

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lenvatinib (Lenvima[®])

Eisai GmbH

Modul 3B

*Monotherapie erwachsener Patienten mit
fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem
Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie
erhalten haben*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Eigene Tabellen	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	43
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	44
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	46
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	52
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	52
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	55
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	57
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	59
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	62
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	63
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	65
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	67
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	68
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	68
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	81
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	82
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	82
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	86
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	86
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	87

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	35
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	43
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	61
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	61
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	62

Eigene Tabellen

Tabelle 3-A: Stadieneinteilung gemäß Child-Pugh-Score	19
Tabelle 3-B: Aktuelle BCLC-Klassifikation	20
Tabelle 3-C: Inzidenz (Fallzahlen und standardisierte Erkrankungsraten) des Leberkarzinoms in Deutschland im Jahr 2013	26
Tabelle 3-D: Inzidenz (Fallzahlen) des Leberkarzinoms in Deutschland im Jahr 2013 nach Altersgruppen	27
Tabelle 3-E: Spanne der Inzidenz (Fallzahlen) des Leberkarzinoms in Deutschland im Jahr 2013 für die Altersgruppe 15 - 85+ Jahre	27
Tabelle 3-F: Fallzahlen der 1-Jahres-Prävalenz und 5-Jahres-Prävalenz des Leberkarzinoms in Deutschland im Jahr 2013	28
Tabelle 3-G: 1-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Leberkarzinoms in Deutschland im Jahr 2013 nach Altersgruppen	29
Tabelle 3-H: 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Leberkarzinoms in Deutschland im Jahr 2013 nach Altersgruppen	29
Tabelle 3-I: Prognose der Inzidenz des Leberkarzinoms über die rohe Erkrankungsrate und die Bevölkerungsvorausberechnung	31
Tabelle 3-J: Prognose der 1-Jahres-Prävalenz über die 1-Jahres-Prävalenz im Jahr 2013 und die Bevölkerungsvorausberechnung	33
Tabelle 3-K: Prognose der 5-Jahres-Prävalenz über die 5-Jahres-Prävalenz im Jahr 2013 und die Bevölkerungsvorausberechnung	34
Tabelle 3-L: Anzahl Patienten mit Leberkarzinom im Jahr 2018 in Deutschland.....	36
Tabelle 3-M: Anzahl Patienten mit HCC im Jahr 2018 in Deutschland	36
Tabelle 3-N: Anteil HCC Patienten nach BCLC-Stadienverteilung	38
Tabelle 3-O: Anteil HCC Patienten, die Sorafenib erhalten, nach Child-Pugh Stadium.....	39
Tabelle 3-P: Patienten mit intermediärem (BCLC-Stadium B) und fortgeschrittenem (BCLC-Stadium C) HCC mit Child-Pugh Stadium A bzw. B, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, in Deutschland im Jahr 2018	40
Tabelle 3-Q: Anzahl der HCC Patienten in der GKV	41
Tabelle 3-R: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	42
Tabelle 3-S: Dosisanpassungen der empfohlenen Tagesdosis von Lenvatinib bei HCC- Patienten	70
Tabelle 3-T: Unerwünschte Wirkungen, die eine Dosisanpassung von Lenvatinib beim DTC und HCC erfordern.....	70
Tabelle 3-U: Empfohlene Hypertonie-Behandlung	74
Tabelle 3-V: Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem EU Risk-Management-Plan.....	83

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus bei malignitätsverdächtigen Leberrundherden.....	18
Abbildung 2: Prognose und Therapieempfehlung nach dem Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)-Staging System	21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAP	Apothekenabgabepreis
Abs.	Absatz
AFP	Alpha-Fetoprotein
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BMI	Body Mass Index
CC	Cholangiocarcinoma
CE	Kontrastmittelgestützt
CE-CT	Kontrastmittelgestützte Computertomografie
CE-MRT	Kontrastmittelgestützte Magnetresonanztomografie
CE-US	Kontrastmittelsonografie
CLIP	Cancer of the Liver Italian Program
CLT	Cadaveric liver transplantation
cm	Zentimeter
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP-3A4	Cytochrom P450 3A4
DDD	Defined Daily Dose
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DTC	Differentiated thyroid carcinoma
EC	European Commission
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
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
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union

e.V.	Eingetragener Verein
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregisterdaten in Deutschland
GETCH	Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire
Ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatocellular carcinoma
HCV	Hepatitis-C-Virus
HS	Halbsatz
IU	International Unit
JIS	Japan Integrated Staging Score
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KM-Verhalten	Kontrastmittelverhalten
LDLT	Living donor liver transplantation
m ²	Quadratmeter
MRT	Magnetresonanztomografie
NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease
NASH	Nichtalkoholischen Steatohepatitis
NCI	National Cancer Institute
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall Survival
PEI	Percutaneous ethanol injection
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
RCT	Randomized controlled trial
RFA	Radio-frequency ablation
RKI	Robert Koch-Institut
RPLS	Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinase
SGB	Sozialgesetzbuch

TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TNM	Tumor Node Metastasis
UE	Unerwünschte Ereignisse
UICC	Union internationale contre le cancer
WHO	World Health Organization
z. B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das final zugelassene Anwendungsgebiet unterscheidet sich von dem zum Zeitpunkt der Beratungsanforderung bei der 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 (G-BA 2018a): „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 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“

Nach der Beratungsanforderung wurde das Anwendungsgebiet von Lenvatinib spezifiziert: Lenvatinib ist zugelassen als Monotherapie für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben (Eisai 2018a). Aus dieser Spezifizierung ergibt sich, 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.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) wurde in Anspruch genommen und fand am 20.12.2017 mit der Vorgangsnummer 2017-B-221 in der Geschäftsstelle des G-BA statt (G-BA 2018a). Mit Schreiben vom 26.01.2018 übermittelte der G-BA Eisai die vorläufige Fassung der Niederschrift zum Beratungsgespräch (G-BA 2018b). Änderungswünsche und Kommentare wurden von Eisai mit Schreiben vom 08.02.2018 zurückgesandt (Eisai 2018b). Die Darstellungen der Position von Eisai wurden an einigen Stellen ergänzt und die finale Fassung der Niederschrift mit Schreiben des G-BA vom 15.02.2018 an Eisai geschickt (G-BA 2018a).

Die Beratung basierte auf dem bei der EMA zum damaligen Zeitpunkt eingereichten Anwendungsgebiet: „Lenvatinib is indicated for the treatment of hepatocellular carcinoma“. Dies entspricht sinngemäß dem folgenden deutschen Wortlaut: „Lenvatinib ist angezeigt zur Behandlung des Leberzellkarzinoms“. Der G-BA leitete aus seiner durchgeführten Evidenzrecherche nach Leitlinien und systematischen Übersichtsarbeiten die folgende ZVT für dieses ursprüngliche Anwendungsgebiet ab (G-BA 2018a):

„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 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.“

Der G-BA geht somit davon aus, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionäre Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), als ZVT für dieses Anwendungsgebiet nicht (mehr) in Betracht kommt. Seine Entscheidung begründete der G-BA im Wesentlichen mit der deutschen S3-Leitlinie, nach deren evidenzbasierter Empfehlung die systemische Therapie mit Sorafenib für Patienten im BCLC-Stadium B und C (mittleres und fortgeschrittenes Krankheitsstadium) eingesetzt werden soll, wenn kurative Therapieoptionen oder lokoregionäre Therapien nicht angezeigt sind (DGVS 2013; G-BA 2018a).

Der G-BA bestimmte außerdem für Patienten mit BCLC-Stadium B oder C und mit Child-Pugh B oder mit Sorafenib Vorbehandlung die ZVT Best-Supportive-Care (BSC) (Population a2).

Nach der Beratungsanforderung wurde das Anwendungsgebiet von Lenvatinib im Zuge des Zulassungsverfahrens folgendermaßen spezifiziert: „Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom

(HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben.“ (Eisai 2018a). Durch die Änderung des Labels sind Patienten, die mit Sorafenib vorbehandelt wurden, nicht mehr im Anwendungsgebiet und werden im vorliegenden Dossier nicht betrachtet. Weiterhin wurde spezifiziert, dass die Patienten eine gut erhaltene Leberfunktion haben sollen, d. h. Child-Pugh Stadium A. Für diese Patienten benennt der G-BA Sorafenib als ZVT.

Sorafenib ist die derzeit einzige zugelassene, in Leitlinien empfohlene und auf Evidenz basierte systemische Erstlinientherapie und demnach zweckmäßige Vergleichstherapie für alle Patienten mit Leberzellkarzinom, die für eine systemische Erstlinientherapie in Frage kommen.

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

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Der Erstellung des Abschnitts 3.1.2 wurden die im Rahmen der Beratungsanforderung verwendeten Quellen und Informationen sowie die Niederschrift zum Beratungsgespräch (Vorgang 2017-B-221) zugrunde gelegt (Eisai 2017, 2018b, G-BA 2018a, 2018b).

