektabilität.

Bei allen Patienten mit HCC mit Leberzirrhose und potenziell resektablen/abladierebaren Tumoren besteht neben der Resektion und Ablation grundsätzlich auch die Indikation für eine Lebertransplantation. Eine adjuvante systemische Therapie wird nicht empfohlen.

Neben einer meist intrahepatischen Ausbreitung des HCC kommt es vielfach zur Fernmetastasierung. Für diese Patientengruppe mit nicht-resektablem/abladierebarem und/oder fortgeschrittenem HCC ist eine systemische Therapie angezeigt. Gemäß deutscher S3-Leitlinie kommt eine systemische Therapie vor allem für jene HCC Patienten im Stadium Child-Pugh A mit Fernmetastasen oder einer hepatischen Tumormanifestation, die lokoregionär nicht kontrolliert werden kann, mit einem ECOG-Status 0-2 und einer Lebenserwartung von >3 Monaten in Frage.

Der einzige, in den Leitlinien erwähnte und auf dem deutschen Markt verfügbare Wirkstoff für Patienten mit HCC ist Sorafenib. In zwei klinischen Studien zeigte Sorafenib einen Vorteil beim Gesamtüberleben gegenüber Placebo. Eine Metaanalyse von Jackson et al. mit drei Phase-III-Studien untersuchte den Effekt von Sorafenib gegenüber anderen Behandlungen beim HCC auf das Gesamtüberleben und konnte einen Vorteil für Sorafenib in der Gruppe der Patienten mit negativem HBV und gleichzeitig positivem HCV Status nachweisen. Sorafenib wird von nationalen und internationalen Leitlinien für HCC Patienten im Stadium Child-Pugh A als Therapiestandard für die systemische Therapie empfohlen. Für Patienten im Stadium Child-Pugh B gibt es den Leitlinien zufolge, neben dem Einschluss in klinische Studien, ebenfalls keine Alternative zu Sorafenib. Patienten im Stadium Child-Pugh C können in der Regel aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes nicht mehr systemisch behandelt werden. Im Versorgungsalltag erhalten somit auch Patienten mit Child-Pugh Stadium B Sorafenib, wenn sie für eine systemische Therapie geeignet sind, aber nicht in klinische Studien eingeschlossen werden. Die EMA geht trotz beschränkter Evidenz von einem bedeutsamen Behandlungseffekt von Sorafenib bei Child-Pugh B Patienten aus, was auch Eingang in Abschnitt 5.1 der Summary of Product Characteristics gefunden hat.

Charakterisierung der Zielpopulation

Lenvatinib (Lenvima[®]), ein oraler Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK)-Inhibitor, wird gemäß Fachinformation als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem Leberzellkarzinom ohne vorhergehende Behandlung mit einer systemischen Therapie angewendet. Die Zielpopulation umfasst daher Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Dies entspricht Child-Pugh A und Child-Pugh B Patienten in BCLC-Stadium B und C. Patienten der Zielpopulation wurden in der multizentrischen, randomisierten, zweiarmligen open-label Phase-III-Studie E7080-G000-304 (REFLECT-Studie) zur Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit von Lenvatinib im Vergleich gegenüber Sorafenib untersucht.

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

Mit Sorafenib gibt es derzeit lediglich eine systemische Therapie, die gemäß deutscher S3-Leitlinie für Patienten mit Leberzellkarzinom empfohlen wird. In den letzten zehn Jahren wurden mehrere randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien durchgeführt, in denen die Wirksamkeit verschiedener Wirkstoffe gegenüber Sorafenib in Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem Leberzellkarzinom getestet wurde. Jedoch konnte in keiner dieser Studien der primäre Endpunkt Gesamtüberleben im Sinne einer Nichtunterlegenheit oder Überlegenheit gegenüber Sorafenib erreicht werden. Es handelt sich bei der REFLECT-Studie damit um die erste erfolgreiche Studie mit einem aktiven Komparator überhaupt. Bis zur Zulassung und Einführung von Lenvatinib gab es keine Therapiealternative zu Sorafenib in der systemischen Erstlinienbehandlung von Patienten mit Leberzellkarzinom in Deutschland. Am 02.08.2017 wurde der Wirkstoff Regorafenib von der European Commission (EC) für die Behandlung von Sorafenib-vorbehandelten Patienten zugelassen. Regorafenib ist derzeit in Deutschland nicht verfügbar und steht somit für eine regelhafte Versorgung von Patienten in Deutschland nicht zur Verfügung.