Das vorliegende Anwendungsgebiet ist der Fachinformation zu Lenvatinib entnommen (Eisai 2018a).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) 2013. *Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0: AWMF-Registernummer: 032/053OL*. Leitlinie. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/S3-HCC-OL-Langversion-V1.0.pdf, abgerufen am: 24.07.2018.
2. Eisai Europe Ltd. (Eisai) 2018a. *Fachinformation Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln; Wirkstoff: Lenvatinib*. Stand August 2018.
3. Eisai GmbH (Eisai) 2017. *Anlage I zum 5. Kapitel – Anforderungsformular für eine Beratung. ZVT Anfrage für Lenvatinib zur Behandlung des Leberzellkarzinoms*. Data on file.
4. Eisai GmbH (Eisai) 2018b. *Änderungsvorschläge zur Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-221*. Data on file.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018a. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-221*. Data on file.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018b. *Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-221*. Data on file.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Definition und Krankheitsbeschreibung

Leberkrebs steht weltweit an fünfter Stelle der häufigsten Krebsarten und an zweiter Stelle der Krebs-assoziierten Todesfälle (Verslype et al. 2012). Das HCC ist dabei mit einem Anteil von 66 bis 72,3 % die häufigste Form primärer Leberkarzinome (LAEKH 2015; RKI 2015) und entwickelt sich zu 66 % aus den namensgebenden Hepatozyten, dem mit Abstand häufigsten Zelltyp in der Leber (ZfKD 2016a). 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 (RKI 2015; Trobaugh-Lotrario et al. 2016). Weitere Abgrenzungen sind das Angiosarkom und die Mischform HCC/CC, die einen Anteil von 2 % beziehungsweise 1 % (HCC/CC) an allen Leberkarzinomen haben (Chaudhary et al. 2015; RKI 2015). 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 (Davila et al. 2005; Starley et al. 2010; Welzel et al. 2011). Durch die Zunahme dieser Risikofaktoren in der Bevölkerung ist auch die Inzidenz des HCC in den letzten Jahrzehnten in der westlichen Welt gestiegen (Davila et al. 2005; El-Serag et al. 2003; Marrero et al. 2010; Welzel et al. 2011).

Das HCC kann in unifokalen, multifokalen und diffus infiltrativen Tumormustern auftreten (Vogel und Manns 2012). Nach Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) lässt sich das HCC histologisch in folgende Subgruppen unterteilen: trabekulärer, pseudoglandulärer azinärer, kompakter szirrhöser und fibrolamellärer Typ (Drebber und Dienes 2006). 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 (DGVS 2013). Gewöhnlich gehen mit dem HCC Inklusionen wie Verfettung, Gallepigment, Mallory-Körper, globuläre hyaline und hyaline Körper einher (Drebber und Dienes 2006).

Ursachen und Verlauf

Das Risiko, an einem HCC zu erkranken, ist abhängig von der Art, der Aktivität und Dauer der Grunderkrankung. Je mehr potentielle Ursachen und Risikofaktoren ein Patient aufweist, desto höher ist sein Erkrankungsrisiko (Greten 2015). Die häufigste Ursache für die Entstehung eines HCC, vor allem in Deutschland, ist die Leberzirrhose (Gerken et al. 2012; Malek et al. 2014). Insgesamt ein Drittel der Patienten mit einer Leberzirrhose entwickeln zeitverzögert im Laufe ihres Lebens ein HCC (DGVS 2013; Vogel und Manns 2012). Eine Leberzirrhose gilt als Präkanzerose und kann zu erheblichen Organfunktionsschädigungen sowie erhöhter Mortalität führen (D'Amico et al. 2006; Lok et al. 2009). In 70 bis 90 % der Fälle geht einem HCC eine Leberzirrhose voraus (EASL 2018; Greten 2015; ZfKD 2016a).

Die Häufigkeit der Hauptrisikofaktoren für das Auftreten einer Leberzirrhose und eines HCC unterscheidet sich je nach Region (Vogel und Manns 2012). Risikofaktoren sind dabei unter anderem Alkoholkonsum und eine Hepatitis-Infektion (Gerken et al. 2012; Greten 2015; ZfKD 2016a). In West- und Mitteleuropa entstehen 32 bis 46 % der HCC-Erkrankungen aufgrund von Alkoholkonsum (EASL 2018; ZfKD 2016a). Eine HCV-Infektion geht weltweit 25 bis 30 % der HCC-Erkrankungen voraus (Malek et al. 2014). In West- und Mitteleuropa ist dieser Anteil mit 29 bis 44 % etwas höher (EASL 2018). Mit den steigenden Zahlen an HCV-Infektionen steigt auch zeitverzögert die Anzahl der HCC-Erkrankten in den westlichen Industrieländern (Kubicka 2008; ZfKD 2016a). Da jedoch in den letzten Jahren mehrere HCV Medikamente in Europa zugelassen wurden, die Heilungsraten von über 95 % aufweisen (>95 % anhaltendes virologisches Ansprechen) (Bourlière et al. 2017; Younossi et al. 2018), ist mittel- bis langfristig möglicherweise mit einer Senkung der HCC-Erkrankungen zu rechnen. In der Literatur existieren dazu jedoch keine Schätzungen. Die variierende weltweite Häufigkeit der Risikofaktoren für die Entwicklung eines HCC zeigt sich auch am Beispiel der Hepatitis-B-Virus (HBV) Infektionen. Weltweit gehen rund 54 % der HCC-Erkrankungen auf eine HBV-Infektion zurück, wobei der Anteil in Asien und Afrika bei 70 % liegt, in Europa aber lediglich bei 10 bis 15 % (EASL 2018; Vogel und Manns 2012). In 30 % der HBV Fälle entwickelt sich ein HCC auch ohne das Vorhandensein einer Leberzirrhose, während bei einer HCV-Infektion ein HCC ohne zugrundeliegende Zirrhose nur selten auftritt (Baffy et al. 2012; DGVS 2013; Vogel und Manns 2012)

Weitere Ursachen für die Entstehung eines HCC sind die zusammenhängenden Faktoren Fettleibigkeit, Diabetes und die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (engl. non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) (Vogel und Manns 2012). Kommen bei einer NAFLD erhöhte Leberwerte (Transaminasen, Cholestase-Parameter) hinzu, spricht man von einer nichtalkoholischen Steatohepatitis (engl. non-alcoholic steatohepatitis, NASH), die gekennzeichnet ist von entzündlichen Veränderungen mit oder ohne Fibrose und bei etwa 20 % aller NAFLD-Fälle auftritt (Baffy et al. 2012; DGVS 2013). NAFLD oder NASH entwickeln sich als Folge von Stoffwechselstörungen wie Diabetes mellitus und dem metabolischen Syndrom (Kubicka 2008; Vogel und Manns 2012; ZfKD 2016a). In den USA und anderen westlichen Staaten ist die NAFLD die häufigste Lebererkrankung, die etwa 90 % der adipösen Patienten mit einem BMI von 40 kg/m² betrifft (Baffy et al. 2012) und bei 75 % der Diabetiker auftritt (Vogel und Manns 2012).

Ein weiterer Risikofaktor für die Entwicklung eines HCC ist die genetisch bedingte Lebererkrankung Hämochromatose (Greten 2015; Vogel und Manns 2012), eine systemische Eisenstoffwechselstörung, die häufig in Nordeuropa auftritt (Bruix und Sherman 2011). Zusätzlich sind bestimmte Toxine Risikofaktoren für HCC wie beispielsweise die Verunreinigung von Lebensmitteln mit Aflatoxin sowie der Konsum von Tabak. Aflatoxine, Hämochromatose und die hereditäre Tyrosinämie vom Typ 1 spielen als HCC-Risikofaktoren in Deutschland allerdings nur eine untergeordnete Rolle (Kubicka 2008; Vogel und Manns 2012; ZfKD 2016a).

Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten

Da das HCC meistens aus lebensstilbezogenen Risikofaktoren wie Diabetes mellitus Typ 2, Übergewicht, sowie Tabak- und Alkoholkonsum über Jahre entsteht, tritt die Erkrankung überwiegend bei älteren Menschen auf. So tritt das HCC in über 90 % der Fälle im Alter von 60 Jahren oder älter auf (GEKID 2016a). Nur 4 % der Betroffenen erkranken vor dem 45. Lebensjahr (RKI 2015). Das Robert Koch-Institut (RKI) gibt das mittlere Erkrankungsalter für Männer mit 69,9 und für Frauen mit 72,1 Jahren an (ZfKD 2016a). Im Jahr 2013 betrug die relative 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland bei Männern 16 % und bei Frauen 13 %. Insgesamt starben 2013 7.467 Patienten an Leberkrebs, wobei der Anteil der Männer doppelt so hoch wie der Anteil der Frauen war (ZfKD 2016a). Die HCC-5-Jahres-Prävalenz ist bei Männern ca. 2,5-mal so hoch wie bei Frauen (RKI 2017; WHO o.J.). Ebenso ist die Neuerkrankungsrate bei Männern zwei- bis dreimal höher als bei Frauen (Greten 2015). Für die Überlebensrate werden dagegen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede berichtet (GEKID 2016b; ZfKD 2016a).

Diagnostik

Im Frühstadium der Erkrankung verläuft das HCC in der Regel asymptomatisch. In diesem Stadium wird die Erkrankung mittels sonografischer Untersuchung oder durch Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP)-Bestimmung festgestellt (Kubicka 2008). Liegt der AFP-Spiegel dauerhaft über 400 ng/ml, gilt dies als Diagnosekriterium für HCC, während ein schwankender AFP-Spiegel lediglich ein Zeichen für eine Regeneration bei Hepatitis sein kann. Des Weiteren ist ein AFP-Level von mehr als 200 ng/ml ein ungünstiger prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben (Llovet et al. 2012).

Bei 80 % der Patienten wird ein HCC erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert (Cahill und Braccia 2004). Die Mehrzahl der Patienten (90 bis 95 %) weist zum Zeitpunkt der Diagnose die drei Symptome Gewichtsverlust, Schmerzen im rechten Oberbauch und eine fühlbare Masseveränderung auf. Dazu kommen typischerweise Lebergeräusche, Aszites, Fieber, Gelbsucht oder eine vergrößerte Milz (Sun und Sarna 2008). In 10 % der Fälle werden paraneoplastische Syndrome diagnostiziert wie beispielsweise Hypercholesterinämie, Polyglobulie, Hypoglykämie, Dysfibrinogenämie, sexuelle Störung und Porphyria cutanea tarda (Kubicka 2008). Die meisten Fernmetastasen sind in den Lymphknoten, in der Lunge und in den Knochen lokalisiert (Kubicka 2008) sowie in Nebennieren, Nieren, Gastrointestinalum, Milz und Herz (Hillert und Rogiers 2000).