Aufgrund des Mangels an Alternativen zur systemischen Therapie mit Sorafenib besteht für erwachsene Patienten in Deutschland mit fortgeschrittenem oder inoperablem Leberzellkarzinom ein hoher therapeutischer Bedarf an weiteren effektiven und verträglichen Behandlungsoptionen. Lenvatinib kann diesen Bedarf decken.

Lenvatinib ist bisher der einzige Wirkstoff, der bei Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem Leberzellkarzinom in einer Phase III Studie (Studie 304) eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber Sorafenib beim Gesamtüberleben gezeigt hat. Nach Adjustierung für prognostische Faktoren zeigten Analysen für Lenvatinib eine statistisch signifikante Überlegenheit hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegenüber Sorafenib. Die Studie 304 ist somit die erste positive, globale Phase-III-Studie in der Erstlinientherapie des HCC in den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

letzten zehn Jahren. Darüber hinaus ist die Studie 304 die erste positive Studie im HCC überhaupt mit einer aktiven Kontrollgruppe. Seit der Zulassung von Sorafenib gab es vier Phase-III-Studien mit zielgerichteten Wirkstoffen, die weder Überlegenheit noch Nicht-Unterlegenheit in der Erstlinientherapie zeigen konnten.

Des Weiteren zeigte sich für Lenvatinib im Bereich Morbidität beim progressionsfreien Überleben eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des Risikos für eine Progression und bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte bei den Symptomen Schmerz und Diarrhö im Fragebogen zur Lebensqualität der Europäische Organisation für Krebsforschung und -behandlung (engl. European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire, EORTC QLQ-C30) eine statistisch signifikante und patientenrelevante Überlegenheit gegenüber Sorafenib bei einem insgesamt vergleichbaren, vorhersehbaren und beherrschbaren Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Im Bereich Lebensqualität zeigt Lenvatinib eine statistisch signifikante und patientenrelevante Überlegenheit bezogen auf das Rollenfunktionsniveau des EORTC QLQ-C30 und der Items Körperbild und Ernährung des HCC-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-HCC18 hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.

Mit Lenvatinib liegt somit nun eine Therapiealternative für Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem Leberzellkarzinom vor, für die in einer Phase III Studie (Studie 304) eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber Sorafenib beim Gesamtüberleben gezeigt wurde. Nach Adjustierung für prognostische Faktoren zeigten Analysen für Lenvatinib eine statistisch signifikante Überlegenheit hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegenüber Sorafenib. Darüber hinaus zeigte Lenvatinib nicht nur eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, sondern auch eine Verbesserung der Lebensqualität gegenüber Sorafenib. Des Weiteren bestätigen ergänzende Analysen zur objektiven Ansprechrates (ORR) ein mehrfach höheres Ansprechen unter Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben	2.436-4.783*
*Die Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation ergibt sich aus der Summe der Patienten in Teilpopulation a1 und Patienten in Teilpopulation a2, für die eine systemische Therapie in Frage kommt. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	2.436-4.783*
*Die Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation ergibt sich aus der Summe der Patienten in Teilpopulation a1 und Patienten in Teilpopulation a2, für die eine systemische Therapie in Frage kommt. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
B	Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben	50.846,45 - 76.269,67	123.843.635,21 – 364.758.158,34

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
123.843.635,21 – 364.758.158,34

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben	50.846,45 - 76.269,67	123.843.635,21 – 364.758.158,34
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
123.843.635,21 – 364.758.158,34

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
B	Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben	Sorafenib (Nexavar®)	Patienten mit Leberzellkarzinom	59.931,05	145.970.448,16 – 286.617.910,37
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Lenvatinib wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation von Lenvima[®] (Lenvatinib) mit Stand August 2018 übernommen (Eisai 2018).

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Die Behandlung mit Lenvima[®] sollte von einem qualifizierten Arzt 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 8 mg (zwei 4-mg-Kapseln) einmal täglich bei Patienten mit einem Körpergewicht von < 60 kg und 12 mg (drei 4-mg-Kapseln) einmal täglich bei Patienten mit einem Körpergewicht von \geq 60 kg. Dosisanpassungen richten sich ausschließlich nach den beobachteten Toxizitäten und nicht nach Veränderungen des Körpergewichts während der Behandlung. Die Tagesdosis ist bei Bedarf gemäß dem Dosis-/Toxizitäts-Managementplan anzupassen.

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 jedem Absetzen oder einer Dosisreduktion von Lenvatinib sollte eine optimale medizinische Behandlung von Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe erfolgen. Gastrointestinale Toxizitäten müssen aktiv behandelt werden, um das Risiko einer Niereninsuffizienz oder eines Nierenversagens zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4 „Nierenversagen und Nierenfunktionsstörung“ der Fachinformation).

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 sollten unzerkaut mit Wasser geschluckt werden. Pflegepersonen sollen 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 geschwenkt werden. Die zusätzliche Flüssigkeit ist ebenfalls zu trinken.

Dosisanpassung und Behandlungsabbruch

Die Behandlung einiger Nebenwirkungen kann eine Therapieunterbrechung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Lenvatinib-Therapie erforderlich machen. Leichte bis mittelschwere Nebenwirkungen (z. B. Grad 1 oder 2) erfordern im Allgemeinen keine Unterbrechung der Behandlung mit Lenvatinib, es sei denn, sie sind für den Patienten trotz des optimalen Behandlungsmanagements nicht tolerierbar. Einzelheiten zur Überwachung, Dosisanpassung und zu Behandlungsabbruch sind in Tabelle 1-D und Tabelle 1-E aufgeführt. Die Schweregrade basieren auf den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-D: Dosisanpassungen der empfohlenen Tagesdosis von Lenvatinib bei HCC-Patienten

Anfangsdosis		≥ 60 kg KG 12 mg (drei 4-mg-Kapseln oral einmal täglich)	< 60 kg KG 8 mg (zwei 4-mg-Kapseln oral einmal täglich)
Anhaltende und nicht tolerierbare Toxizitäten (Grad 2 oder Grad 3)^a			
Unerwünschte Wirkung	Modifikation	Angepasste Dosis^b (≥ 60 kg KG)	Angepasste Dosis^b (< 60 kg KG)
Erstes Auftreten ^c	Unterbrechung bis zum Abklingen auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert ^d	8 mg (zwei 4-mg-Kapseln) oral, einmal täglich	4 mg (eine 4-mg-Kapsel) oral, einmal täglich
Zweites Auftreten (gleiche Reaktion oder neue Reaktion)	Unterbrechung bis zum Abklingen auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert ^d	4 mg (eine 4-mg-Kapsel) oral, einmal täglich	4 mg (eine 4-mg-Kapsel) oral, alle zwei Tage
Drittes Auftreten (gleiche Reaktion oder neue Reaktion)	Unterbrechung bis zum Abklingen auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert ^d	4 mg (eine 4-mg-Kapsel) oral, alle zwei Tage	Absetzen der Behandlung
Lebensbedrohliche Toxizitäten (Grad 4): Absetzen der Behandlung^e			
<p>a: Einleitung einer medizinischen Behandlung gegen Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall vor Behandlungsunterbrechung oder Dosisreduktion.</p> <p>b: Schrittweise Dosisreduktion, je nach vorheriger Dosis (12 mg, 8 mg, 4 mg oder 4 mg alle zwei Tage).</p> <p>c: Hämatologische Toxizität oder Proteinurie - beim ersten Auftreten keine Dosisanpassung erforderlich.</p> <p>d: Bei einer hämatologischen Toxizität kann die Behandlung nach Abklingen auf Grad 2 wieder aufgenommen werden; Proteinurie: Fortsetzung bei Rückbildung auf weniger als 2 g/24 Stunden</p> <p>e: Außer bei auffälligen Laborwerten (die als nicht-lebensbedrohlich eingestuft werden), die wie Reaktionen von Grad 3 behandelt werden sollten.</p> <p>kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm</p>			

Tabelle 1-E: Unerwünschte Wirkungen, die eine Dosisanpassung von Lenvatinib beim DTC und HCC erfordern