Die Grundlagen einer rationalen Diagnostik bei Verdacht auf ein HCC stellen neben allgemeiner Anamnese, körperlich/klinischer Untersuchungen sowie Bestimmung relevanter Laborparameter (z. B. Blutbild, Leberparameter, Nierenwerte, Gerinnungswerte) (Kubicka 2008; Spangenberg et al. 2004) auch bildgebende Verfahren der Leber dar (einschließlich Histopathologie, welche jedoch immer weniger verwendet wird) (Weiß et al. 2016). Zu letzteren zählen insbesondere:

- Sonografie, Farbdoppler, Powerdoppler-Sonografie, kontrastmittelverstärkte Farbdopplersonografie mit Nachweis einer pathologischen Tumorvaskularisation
- Spiral-Computertomografie (CT)
- Magnetresonanztomografie (MRT)
- Angiografie

In den letzten Jahren haben sich die Magnetresonanztomografie und die Computertomografie durchgesetzt (Weiß et al. 2016).

Um das HCC von anderen Leberkarzinomen abzugrenzen und um histologische sowie eventuell molekulare Subtypen zu bestimmen, kann eine Typisierung des HCC unter Einsatz einer Biopsie und histologischen Verfahren (einschließlich Immunohistochemie) erfolgen (DGVS 2013). Laut der deutschen S3-Leitlinie soll eine Biopsie aber nur dann durchgeführt werden, wenn sich aus dem Befund eine therapeutische Konsequenz ergeben kann (DGVS 2013). Die histologische Typisierung des HCC soll sich nach der aktuellen WHO-Klassifikation richten (DGVS 2013).

Für die Befundung eines Resektats sollen das Grading (Differenzierungsgrad), das Staging (Ausdehnung) und der Resektionsrand bewertet werden. Generell ermöglicht die Kombination aus Laborwerten, Histopathologie und Bildgebung es, ein HCC inklusive Stadium des Tumors zu diagnostizieren (Spangenberg et al. 2004). In Abbildung 1 ist der von den aktuellen deutschen S3-Leitlinien empfohlene diagnostische Algorithmus zur Veranschaulichung dargestellt.

Für Patienten mit einer bestehenden Lebererkrankung wie Leberzirrhose empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie laut diagnostischem Algorithmus bei Verdacht auf ein HCC eine kontrastmittelverstärkende Schnittbildgebung anhand einer Kombination aus CE (engl. contrast enhanced; kontrastmittelgestützt) MRT und CE-Sonografie (US) oder CE-CT und CE-US. Eine Biopsie wird von der S3-Leitlinie nur dann empfohlen, wenn ein uncharakteristisches Kontrastmittelverhalten (KM-Verhalten) auftritt oder sich, wie oben bereits erwähnt, therapeutische Konsequenzen durch eine Biopsie ergeben. Durch MRT und CT können tumorbedingte Pfortaderbrüche, Thrombosen oder metastasierendes Tumorwachstum in angrenzende Organe diagnostiziert werden (Colli et al. 2006; DGVS 2013)

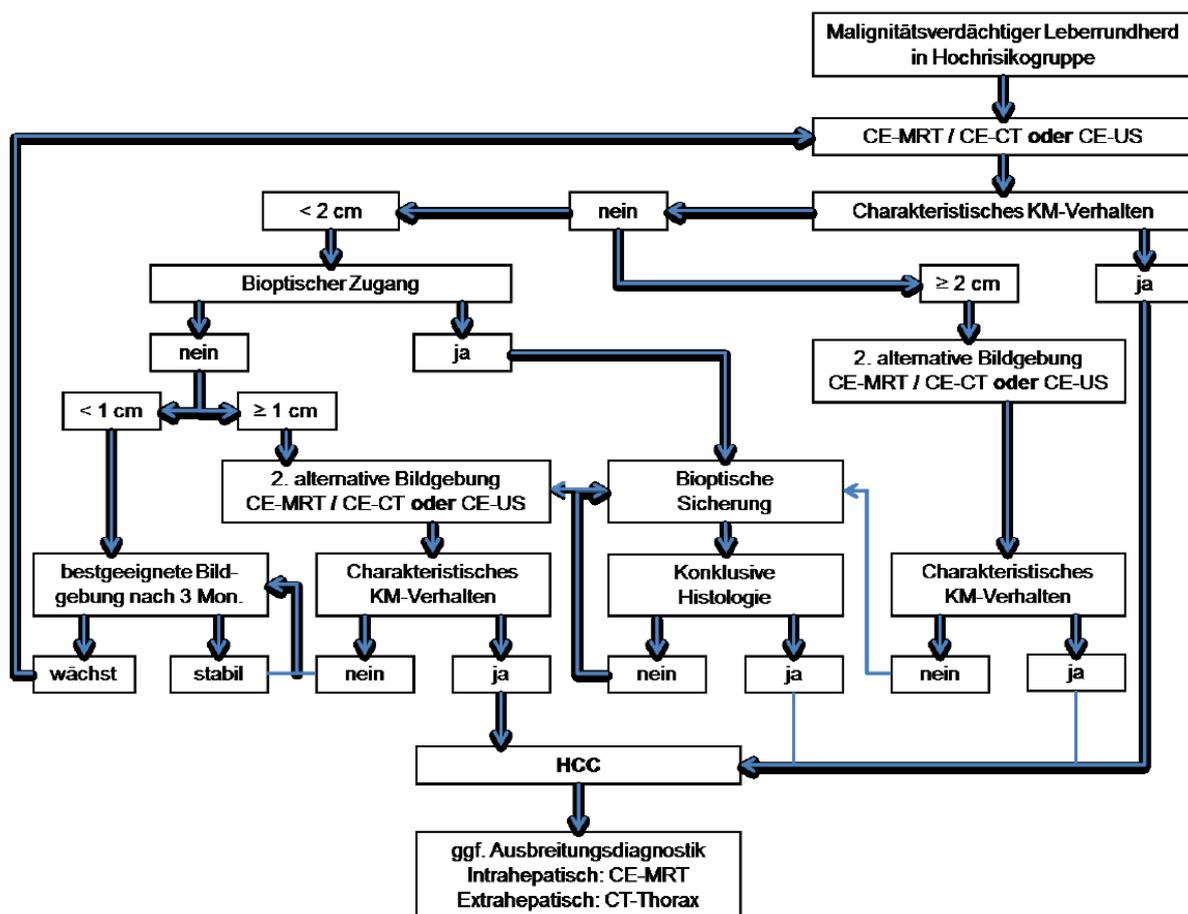


Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus bei malignitätsverdächtigen Leberrundherden.

Quelle: (DGVS 2013)

CE-CT: Kontrastmittelgestützte Computertomografie; CE-MRT: Kontrastmittelgestützte Magnetresonanztomografie; CE-US: Kontrastmittelgestützte Sonografie; cm: Zentimeter; CT: Computertomografie; HCC: Hepatocellular carcinoma; KM: Kontrastmittel; Mon.: Monate

Prognosefaktoren

Patienten, die an einem HCC erkranken, haben im Allgemeinen eine schlechte Prognose, da 80 % von ihnen im bereits fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden (Cabibbo und Craxì 2010; Cahill und Braccia 2004; Venook et al. 2010; Waller et al. 2015). Dabei wird die Prognose durch Tumorstadium (Größe und Anzahl der Primärtumore, Gefäßinfiltration, Vorhandensein von lokoregionären und Fernmetastasen), Leberfunktion anhand des Child-Pugh-Scores, körperlichem Leistungszustand anhand des Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Status sowie dem Therapieeffekt auf die Lebenserwartung, beeinflusst (DGVS 2013; EASL 2018). Negative Faktoren für eine Prognose sind zudem eine zugrundeliegende Leberzirrhose, eine 10 %-ige Expression von Keratin 19 im Rahmen des Cholangiozyten-typischen Marker-Panels und Mangelernährung (DGVS 2013; Reddy et al. 2012).

Staging, Klassifikation und Prognosemodelle

In der Onkologie wird normalerweise die Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM) Klassifikation zur Messung des Schweregrades verwendet. Für das HCC gibt es zusätzlich zu der TNM-Klassifikation unterschiedliche Staging-Systeme wie den Okuda-Score, die Cancer of the Liver Italian Program (CLIP)-Klassifikation, die Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)-Klassifikation, den GETCH-Score, den Japan Integrated Staging (JIS)-Score sowie den Child-Pugh-Score (EASL 2018; Guglielmi et al. 2008; Marrero et al. 2010; Pons et al. 2005; Wittekind 2000) (Tabelle 3-B).

Der Child-Pugh-Score ist ein Instrument zur Stadieneinteilung chronischer Lebererkrankungen, besonders der Leberzirrhose, und wird in der Klassifikation nach BCLC berücksichtigt. Für den Child-Pugh-Score wird jedem der fünf Kriterien Serum-Bilirubin, Serum-Albumin, Quick-Wert (bzw. International Normalized Ratio, INR), Aszites im Ultraschall und hepatische Enzephalopathie ein Punktwert zwischen 1 und 3 zugewiesen, abhängig von deren Wert bzw. Grad. Die einzelnen Punkte werden zu einem Summenscore zwischen 5 und 15 aufsummiert. Eine niedrige Punktezahl von 5 bis 6 bedeutet dabei ein frühes Stadium der Leberzirrhose, das mit den besten Überlebensraten einhergeht. Je höher die Gesamtpunktezahl ist, desto später das Stadium und desto schlechter die Überlebensrate (Pugh et al. 1973) (Tabelle 3-A).