Unerwünschte Wirkung	Schweregrad	Maßnahme	Dosisreduktion und Wiederaufnahme der Lenvatinib-Behandlung
Hypertonie	Grad 3 (trotz optimaler antihypertensiver Therapie)	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf Grad 0, 1 oder 2. Siehe ausführliche Hinweise in Tabelle 4, Abschnitt 4.4. der Fachinformation
	Grad 4	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
Proteinurie	≥ 2 g/24 Stunden	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf weniger als 2 g/24 Stunden
Nephrotisches Syndrom	-	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unerwünschte Wirkung	Schweregrad	Maßnahme	Dosisreduktion und Wiederaufnahme der Lenvatinib-Behandlung
Nierenfunktionsstörung oder Nierenversagen	Grad 3	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert
	Grad 4*	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
Funktionsstörungen des Herzens	Grad 3	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert
	Grad 4	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
PRES/RPLS	Alle Grade	Behandlungsunterbrechung	Bei Rückbildung auf Grad 0–1 Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis erwägen.
Hepatotoxizität	Grad 3	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert
	Grad 4*	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
Arterielle Thromboembolien	Alle Grade	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
Blutungen	Grad 3	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert
	Grad 4	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
Gastrointestinale Perforation oder Fistel	Grad 3	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert
	Grad 4	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
Fisteln, die nicht den Gastrointestinal-Trakt betreffen	Grad 4	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
QT-Zeit-Verlängerung	> 500 ms	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf < 480 ms oder den Ausgangswert
Diarrhoe	Grad 3	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert
	Grad 4 (trotz medikamentöser Behandlung)	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
<p>* Laborwertabweichungen von Grad 4, die als nicht lebensbedrohlich eingestuft werden, können wie schwere Reaktionen (z. B. Grad 3) behandelt werden.</p> <p>PRES: Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom; RPLS: Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom</p>			

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Es scheint, dass Patienten ≥ 75 Jahre sowie Patienten weißer Abstammung oder weiblichen Geschlechts oder Patienten mit Leberinsuffizienz mit schlechteren Ausgangswerten (Child-Pugh A mit einem Score von 6 im Vergleich zu einem Score von 5) Lenvatinib schlechter vertragen. Außer bei HCC-Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberinsuffizienz oder mit schwerer Niereninsuffizienz sollte die Behandlung mit der empfohlenen Anfangsdosis von 8 mg (zwei 4-mg-Kapseln) bei einem Körpergewicht < 60 kg bzw. 12 mg (drei 4-mg-Kapseln) bei einem Körpergewicht ≥ 60 kg begonnen werden. Anschließend sollte die Dosis auf der Basis der individuellen Verträglichkeit weiter angepasst werden.

Patienten mit Hypertonie

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

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen waren für die in der HCC-Studie aufgenommenen Patientengruppen mit leichter Leberinsuffizienz (Child-Pugh A) keine Dosisanpassungen erforderlich. Die wenigen verfügbaren Daten reichen nicht aus, um eine Dosierungsempfehlung für HCC-Patienten mit mittelschwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh B) zu geben. Eine engmaschige Überwachung der allgemeinen Verträglichkeit wird für diese Patienten empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation). Die Anwendung von Lenvatinib wurde bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C) nicht untersucht und wird für die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sind in Hinblick auf die Nierenfunktion bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Niereninsuffizienz keine Dosisanpassungen erforderlich. Die verfügbaren Daten erlauben keine Dosierungsempfehlung für HCC-Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz.

Ältere Patienten

Es ist keine Anpassung der Anfangsdosis auf Grund des Lebensalters erforderlich. Über die Anwendung bei Patienten ≥ 75 Jahre liegen nur begrenzte Daten vor (siehe auch Abschnitt 4.8, „Andere spezielle Patientengruppen“ der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Lenvatinib soll bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden, da Sicherheitsbedenken aus juvenilen Tierstudien abzuleiten sind (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lenvatinib bei Kindern im Alter von 2 bis < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Es liegen keine Daten vor.

Ethnische Abstammung

Es ist keine Anpassung der Anfangsdosis aufgrund der ethnischen Abstammung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Über die Anwendung bei Patienten anderer ethnischer Abstammung als die einer europäischen oder asiatischen liegen bisher nur begrenzte Daten vor (siehe auch Abschnitt 4.8, „Andere spezielle Patientengruppen“ der Fachinformation).

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 Lenvima® (Lenvatinib) mit Stand August 2018 verwiesen. Das Sicherheitsprofil von Lenvatinib basiert auf den Daten von 452 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC) und 496 HCC-Patienten und erlaubt nur eine Charakterisierung von häufigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei DTC- und HCC Patienten. Die in Abschnitt 4.8 der Fachinformation aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf Sicherheitsdaten von sowohl DTC- als auch HCC-Patienten (siehe auch Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Hypertonie

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über eine in der Regel früh im Behandlungsverlauf auftretende Hypertonie berichtet (siehe Abschnitt 4.8 „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ 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. Es wurde über schwere Komplikationen einer schlecht eingestellten Hypertonie, darunter Aortendissektion, berichtet. Die frühzeitige Erkennung und wirksame Behandlung der Hypertonie sind wichtig, um ein vorübergehendes Absetzen 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 1-F durchgeführt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-F: Empfohlene Hypertonie-Behandlung

Blutdruckwerte (BD)	Empfohlene Maßnahme
Systolischer BD \geq 140 mmHg bis < 160 mmHg oder diastolischer BD \geq 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 \geq 160 mmHg oder diastolischer BD \geq 100 mmHg trotz optimaler antihypertensiver Therapie	1. Vorübergehendes Absetzen von Lenvatinib 2. Wenn der systolische BD \leq 150 mmHg, der diastolische BD \leq 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.

Proteinurie

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über eine in der Regel früh im Behandlungsverlauf auftretende Proteinurie berichtet (siehe Abschnitt 4.8 „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ 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 soll Lenvatinib abgesetzt werden.

Hepatotoxizität

Bei HCC-Patienten, die in der Studie REFLECT mit Lenvatinib behandelt wurden, wurden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Leber wie hepatische Enzephalopathie und Leberversagen (einschließlich tödliche Verläufe) häufiger beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation) als bei Patienten, die mit Sorafenib behandelt wurden. Patienten, die bei Behandlungsbeginn eine schwerere Leberinsuffizienz und/oder eine höhere Tumorlast im Bereich der Leber aufwiesen, hatten ein höheres Risiko, eine hepatische Enzephalopathie und ein Leberversagen zu entwickeln. Eine hepatische Enzephalopathie trat zudem häufiger bei Patienten ab 75 Jahren auf. Etwa die Hälfte der Fälle von Leberversagen und ein Drittel der Fälle von hepatischer Enzephalopathie wurden bei Patienten mit progredienter Erkrankung berichtet.

Für HCC-Patienten mit mittelschwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh B) liegen nur sehr wenige Daten vor, für HCC-Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C) sind derzeit keine Daten verfügbar. Da Lenvatinib hauptsächlich über den Weg der hepatischen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Metabolisierung eliminiert wird, ist bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberinsuffizienz ein Anstieg der Exposition zu erwarten.

Eine engmaschige Überwachung der allgemeinen Therapiesicherheit wird für Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberinsuffizienz empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation). 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. Patienten mit HCC sollten im Hinblick auf eine Verschlechterung der Leberfunktion überwacht werden, einschließlich einer hepatischen Enzephalopathie. Bei Hepatotoxizität ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Nierenversagen und Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Nierenfunktionsstörungen und Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.8 „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ 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 eines Nierenversagens zu reduzieren. Möglicherweise ist eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Bei schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die Anfangsdosis von Lenvatinib angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Diarrhoe

Es wurde häufig über das Auftreten von Diarrhoen während der Behandlung mit Lenvatinib berichtet, die in der Regel bereits im frühen Behandlungsverlauf eintreten (siehe Abschnitt 4.8, „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ der Fachinformation). Zur Vermeidung von Dehydratation sollte umgehend eine medikamentöse Behandlung der Diarrhoe eingeleitet werden. Im Fall von Diarrhoe von Grad 4, die trotz medizinischer Behandlung fortbesteht, sollte Lenvatinib abgesetzt werden.