Tabelle 3-A: Stadieneinteilung gemäß Child-Pugh-Score

Punkte	Stadium	1-Jahres-Überlebensraten	5-Jahres-Überlebensraten	10-Jahres-Überlebensraten	<u>perioperative Mortalität</u>
5-6	A	84 %	44 %	27 %	10 %
7-9	B	62 %	20 %	10 %	30 %
10-15	C	42 %	21 %	0 %	82 %

(Pugh et al. 1973)

Da eine Zirrhose und die Leberfunktion im Allgemeinen wesentlich die Therapiefähigkeit der Patienten beeinflusst, muss für eine prognostisch relevante Klassifikation des HCC neben dem Tumorstadium auch die Leberfunktion sowie der körperliche Leistungszustand des Patienten berücksichtigt werden (DGVS 2013). Die BCLC-Klassifikation wird von mehreren internationalen und auch der deutschen S3-Leitlinie als hierzu heranzuziehendes Staging-System aufgeführt (Bruix und Sherman 2011; DGVS 2013). Die BCLC-Klassifikation integriert als einziges HCC-Staging-System Tumorstadium, Leberfunktion und Allgemeinzustand, woraus sich Aussagen in Hinblick auf Prognose und Therapieempfehlung ableiten. Folgende Kriterien fließen in die BCLC-Klassifikation mit ein (Llovet et al. 1999; Wang et al. 2008):

- ECOG Status (Skala von 0 bis 5)
- Tumor (Größe und Anzahl der Tumorherde und Vorliegen von Gefäßinvasionen oder Metastasen)

- Leberfunktion (portale Hypertension und Child-Pugh-Score)

Eine Übersicht der Einteilung der BCLC-Stadien 0 bis D gemäß der EASL Leitlinie von 2018 anhand dieser Kriterien ist in Tabelle 3-B dargestellt. Diese Klassifikation der EASL Leitlinie ist eine Weiterentwicklung der ursprünglichen BCLC-Klassifikation von Greten et al. (Greten 2015) und ist in der deutschen S3-Leitlinie noch nicht abgebildet.

Tabelle 3-B: Aktuelle BCLC-Klassifikation

BCLC-Stadium		Allgemeinzustand	Tumor	Leberfunktion
Sehr frühes Stadium	0	ECOG 0	1 Herd <2 cm	Keine portale Hypertension, normales Bilirubin Erhaltene Leberfunktion*
Frühes Stadium	A 1	ECOG 0	1 Herd	Keine portale Hypertension, normales Bilirubin Erhaltene Leberfunktion*
	A2	ECOG 0	2-3 Herde <3 cm	Erhaltene Leberfunktion*
Intermediäres Stadium	B	ECOG 0	multinodulär	Erhaltene Leberfunktion*
Fortgeschrittenes Stadium	C	ECOG 1-2	Gefäßinvasion oder extrahepatische Ausbreitung	Erhaltene Leberfunktion*
Terminalstadium	D	ECOG 3-4	Jeder	Leberfunktion Endstadium

*Erhaltene Leberfunktion umfasst Patienten mit unterschiedlicher Leberfunktionsreserve, die sorgfältig beurteilt werden müssen. Für die meisten Behandlungsoptionen ist ein kompensierter Leberstatus (Child-Pugh A ohne Aszites) notwendig, um ein optimales Ergebnis zu erreichen.

BCLC: Barcelona-Clinic Liver Cancer; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (EASL 2018; Forner et al. 2018)

Behandlung

Die Behandlung eines HCC orientiert sich am Erkrankungsstadium, Alter und Gesundheitszustand des Patienten und berücksichtigt operative und medikamentöse Therapien. Laut BCLC-Staging System werden im sehr frühen Stadium 0 und im frühen Stadium A eine Resektion, eine Lebertransplantation oder eine perkutane Ethanolinjektion beziehungsweise eine Radiofrequenz-Ablation vorgeschlagen. Das mediane Überleben beträgt in den BCLC-Stadien 0 und A ca. fünf Jahre und sinkt mit fortschreitendem BCLC-Stadium. Im BCLC-Stadium B beträgt das mediane Überleben noch zwischen 18 Monaten bei unbehandelten Patienten und 40 Monaten bei ausgewählten Patienten, in BCLC-Stadium C sechs bis acht Monate und in BCLC-D Stadium drei bis vier Monate (EASL 2018).

Die Behandlung eines HCC im intermediären Stadium B, fortgeschrittenen Stadium C oder im Terminalstadium D erfolgt rein palliativ, eine Genesung des Patienten kann hier nicht mehr erreicht werden (Abbildung 2). Im Stadium B wird als lokale Therapie, soweit angezeigt, die transarterielle Chemoembolisation (engl. transarterial chemoembolization,

TACE) empfohlen. Allerdings schließt die Definition des intermediären Stadiums eine heterogene Gruppe von Patienten mit unterschiedlicher Leberfunktion und Tumorlast mit ein (Forner et al. 2018). Aufgrund einer Vielzahl von Kontraindikationen ist die TACE nicht für alle Patienten in Stadium B geeignet und nicht alle BCLC-Stadium B Patienten profitieren gleichermaßen von einer TACE Behandlung (EASL 2018). Die Indikation zur TACE ist auch gemäß deutschen Leitlinien stets eine individuelle Entscheidung (DGVS 2013; Eisai GmbH 2018). Im Sinne des Konzeptes der Treatment Stage Migration sollten Patienten, die für eine TACE nicht (mehr) geeignet sind, die nächstbeste Behandlung innerhalb des gleichen oder des nächsten BCLC-Stadiums erhalten. Für Patienten in BCLC-Stadium B ist dies die systemische Therapie. Die systemische Therapie ist somit auch für die BCLC B Patienten empfohlen, bei denen eine TACE Behandlung als nicht (mehr) erfolgreich erachtet wird. Dies ist beispielsweise der Fall bei einem Progress, bei dem extrahepatische Metastasen, eine Gefäßinfiltration, eine Verschlechterung der Leberfunktion oder des Performance Status auftreten.

Im fortgeschrittenen Stadium C ist die systemische Behandlung mit Sorafenib die empfohlene Erstlinientherapie (DGVS 2013; G-BA 2018). Das Ansprechen auf systemische Therapien soll dabei anhand des mRECIST oder des RECIST 1.1 erhoben werden (EASL 2018).

Patienten in Stadium D sind nicht mehr für eine Tumor-gerichtete Therapie geeignet, sondern erhalten eine symptomatische Therapie im Sinne von Best Supportive Care (bestmögliche, unterstützende Behandlungsmaßnahmen, BSC) (EASL 2018).

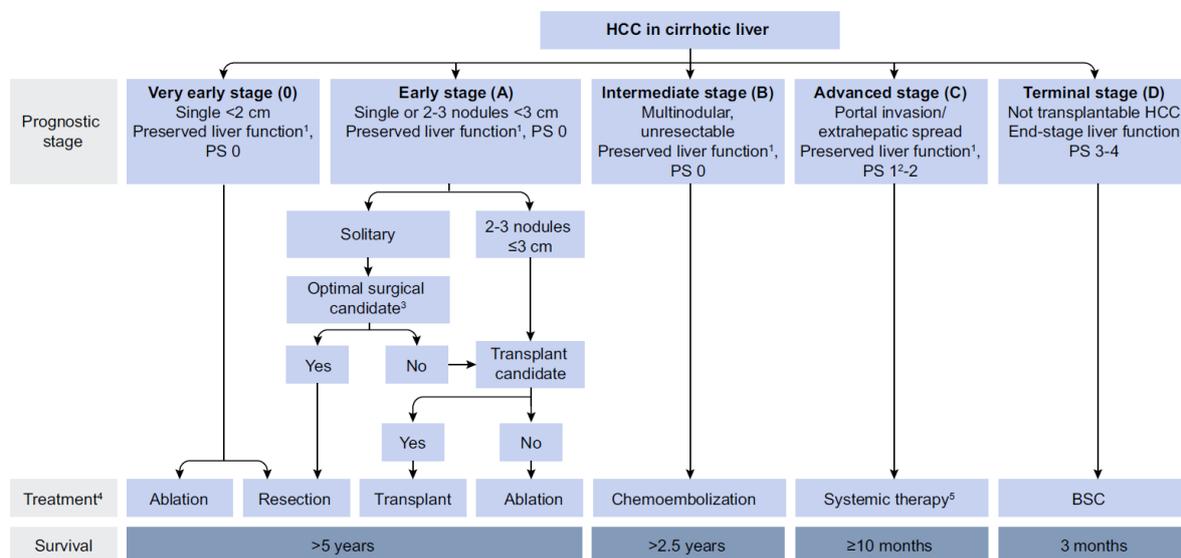


Abbildung 2: Prognose und Therapieempfehlung nach dem Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)-Staging System

Quelle: (EASL 2018)

BSC: Best Supportive Care; cm: Zentimeter; HCC: hepatocellular carcinoma (Hepatozelluläres Karzinom); PS: Performance Status Test

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 (DGVS 2013; EASL 2018; Heimbach et al. 2018; Verslype et al. 2012) 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 (DGVS 2013).

Bei allen Patienten mit HCC mit Leberzirrhose und potentiell resektablen/abladierten Tumoren besteht neben der Resektion und Ablation grundsätzlich auch die Indikation für eine Lebertransplantation (DGVS 2013). Eine adjuvante systemische Therapie wird nicht empfohlen (DGVS 2013).

Neben einer meist intrahepatischen Ausbreitung des HCC kommt es vielfach zur Fernmetastasierung. Für diese Patientengruppe mit nicht-resektablem/abladiertem 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 (DGVS 2013).

Der einzige, in den Leitlinien erwähnte und auf dem deutschen Markt verfügbare Wirkstoff für Patienten mit HCC ist Sorafenib (Bayer Pharma AG 2018). In zwei klinischen Studien zeigte Sorafenib einen Vorteil beim Gesamtüberleben gegenüber Placebo (Cheng et al. 2009; Llovet et al. 2008b). Eine Metaanalyse von Jackson et al. mit drei Phase 3 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 (Jackson et al. 2017). Sorafenib wird von nationalen und internationalen Leitlinien für HCC Patienten im Stadium Child-Pugh A als Therapiestandard für die systemische Therapie empfohlen (DGVS 2013; EASL 2018; Heimbach et al. 2018; Verslype et al. 2012). Für Patienten im Stadium Child-Pugh B gibt es den Leitlinien zufolge, neben dem Einschluss in klinische Studien, ebenfalls keine Alternative zu Sorafenib (DGVS 2013; EASL 2018; Heimbach et al. 2018; Verslype et al. 2012). 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 European Medicines Agency (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 (EMA 2007).