Funktionsstörungen des Herzens

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über eine Herzinsuffizienz (< 1 %) und eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion berichtet (siehe Abschnitt 4.8 „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ der Fachinformation). Die Patienten sollten hinsichtlich klinischer Symptome und Anzeichen für eine kardiale Dekompensation überwacht

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 von PRES, auch bekannt als RPLS, berichtet (< 1 %; siehe Abschnitt 4.8 „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ 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 „Hypertonie“ 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).

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, „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ 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 des jeweiligen Patienten getroffen werden. Nach dem Auftreten einer arteriellen Thromboembolie soll Lenvatinib abgesetzt werden.

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.

Blutungen

In klinischen Studien sind schwerwiegende tumorbedingte Blutungen, einschließlich tödlich verlaufene Blutungen, aufgetreten und es liegen auch entsprechende Berichte in Zusammenhang mit Anwendungsbeobachtungen nach dem Inverkehrbringen vor (siehe Abschnitt 4.8 „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ der Fachinformation). Im Rahmen der Marktüberwachung wurden schwerwiegende und tödlich verlaufene Karotis-Blutungen bei Patienten mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom (ATC) häufiger beobachtet, als bei Patienten mit DTC oder anderen Tumorarten. Der Grad der Tumordinvasion/-infiltration von wichtigen Blutgefäßen (wie z. B. der Arteria carotis) sollte berücksichtigt werden, weil

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

durch Schrumpfen/Nekrose des Tumors nach der Lenvatinib-Behandlung ein Risiko für schwere Blutungen bestehen kann. Infolge des Schrumpfens des Tumors und Fistelbildung, wie z. B. Ösophago-trachealfisteln, kam es zu einigen Blutungsfällen. Fälle von tödlich verlaufenen intrakraniellen Blutungen wurden bei einigen Patienten mit oder ohne Hirnmetastasen gemeldet. Es liegen auch Berichte über Blutungen in anderen Körperregionen außer dem Gehirn vor (z. B. in der Trachea, innerhalb des Abdomens oder in der Lunge). Bei einem Patienten mit HCC kam es zu einem tödlichen Fall einer Blutung des Lebertumors.

Vor Beginn einer Therapie mit Lenvatinib muss als Bestandteil der Standardversorgung ein Screening auf bzw. eine Behandlung von Ösophagusvarizen durchgeführt werden.

Bei Auftreten von Blutungen kann eine Behandlungsunterbrechung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Auftreten einer gastrointestinalen Perforation oder Fistel

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).

Fisteln, die nicht den Gastrointestinaltrakt betreffen

Die Patienten können während der Behandlung mit Lenvatinib einem erhöhten Risiko für die Bildung von Fisteln ausgesetzt sein. In klinischen Studien und im Rahmen der Anwendungsbeobachtung nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle von Fistelbildung oder Fistelvergrößerung in anderen Körperregionen außer dem Magen oder Darm beobachtet (z. B. Trachealfisteln, Ösophago-trachealfisteln, Ösophagusfisteln, Hautfisteln, Fisteln im weiblichen Genitaltrakt). Frühere Operationen oder Radiotherapien können Risikofaktoren sein, die zu diesem Geschehen beitragen. Bei Patienten mit Fisteln sollte keine Behandlung mit Lenvatinib begonnen werden, um eine Verschlimmerung der Fisteln zu vermeiden; bei Patienten mit Beteiligung der Speiseröhre oder des Tracheobronchialtrakts und Fisteln jeglicher Art von Grad 4 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) soll die Behandlung mit Lenvatinib dauerhaft abgesetzt werden. Über den Nutzen einer Behandlungsunterbrechung oder Dosisreduktion beim Management von anderen Ereignissen stehen nur begrenzte Informationen zur Verfügung, aber in manchen Fällen wurde eine Zustandsverschlechterung beobachtet und es ist daher Vorsicht geboten. Wie andere Wirkstoffe der gleichen Klasse, kann auch Lenvatinib die Wundheilung ungünstig beeinflussen.