Charakterisierung der Zielpopulation

Lenvatinib (Lenvima[®]), ein oraler Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK)-Inhibitor, wird gemäß Fachinformation als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben, angewendet (Eisai 2018). 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, zweiarmigen open-label Phase III Studie E7080-G000-304 (REFLECT-Studie) zur Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit von Lenvatinib im Vergleich gegenüber Sorafenib untersucht (Kudo et al. 2018).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Mit Sorafenib gibt es derzeit lediglich eine systemische Therapie, die gemäß deutscher S3-Leitlinie für Patienten mit Leberzellkarzinom empfohlen wird (DGVS 2013). 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 (Cainap et al. 2015; Cheng et al. 2013; Johnson et al. 2013; Zhu et al. 2015). 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 wurde bisher in Deutschland nicht eingeführt 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 (siehe Modul 2).

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 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 (Kudo et al. 2018).

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 Ansprechrate (ORR) ein mehrfach höheres Ansprechen unter Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für

Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Zur Schätzung der Inzidenz und Prävalenz des Leberkarzinoms wurden eine orientierende Literaturrecherche sowie eine Handrecherche durchgeführt. Dabei wurden Daten zur Schätzung der Inzidenz und Prävalenz aller Leberkarzinome (ICD-10 C22: Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge) gefunden. HCC stellen mit 66 bis 72,3 % den größten Anteil an allen Leberkarzinomen dar (LAEKH 2015; RKI 2015). Folgende Datenquellen wurden für die Ermittlung der Anzahl an Personen in Deutschland mit Leberkarzinom identifiziert:

- Datenbank der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) (GEKID 2016a, 2016b, 2016c)
- Datenbank des Zentrums für Krebsregister (ZfKD) des Robert Koch-Institutes (RKI) (Zentrum für Krebsregisterdaten 2016; ZfKD 2016d, 2016b, 2016c)
- Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 des ZfKD (ZfKD 2016a)
- Bericht „Krebs in Deutschland“ des RKI (RKI 2015)

Die GEKID berichtet im „GEKID-Atlas“ auf Grundlage der in den Krebsregistern der Bundesländer registrierten Neuerkrankungen Daten zur Inzidenz und Mortalität (GEKID 2016a, 2016b). Auf Grundlage dieser länderspezifischen Daten wird von der GEKID eine Hochrechnung für Deutschland vorgenommen.

Das ZfKD sammelt Daten aus den Landeskrebsregistern. Nach Überprüfung auf Vollständigkeit und Plausibilität der Daten werden unter anderem Erkrankungs-, Sterbe- und Überlebensraten sowie Prävalenzen berechnet. Die Daten können über Datenbankabfragen extrahiert werden (Zentrum für Krebsregisterdaten 2016; ZfKD 2016c, 2016d, 2016b).

Das RKI verfasste 2016 einen Bericht über das Krebsgeschehen in Deutschland (ZfKD 2016a).

Schätzung der Inzidenz des Leberkarzinoms (ICD-10: C22)

Zur Schätzung der Inzidenz des Leberkarzinoms wurden Daten der oben genannten Quellen von GEKID und ZfKD für das Jahr 2013 herangezogen (GEKID 2016a; Zentrum für Krebsregisterdaten 2016; ZfKD 2016a, 2016d) (Tabelle 3-C). Die Unsicherheit der Schätzung ist über eine Spanne aus den beiden Quellen von GEKID und ZfKD angegeben. Der niedrigste Wert pro Geschlecht wird als Untergrenze und der höchste Wert pro Geschlecht als Obergrenze definiert (Tabelle 3-C). Im Jahr 2013 lag die Anzahl der Neuerkrankungen für Männer zwischen 6.041 und 6.159 und für Frauen zwischen 2.443 und 2.628 (Tabelle 3-C). Insgesamt wurde im Jahr 2013 bei 8.484 bis 8.787 Personen ein Leberkarzinom diagnostiziert

(Tabelle 3-C). Die altersstandardisierte Erkrankungsrate lag im Jahr 2013 für Männer zwischen 10,2 und 10,3 pro 100.000 und für Frauen zwischen 3,3 und 3,5 pro 100.000 (Tabelle 3-C).

Tabelle 3-C: Inzidenz (Fallzahlen und standardisierte Erkrankungsraten) des Leberkarzinoms in Deutschland im Jahr 2013

Quelle	Fallzahlen			Standardisierte Erkrankungsrate*		
	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt
GEKID ¹	6.041	2.443	8.484	10,2	3,3	13,5
Datenbank ZfKD ²	6.159	2.628	8.787	10,3	3,5	13,8

e.V.: eingetragener Verein; GEKID: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten
 1: (GEKID 2016a)
 2: (Zentrum für Krebsregisterdaten 2016; ZfKD 2016d)
 *Altersstandardisiert nach Europastandard, pro 100.000

Schätzung der altersabhängigen Inzidenz des Leberkarzinoms (ICD-10: C22)

Zur Schätzung der altersabhängigen Inzidenz (Fallzahlen) des Leberkarzinoms wurden die Datensätze der GEKID und des ZfKD herangezogen (GEKID 2016c; ZfKD 2016d) (Tabelle 3-D). Die Unsicherheit der Schätzung ist analog zur altersunabhängigen Schätzung der Inzidenz als Spanne angegeben. Die höchste Inzidenz liegt bei den Männern in der Altersgruppe 70 bis 74 Jahre und bei den Frauen in der Altersgruppe 80 bis 84 Jahre (Tabelle 3-D).

Lenvatinib ist nur für erwachsene Patienten mit HCC zugelassen (siehe Abschnitt 3.4) (Eisai 2018), weshalb die Inzidenz des Leberkarzinoms für erwachsene Patienten berechnet wurde (Tabelle 3-E). Da in den verwendeten Quellen Altersgruppen mit Patienten von 10 bis 14 Jahren und von 15 bis 19 Jahren gebildet wurden, wird als Näherung ein Patient ab 15 Jahren als erwachsen definiert. Die Inzidenz der erwachsenen Patienten liegt für Männer zwischen 6.022 und 6.136, für Frauen zwischen 2.437 und 2.615 und für beide Geschlechter zusammen bei 8.459 bis 8.751 (Tabelle 3-E). Der Anteil der inzidenten Patienten von 0 bis 14 Jahre beträgt lediglich 0,003 bis 0,004 % von der Gesamtinzidenz. In den folgenden Berechnungen zur Inzidenz werden die Altersgruppen ab 15 Jahren herangezogen. Dieses Vorgehen führt insgesamt zu einer geringfügigen Überschätzung der Zielpopulation.

Tabelle 3-D: Inzidenz (Fallzahlen) des Leberkarzinoms in Deutschland im Jahr 2013 nach Altersgruppen

Altersgruppe	GEKID Atlas, Jahr 2013			Datenbank des ZfKD, Jahr 2013		
	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt
0 - 4	17	4	22	20	10	30
5 - 9	2	0	2	3	0	3
10 - 14	0	2	2	0	3	3
15 - 19	2	2	4	3	2	5
20 - 24	2	4	7	2	4	6
25 - 29	4	9	13	4	8	12
30 - 34	17	13	31	19	12	31
35 - 39	11	18	28	11	16	27
40 - 44	38	11	49	43	16	59
45 - 49	124	59	182	115	71	186
50 - 54	261	105	366	276	105	381
55 - 59	573	174	747	556	173	729
60 - 64	869	241	1.110	834	246	1.080
65 - 69	839	286	1.125	867	295	1.162
70 - 74	1.207	375	1.582	1232	399	1.631
75 - 79	1.090	427	1.517	1183	432	1.615
80 - 84	596	440	1.036	607	453	1.060
85+	388	274	661	384	383	767
(GEKID 2016c; ZfKD 2016d)						

Tabelle 3-E: Spanne der Inzidenz (Fallzahlen) des Leberkarzinoms in Deutschland im Jahr 2013 für die Altersgruppe 15 - 85+ Jahre

	Männer	Frauen	Gesamt
Untergrenze¹	6.022	2.437	8.459
Obergrenze²	6.136	2.615	8.751
¹ (GEKID 2016a)			
² (ZfKD 2016a)			

Schätzung der Prävalenz des Leberkarzinoms (ICD-10: C22)

Im „GEKID-Atlas“ werden keine Daten zur Prävalenz berichtet. Im Bericht ZfKD „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“ werden Angaben zur 5-Jahres-Prävalenz bezogen auf das Jahr 2013 gemacht (ZfKD 2016a). Über die Datenbank des ZfKD können für das Jahr 2013 Daten zur 1-Jahres-, 2-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-Prävalenz abgefragt werden. Zur Schätzung der 1-Jahres-Prävalenz und der 5-Jahres-Prävalenz wurden Daten des ZfKD für 2013 extrahiert, da die Daten aus dem „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“ aus den ZfKD-Daten gerundet sind (ZfKD 2016b, 2016c) (Tabelle 3-F). Ebenso wie die Inzidenz ist auch die 1-Jahres-Prävalenz für Männer (3.537) wesentlich höher als für Frauen (1.470) und demnach auch die 5-Jahres-Prävalenz für Männer (8.760) höher als für Frauen (3.248). Daraus ergibt sich für beide Geschlechter eine 1-Jahres-Prävalenz von 5.007 und eine 5-Jahres-Prävalenz von 12.008 (Tabelle 3-F).

Tabelle 3-F: Fallzahlen der 1-Jahres-Prävalenz und 5-Jahres-Prävalenz des Leberkarzinoms in Deutschland im Jahr 2013

	Männer	Frauen	Gesamt
1-Jahres-Prävalenz¹	3.537	1.470	5.007
5-Jahres-Prävalenz²	8.760	3.248	12.008
1: (ZfKD 2016b) 2: (ZfKD 2016c)			

Schätzung der altersabhängigen 1-Jahres-Prävalenz und der 5-Jahres-Prävalenz des Leberkarzinoms (ICD-10: C22)

Zur Schätzung der altersabhängigen 1-Jahres-Prävalenz liegen ausschließlich Daten der Datenbank des ZfKD vor (ZfKD 2016b). Für Männer ist die 1-Jahres-Prävalenz in der Altersgruppe 65 bis 74 Jahre am höchsten (1.241), während für die Frauen die Altersgruppe 75 Jahre und älter die höchste 1-Jahres-Prävalenz aufweist (618). Insgesamt ist die 1-Jahres-Prävalenz in jeder Altersgruppe für Männer höher als für Frauen (Tabelle 3-G).