Verlängerung der QT-Zeit

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 „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ der Fachinformation). Bei allen Patienten,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Elektrokardiogramme bei Behandlungsbeginn und regelmäßig während der Behandlung durchgeführt werden. Bei Auftreten einer QT-Zeit-Verlängerung von mehr als 500 ms sollte eine Behandlung mit Lenvatinib unterbleiben. Sobald sich die QT-Zeit-Verlängerung auf < 480 ms oder den Ausgangswert zurückgebildet hat, sollte die Lenvatinib-Behandlung mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen 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 in regelmäßigen Intervallen überwacht und korrigiert werden. Ferner sollten während der Behandlung regelmäßige Untersuchungen der Elektrolyte (Magnesium, Kalium und Kalzium) durchgeführt werden. Die Kalziumspiegel im Blut sollten während der Lenvatinib-Behandlung mindestens einmal monatlich kontrolliert werden und je nach Bedarf sollte eine Kalzium-Supplementierung erfolgen. Die Lenvatinib-Behandlung sollte unterbrochen oder die Lenvatinib-Dosis bedarfsabhängig an den Schweregrad, das Vorliegen von EKG-Veränderungen und das Fortbestehen der Hypokalzämie angepasst werden.

Störung der Suppression von Thyroidea-stimulierendem Hormon/Störungen der Schilddrüsenfunktion

Es liegen Berichte über das Auftreten von Hypothyreose unter der Behandlung mit Lenvatinib vor (siehe Abschnitt 4.8 „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ der Fachinformation). Die Schilddrüsenfunktion sollte daher vor Einleitung der Lenvatinib-Behandlung sowie während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden. Eine Hypothyreose soll gemäß der medizinischen Standardpraxis behandelt werden, um eine euthyreote Funktionslage aufrecht zu erhalten.

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

Wundheilungsstörungen

Zur Wirkung von Lenvatinib auf die Wundheilung wurden keine formellen Studien durchgeführt. Es wurde über verzögerte Wundheilung bei Patienten unter Lenvatinib berichtet. Bei größeren operativen Eingriffen an Patienten, die Lenvatinib erhalten, sollte in Erwägung gezogen werden, Lenvatinib vorübergehend zu pausieren. Es liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen mit dem Zeitpunkt der Wiederaufnahme der Behandlung mit Lenvatinib nach einem größeren operativen Eingriff vor. Die Entscheidung zur Wiederaufnahme der Lenvatinib-Behandlung nach einem größeren operativen Eingriff sollte daher nach klinischem Ermessen angesichts eines angemessenen Wundheilungsverlaufs erfolgen.

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 „Andere spezielle Patientengruppen“ 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.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Lenvatinib

Chemotherapeutika

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

Auswirkungen von Lenvatinib auf andere Arzneimittel

Es liegen keine Daten vor, die dafür sprechen, dass bei Lenvatinib das Risiko einer möglichen Induktion von CYP3A4 oder Pgp im Gastrointestinaltrakt ausgeschlossen werden kann. Dies könnte möglicherweise zu einer verminderten Bioverfügbarkeit von oralen CYP3A4/Pgp-Substraten führen. Dieser Umstand ist bei der gleichzeitigen Anwendung von oralen CYP3A4/Pgp-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).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen

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

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten 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 in die Muttermilch gelangt. 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 auszuschließen ist, 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

Die höchsten in klinischen Studien untersuchten Dosen von Lenvatinib waren 32 mg und 40 mg pro Tag. In klinischen Prüfungen traten auch Medikationsfehler auf, die zu Einzeldosen von 40 bis 48 mg führten. Die unter diesen Dosen am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Hypertonie, Übelkeit, Diarrhoe, Müdigkeit, Stomatitis, Proteinurie, Kopfschmerz sowie eine Verschlimmerung des PPE. Es gibt auch Berichte über Überdosierungen von Lenvatinib, bei denen Einzelgaben mit dem 6- bis 10-Fachen der empfohlenen Tagesdosis eingesetzt wurden. Diese Fälle gingen mit Nebenwirkungen einher, die dem bekannten Sicherheitsprofil

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

von Lenvatinib entsprechen (d. h. Nieren- und Herzinsuffizienz) oder es traten keine Nebenwirkungen auf.

Symptome und Behandlung

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.

Weitere ausführliche Informationen sind bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu Lenvima® zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Lenvatinib unbedingt zu beachten. Die für den Stand dieses Nutzendossiers (Stand: August 2018) relevante Fachinformation ist Modul 5 beigelegt.