Zur Schätzung der altersabhängigen 5-Jahres-Prävalenz liegen ausschließlich Daten der Datenbank des ZfKD vor (ZfKD 2016c). Für Männer ist die 5-Jahres-Prävalenz in der Altersgruppe 65 bis 74 Jahre am höchsten (3.158), während für die Frauen die Altersgruppe 75 Jahre und älter die höchste 5-Jahres-Prävalenz aufweist (1.281). Insgesamt ist die 5-Jahres-Prävalenz in jeder Altersgruppe für Männer höher als für Frauen (Tabelle 3-H).

Da in der zur Abschätzung der Prävalenz herangezogenen Datenbank die jüngste Altersgruppe Patienten von 0 bis 44 Jahren einschließt, kann nicht analog zur Inzidenz die Prävalenz nur für erwachsene Patienten dargestellt werden.

Tabelle 3-G: 1-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Leberkarzinoms in Deutschland im Jahr 2013 nach Altersgruppen

Altersgruppe	Männer	Frauen	Gesamt
0 - 44	71	41	112
45 - 54	276	126	402
55 - 64	866	280	1.146
65 - 74	1.241	405	1.646
75+	1.083	618	1.701
(ZfKD 2016b)			

Tabelle 3-H: 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Leberkarzinoms in Deutschland im Jahr 2013 nach Altersgruppen

Altersgruppe	Männer	Frauen	Gesamt
0 - 44	204	138	342
45 - 54	630	262	892
55 - 64	1.978	602	2.580
65 - 74	3.158	965	4.123
75+	2.790	1.281	4.071
(ZfKD 2016c)			

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

Änderung der Inzidenz

Die altersstandardisierten Erkrankungsraten bewegen sich seit Ende der 1995er Jahre bei den Frauen auf einem konstanten Niveau, während die altersstandardisierten Erkrankungsraten bei den Männern leicht steigen. Die absoluten Neuerkrankungszahlen bei den Männern steigen seit Ende 1995 stark an, während bei den Frauen die Neuerkrankungszahlen nur leicht anstiegen (ZfKD 2016a). Als Näherung wurde die Inzidenzentwicklung über die für das Jahr 2016 prognostizierten rohen Erkrankungsraten aus dem Bericht „Krebs in Deutschland“ und der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes vorhergesagt (Destatis 2016b, 2016c; RKI 2015) (Tabelle 3-I). Die für 2016 prognostizierte rohe Erkrankungsrate beträgt für Männer 16,6 und für Frauen 7,0 pro 100.000 (RKI 2015). Die prognostizierte

Änderung der Inzidenz ist als Spanne angegeben. Hierzu wurde als Untergrenze mit Variante 1 (Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung) und als Obergrenze mit Variante 2 (Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung) der Bevölkerungsvorausberechnung gerechnet. Die prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2016 liegt für Männer zwischen 6.650 und 6.660 und für Frauen zwischen 2.899 und 2.902 (Tabelle 3-I). Dies entspricht in etwa der durch das RKI und GEKID in ihrer Publikation „Krebs in Deutschland“ vorgenommenen Prognose für das Jahr 2016, wonach im Jahr 2016 6.600 Männer sowie 2.900 Frauen neu an einem Leberkarzinom erkranken. Für beide Geschlechter sind nur minimale Schwankungen der Inzidenz prognostiziert. Die prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2020 liegt für Männer zwischen 6.661 und 6.710 und für Frauen zwischen 2.892 und 2.907 (Tabelle 3-I). Das ist eine etwas niedrigere Prognose als durch das RKI und GEKID in ihrem Bericht „Krebsgeschehen in Deutschland 2016“ berichtet, in dem für das Jahr 2020 eine Zahl von 7.500 Männer sowie 3.000 Frauen prognostiziert werden, die neu an Leberkarzinom erkranken. Im Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE)-Themenheft „Hepatitis C“ vom Robert Koch-Institut wird von einem Anstieg der HCV-Erkrankung in den nächsten zehn Jahren ausgegangen (RKI 2016). Allerdings basiert die referenzierte Studie auf Angaben von 2013 und berücksichtigt daher nicht den Einfluss durch neue HCV-Medikamente wie NS3-Protease, NS5B-Hemmer und NS5A-Hemmer, die nach 2013 auf den Markt gekommen sind und erstmalig eine Heilung einer HCV-Erkrankung ermöglichen (Razavi et al. 2014). Da jedoch zwischen einer HCV-Erkrankung und einer Leberzirrhose bzw. HCC-Folgeerkrankung im Durchschnitt ca. 20 bzw. 30 Jahre vergehen (Kiyosawa et al. 2004), wird sich eine mögliche Verringerung der Anzahl an HCC-Erkrankungen durch die neuen HCV-Medikamente erst in einigen Jahren zeigen und spielt daher bei der Schätzung der 5-Jahres-Prävalenz keine Rolle (RKI 2016).

Tabelle 3-I: Prognose der Inzidenz des Leberkarzinoms über die rohe Erkrankungsrate und die Bevölkerungsvorausberechnung

Jahr	Männer				Frauen			
	Anzahl Männer in Deutschland in 1.000 ¹		Inzidenz, Anzahl der Neuerkrankungen ²		Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000 ¹		Inzidenz, Anzahl der Neuerkrankungen ²	
	UG	OG	UG	OG	UG	OG	UG	OG
2016	40.058	40.118	6.650	6.660	41.420	41.461	2.899	2.902
2017	40.126	40.246	6.661	6.681	41.428	41.511	2.900	2.906
2018	40.159	40.340	6.666	6.696	41.413	41.540	2.899	2.908
2019	40.158	40.399	6.666	6.706	41.375	41.546	2.896	2.908
2020	40.125	40.423	6.661	6.710	41.309	41.530	2.892	2.907
2021	40.056	40.413	6.649	6.709	41.218	41.489	2.885	2.904
2022	39.980	40.396	6.637	6.706	41.122	41.445	2.879	2.901

UG: Untergrenze; OG: Obergrenze

1: Statistisches Bundesamt, 13. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung; Untergrenze:

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

2: Eigene Berechnung: Für 2016 prognostizierte rohe Erkrankungsrate: 16,6 pro 100.000 (Männer); 7,0 pro 100.000 (Frauen) (RKI 2015)

Untergrenze:

Inzidenz Männer = (Untergrenze Anzahl Männer in Deutschland in 1.000)*16,6/100

Inzidenz Frauen = (Untergrenze Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000)*7,0/100

Obergrenze:

Inzidenz Männer = (Obergrenze Anzahl Männer in Deutschland in 1.000)*16,6/100

Inzidenz Frauen=(Obergrenze Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000)*7,0/100

Änderung der Prävalenz

Die 1-Jahres- und die 5-Jahres-Prävalenz wurde über den Anteil der 1-Jahres- bzw. 5-Jahres-Prävalenzen im Jahr 2013 an der Bevölkerung im Jahr 2011 prognostiziert (Destatis 2016a; ZfKD 2016c, 2016b). Die prognostizierte 1-Jahres-Prävalenz liegt für das Jahr 2016 für Männer zwischen 3.565 und 3.571 und für Frauen zwischen 1.491 und 1.493 (Tabelle 3-J). Die prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz liegt für das Jahr 2016 für Männer zwischen 8.813 und 8.826 und für Frauen zwischen 3.272 und 3.275 (Tabelle 3-K). Für beide Geschlechter sind somit nur minimale Schwankungen der 1-Jahres- und 5-Jahres-Prävalenzen prognostiziert.

Tabelle 3-J: Prognose der 1-Jahres-Prävalenz über die 1-Jahres-Prävalenz im Jahr 2013 und die Bevölkerungsvorausberechnung

Jahr	Männer				Frauen			
	Anzahl Männer in Deutschland in 1.000 ¹		1-Jahres-Prävalenz ²		Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000 ¹		1-Jahres-Prävalenz ²	
	UG	OG	UG	OG	UG	OG	UG	OG
2016	40.058	40.118	3.565	3.571	41.420	41.461	1.491	1.493
2017	40.126	40.246	3.571	3.582	41.428	41.511	1.491	1.494
2018	40.159	40.340	3.574	3.590	41.413	41.540	1.491	1.495
2019	40.158	40.399	3.574	3.596	41.375	41.546	1.490	1.496
2020	40.125	40.423	3.571	3.598	41.309	41.530	1.487	1.495
2021	40.056	40.413	3.565	3.597	41.218	41.489	1.484	1.494
2022	39.980	40.396	3.558	3.595	41.122	41.445	1.480	1.492

UG: Untergrenze; OG: Obergrenze

1: Statistisches Bundesamt, 13. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung; Untergrenze:

Variante 1: Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung G1-L1-W1 (Destatis 2016b); Obergrenze: Variante 2:

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

2: Eigene Berechnung: Anteil 1-Jahres-Prävalente im Jahr 2013 an Bevölkerung im Jahr 2013 (Destatis 2016a; ZfKD 2016b)

Männer: $3.537/39.556.900 \cdot 100 = 0,0089 \%$

Frauen: $1.470/41.210.500 \cdot 100 = 0,0036 \%$

Untergrenze:

1-Jahres-Prävalenz Männer=(Untergrenze Anzahl Männer in Deutschland in 1.000)*0,0089/100

1-Jahres-Prävalenz Frauen=(Untergrenze Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000)*0,0036/100

Obergrenze:

1-Jahres-Prävalenz Männer=(Obergrenze Anzahl Männer in Deutschland in 1.000)*0,0089/100

1-Jahres-Prävalenz Frauen=(Obergrenze Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000)*0,0036/100

Tabelle 3-K: Prognose der 5-Jahres-Prävalenz über die 5-Jahres-Prävalenz im Jahr 2013 und die Bevölkerungsvorausberechnung

Jahr	Männer				Frauen			
	Anzahl Männer in Deutschland in 1.000 ¹		5-Jahres-Prävalenz ²		Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000 ¹		5-Jahres-Prävalenz ²	
	UG	OG	UG	OG	UG	OG	UG	OG
2016	40.058	40.118	8.813	8.826	41.420	41.461	3.272	3.275
2017	40.126	40.246	8.828	8.854	41.428	41.511	3.273	3.279
2018	40.159	40.340	8.835	8.875	41.413	41.540	3.272	3.282
2019	40.158	40.399	8.835	8.888	41.375	41.546	3.269	3.282
2020	40.125	40.423	8.828	8.893	41.309	41.530	3.263	3.281
2021	40.056	40.413	8.812	8.891	41.218	41.489	3.256	3.278
2022	39.980	40.396	8.796	8.887	41.122	41.445	3.249	3.274

UG: Untergrenze; OG: Obergrenze

1: Statistisches Bundesamt, 13. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung; Untergrenze:

Variante 1: Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung G1-L1-W1 (Destatis 2016b); Obergrenze: Variante 2: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung G1-L1-W2 (Destatis 2016c); G1: Geburtenrate annähernd konstant bei 1,4 Kinder je Frau bei einem gleichzeitigen Anstieg des durchschnittlichen Gebäralters um circa ein Jahr; L1: Moderater Anstieg der Lebenserwartung bei Geburt 20160 für Jungen 84,8 und für Mädchen 88,8 Jahre. Im Alter von 65 Jahren können Männer noch mit weiteren 22,0, gleichaltrige Frauen mit 25,0 Jahren rechnen; W1: Nettozuwanderung insgesamt 6,3 Millionen Personen, durchschnittlich circa 130.000 Personen pro Jahr; W2: Nettozuwanderung insgesamt 10,8 Millionen Personen, durchschnittlich circa 230.000 Personen pro Jahr.

2: Eigene Berechnung: Anteil 5-Jahres-Prävalente im Jahr 2013 an Bevölkerung im Jahr 2013 (Destatis 2016a; ZfKD 2016c)

Männer: $8.760/39.556.900 \cdot 100 = 0,022 \%$

Frauen: $3.248/41.210.500 \cdot 100 = 0,0079 \%$

Untergrenze:

5-Jahres-Prävalenz Männer=(Untergrenze Anzahl Männer in Deutschland in 1.000)*0,022 /100

5-Jahres-Prävalenz Frauen=(Untergrenze Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000)*0,0079*/100

Obergrenze:

5-Jahres-Prävalenz Männer=(Obergrenze Anzahl Männer in Deutschland in 1.000)*0,022 /100

5-Jahres-Prävalenz Frauen=(Obergrenze Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000)*0,0079 /100

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Lenvatinib (Lenvima®)	2.815 – 5.525	2.436 – 4.782

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

Lenvima® ist laut Fachinformation zugelassen als Monotherapie für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben (Eisai 2018).

Zur Abschätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation werden als Basis die in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Prognosen zur Inzidenz und Prävalenz des Leberkarzinoms herangezogen. Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird dann schrittweise hergeleitet. In einem ersten Schritt werden ausgehend von der Anzahl der Patienten mit Leberkarzinom der Anteil und die Anzahl der Patienten mit HCC bestimmt. Anschließend werden der Anteil und die Anzahl der Patienten, die in den BCLC-Stadien B und C für eine systemische Therapie in Frage kommen, abgeschätzt. Für die Anteile der Patienten in den BCLC-Stadien wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. In einem letzten Schritt wird der Anteil der in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) Versicherten an der Zielpopulation bestimmt.

Patienten mit Leberkarzinom

Die Abschätzung der Anzahl der Patienten mit Leberkarzinom im Jahr 2018 erfolgt unter Verwendung der Inzidenz und der Prävalenz. Hierbei wird die für das Jahr 2018 prognostizierte minimale Inzidenz als Untergrenze und die Summe aus der für 2018 prognostizierten maximalen Inzidenz und der für 2017 prognostizierten maximalen 1-Jahres-Prävalenz als Obergrenze verwendet (Tabelle 3-L). Die Summe aus Inzidenz und 1-Jahres-Prävalenz wird mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Überschätzung der Zielpopulation führen.

Tabelle 3-L: Anzahl Patienten mit Leberkarzinom im Jahr 2018 in Deutschland

	Männer	Frauen	Gesamt
Untergrenze ¹	6.666	2.899	9.565
Obergrenze ²	10.278	4.402	14.680

1: Prognostizierte minimale Inzidenz für das Jahr 2018 (Tabelle 3-I)
 2: Summe prognostizierte maximale Inzidenz für das Jahr 2018 (Tabelle 3-I) und prognostizierte maximale 1-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2017 (Tabelle 3-J)

Patienten mit HCC

Der Anteil des HCC an allen Leberkarzinomen liegt in Deutschland nach Angaben deutscher Krebsregister zwischen 66 % und 72,3 % (siehe Abschnitt 3.2.1) (LAEKH 2015; RKI 2015). Somit lässt sich aus der Anzahl der Patienten mit Leberkarzinom im Jahr 2018 die Anzahl der Patienten mit HCC im Jahr 2018 ableiten. Demnach werden im Jahr 2018 4.400 bis 7.431 Männer und 1.913 bis 3.183 Frauen an einem HCC erkrankt sein (Tabelle 3-M).

Tabelle 3-M: Anzahl Patienten mit HCC im Jahr 2018 in Deutschland

	Männer	Frauen	Gesamt
Untergrenze ¹	4.400	1.913	6.313
Obergrenze ²	7.431	3.183	10.614

Werte aus Tabelle 3-L multipliziert mit Faktor 0,66 bzw. 0,723
 1: (RKI 2015)
 2: (LAEKH 2015)

Patienten mit intermediärem und fortgeschrittenem HCC gemäß Stadium B und C des BCLC-Staging Systems

Lenvatinib ist eine systemische Therapie für HCC Patienten und kommt daher im klinischen Alltag als Alternative zu der bisher einzigen, zugelassenen und auf dem deutschen Markt verfügbaren systemischen Therapie Sorafenib für Patienten mit inoperablem HCC in Frage (Bayer Pharma AG 2018). Sorafenib wird von nationalen und internationalen Leitlinien für HCC Patienten im Stadium Child-Pugh A als Therapiestandard für die systemische Therapie empfohlen (DGVS 2013; EASL 2018; Heimbach et al. 2018). Für Patienten im Stadium Child-Pugh B, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, 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. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie erhalten im Versorgungsalltag somit auch Patienten mit Child-Pugh Stadium B und C Sorafenib, wenn sie für eine systemische Therapie geeignet sind, aber nicht in klinische Studien eingeschlossen werden (DGVS 2013).

Daher werden für die Berechnung der Zielpopulation alle Patienten herangezogen, die für eine systemische Therapie, das bedeutet eine Therapie mit Sorafenib, in Frage kommen. Dies umfasst zwei Teilpopulationen:

- Teilpopulation a1: Patienten in BCLC-Stadium B oder C im Child-Pugh Stadium A, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.
- Teilpopulation a2: Patienten in BCLC-Stadium B und C im Child-Pugh Stadium B, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Zur Abschätzung der Anzahl Patienten im intermediären und fortgeschrittenen Stadium gemäß Stadium B und C des BCLC-Staging Systems wurden zwei deutsche Primärerhebungen identifiziert, siehe Tabelle 3-N.

Weinmann et al. haben im Rahmen einer retrospektiven Studie die Verteilung der BCLC-Stadien für die Jahre 2004 bis 2009 auf Basis von Daten aus klinischen Informationssystemen und medizinischen Aufzeichnungen von Diagnosen an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz ermittelt (Weinmann et al. 2014). Daten von insgesamt 681 Patienten im Alter zwischen 15 und 90 Jahren ergaben folgende Verteilung auf die BCLC-Stadien: Stadium 0-A 20,7 %, Stadium B 17,2 %, Stadium C 46,1 % und Stadium D 15,1 %.

In einer retrospektiven Studie von Schütte et al. 2013 wurde im Universitätsklinikum Magdeburg zwischen 2009 bis 2011 die BCLC-Stadienverteilung von 650 Patienten im Alter zwischen 17 und 87 Jahren mit HCC erhoben. Dort wurde ein Anteil von 22,81 % der Patienten in Stadium A, 28,07 % in Stadium B, 44,74 % in Stadium C und 4,39 % in Stadium D ermittelt (Schütte et al. 2011).

Tabelle 3-N: Anteil HCC Patienten nach BCLC-Stadienverteilung

	BCLC A	BCLC B	BCLC C	BCLC D
Weinmann et al. ¹	20,7 %*	17,2 %	46,1 %	15,1 %
Schütte et al. ²	22,81 %	28,07 %	44,74 %	4,39 %
* BCLC 0-A 1: (Weinmann et al. 2014) 2: (Schütte et al. 2011)				

Für HCC Patienten in BCLC-Stadium B empfehlen die Leitlinien eine lokoregionale Therapie (d.h. TACE). Für Patienten im intermediären Stadium, für die die TACE keine geeignete Therapieoption (mehr) darstellt (z. B. aufgrund von Kontraindikationen oder Nicht-Ansprechen auf die Therapie), ist eine systemische Therapie angezeigt (DGVS 2013; EASL 2018; Verslype et al. 2012). Dies spiegelt sich auch in klinischen Studien wieder. So lag der Anteil BCLC B Patienten in der pivotalen Lenvatinib-Studie bei ca. 20 % (REFLECT-Studie: 21,8 % im Lenvatinib-Arm und 19,3 % im Sorafenib-Arm) (Eisai Inc. 2017) und in der für den deutschen Versorgungskontext relevanten pivotalen Sorafenib-Studie (SHARP-Studie) bei 18 % im Sorafenib-Arm bzw. 17 % im Placebo-Arm (Llovet et al. 2008a). Um eine Überschätzung der relevanten Patientenpopulation zu vermeiden, wird nur der Anteil der BCLC B Patienten, der für eine systemische Therapie in Frage kommt, in die Berechnungen mit einbezogen. In Weinmann et al. und Schütte et al. wurde ein Anteil von HCC Patienten in Stadium B von 17,2 % bis 28,07 % berichtet.

Für die Berechnung des Anteils der Patienten in Stadium B, der für eine systemische Therapie in Frage kommt, werden daher sowohl die Angaben von Weinmann et al. und Schütte et al. als auch der Anteil an BCLC B Patienten in der REFLECT Studie (ca. 20 %) berücksichtigt. Demnach kommen im Jahr 2018 voraussichtlich 215 bis 594 Patienten im BCLC-Stadium B für eine systemische Therapie in Frage (Tabelle 3-P).

Für Patienten im BCLC-Stadium C ist eine systemische Therapie die von den Leitlinien empfohlene Therapie der Wahl, weshalb für die Berechnung der Zielpopulation der gesamte Anteil Patienten in diesem Stadium herangezogen wird. Hierbei wird mit einer Überschätzung gerechnet, da nicht alle Patienten in Stadium C tatsächlich eine systemische Therapie erhalten. Aus den beiden Studien von Weinmann et al. und Schütte et al. ergibt sich ein Anteil Patienten in Stadium C mit einer Spanne von 44,7 % bis 46,1 %. Demnach befinden sich im Jahr 2018 voraussichtlich 2.824 bis 4.893 Patienten im BCLC-Stadium C (Tabelle 3-P).

Patienten im Stadium Child-Pugh A und B, die eine systemische Therapie erhalten

Für den Anteil der Patienten im Child-Pugh A bzw. Child-Pugh B Stadium, der eine systemische Therapie erhält, wurden Angaben aus großen, multizentrischen Studien zu Sorafenib in der Versorgungsrealität herangezogen, siehe Tabelle 3-O.

In der GIDEON Studie, einer prospektiven multizentrischen Registerstudie in 39 Ländern zur Sorafenib Behandlung in 3.202 HCC Patienten wurde ein Anteil von 72,7 % Child-Pugh A Patienten und 24,6 % Child-Pugh B Patienten berichtet (Marrero et al. 2016).

In der INSIGHT Studie, einer prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie in Deutschland und Österreich mit 791 Patienten betrug der Anteil Child-Pugh A Patienten 68,0 % und der Anteil Child-Pugh B Patienten 28,0 % (Ganten et al. 2017).

Tabelle 3-O: Anteil HCC Patienten, die Sorafenib erhalten, nach Child-Pugh Stadium

	Child-Pugh A	Child-Pugh B	Child-Pugh C
GIDEON Studie (Marrero et al. ¹)	72,7 %	24,6 %	2,7 %
INSIGHT Studie (Ganten et al. ²)	68,0 %	28,0 %	4,0 %
1: (Marrero et al. 2016) 2: (Ganten et al. 2017)			

Somit ergibt sich insgesamt für HCC-Patienten, die mit Sorafenib therapiert werden und somit für eine systemische Therapie in Frage kommen, eine Spanne von 68,0 bis 72,7 % für das Child-Pugh Stadium A und eine Spanne von 24,6 % bis 28,0 % für das Stadium B.

Somit ergibt sich in Teilpopulation a1 (Patienten im BCLC-Stadium B oder C im Child-Pugh Stadium A) eine Anzahl von 2.067 bis 3.989 Patienten und in Teilpopulation a2 (Patienten im BCLC-Stadium B oder C im Child-Pugh Stadium B) eine Anzahl von 748 bis 1.536 Patienten.

Tabelle 3-P: Patienten mit intermediärem (BCLC-Stadium B) und fortgeschrittenem (BCLC-Stadium C) HCC mit Child-Pugh Stadium A bzw. B, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, in Deutschland im Jahr 2018

	Untergrenze	Obergrenze
Anteil HCC Patienten im BCLC-Stadium B, die für eine systemische Therapie in Frage kommen ¹	3,4 %	5,6 %
Anzahl HCC Patienten im BCLC-Stadium B, die für eine systemische Therapie in Frage kommen ^{1,2}	215	594
Anteil HCC Patienten im BCLC-Stadium C ³	44,74 %	46,1 %
Anzahl HCC Patienten im BCLC-Stadium C ⁴	2.824	4.893
Anzahl HCC Patienten in BCLC-Stadium B und C, die für eine systemische Therapie in Frage kommen	3.039	5.487
Teilpopulation a1		
Anteil der Patienten mit Child-Pugh A, die für eine systemische Therapie in Frage kommen ⁵	68,0 %	72,7 %
Anzahl der Patienten im BCLC-Stadium B oder C mit Child-Pugh A, die für eine systemische Therapie in Frage kommen	2.067	3.989
Teilpopulation a2		
Anteil der Patienten mit Child-Pugh B, die für eine systemische Therapie in Frage kommen ⁵	24,6 %	28,0 %
Anzahl der Patienten im BCLC-Stadium B oder C mit Child-Pugh B, die für eine systemische Therapie in Frage kommen	748	1.536
<p>1: Eigene Berechnung: <u>Untergrenze:</u> 17,2 % * 20 % = 3,4 % <u>Obergrenze:</u> 28,07 % * 20 % = 5,6 %</p> <p>2: Eigene Berechnung auf Basis der Anzahl Patienten mit HCC im Jahr 2018 in Deutschland (Tabelle 3-M) multipliziert mit den Anteilen von 3,4 % und 5,6 %</p> <p>3: (Schütte et al. 2011; Weinmann et al. 2014)</p> <p>4: Eigene Berechnung auf Basis der Anzahl Patienten mit HCC im Jahr 2018 in Deutschland (Tabelle 3-M) multipliziert mit den Anteilen von 44,7 % und 46,1 % aus (Schütte et al. 2011; Weinmann et al. 2014)</p> <p>5: (Ganten et al. 2017; Marrero et al. 2016)</p> <p>BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; HCC: Hepatocellular Carcinoma</p>		

Patienten in der GKV

Der Anteil der Versicherten in der GKV beträgt 86,55 % (GKV-SpiBu 2017). Folglich beträgt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für Teilpopulation a1 1.789 bis 3.453 Patienten und Teilpopulation a2 647 bis 1.330 Patienten (Tabelle 3-Q).

Tabelle 3-Q: Anzahl der HCC Patienten in der GKV

	Untergrenze	Obergrenze
Anteil Patienten in GKV ¹	86,55 %	
Anzahl Patienten in GKV für a1 ²	1.789	3.453
Anzahl Patienten in GKV für a2 ²	647	1.330
Anzahl der GKV Patienten in Zielpopulation gesamt	2.436	4.783
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung 1: (GKV-SpiBu 2017) 2: Werte aus Tabelle 3-P multipliziert mit Faktor 0,8655		

Zusammenfassung: Herleitung der Zielpopulation

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

	Untergrenze	Obergrenze
Anzahl Patienten mit Leberkarzinom	9.565	14.680
Anteil Patienten HCC	66 %	72,3 %
Anzahl Patienten HCC	6.313	10.614
Anzahl HCC Patienten in Stadium B oder C, die für eine systemische Therapie in Frage kommen	3.039	5.487
a1. Anzahl der Patienten in Stadium B oder C mit Child-Pugh A, die für eine systemische Therapie in Frage kommen	2.067	3.989
a2. Anzahl der Patienten in Stadium B oder C mit Child-Pugh B, die für eine systemische Therapie in Frage kommen	748	1.536
Anzahl der Patienten in Zielpopulation gesamt	2.815	5.525
Anteil Patienten in GKV	86,55 %	
a1. Anzahl Patienten in GKV	1.789	3.453
a2. Anzahl Patienten in GKV	647	1.330
Anzahl der GKV Patienten in Zielpopulation gesamt	2.436	4.783
BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCC: Hepatocellular Carcinoma		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Lenvatinib (Lenvima®)	Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen 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. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

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

Die Anzahl der erwachsenen GKV-Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem Leberzellkarzinom, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen bei der Behandlung mit Lenvatinib als Monotherapie vorliegt, entspricht der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und beträgt zwischen 2.436 und 4.783 Patienten.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Grundlage für die im Abschnitt 3.2 erforderlichen Daten und Angaben waren relevante Publikationen aus Fachzeitschriften zum HCC, Leitlinien, Internetseiten sowie fachspezifische Lehrbücher. Es wurde eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt, um den Anteil des HCC an Leberkarzinom insgesamt, den Anteil der HCC Patienten nach BCLC-Stadium und den Anteil der HCC Patienten nach Child-Pugh Stadium zu ermitteln.

Zur Beschreibung der Erkrankung (Abschnitt 3.2.1) und des therapeutischen Bedarfs (Abschnitt 3.2.2) erfolgte am 30.06.2017 eine orientierende Suche nach nationalen und internationalen Leitlinien, die Informationen zum HCC liefern. Die Aktualität der identifizierten Leitlinien wurde am 11.06.2018 überprüft und ggf. wurden veraltete Versionen gegen aktuelle Versionen ausgetauscht. Dabei wurden folgende Leitlinien identifiziert:

- European Society for Medical Oncology (ESMO), 2012: Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (<http://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Hepatocellular-Carcinoma>)
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2013: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie des hepatozellulären Karzinoms (https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2016/11/S3-HCC-OL-Langversion_V1.0.pdf)

- European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology 2018 vol. 69 p 182–236
- American Association for the Study of Liver Diseases, Heimbach et al., Guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. CARCINOMA. Hepatology. 2017
- American Association for the Study of Liver Diseases, Bruix et al., Management of hepatocellular carcinoma: An Update. Hepatology. 2010

Suchbegriffe waren „Leberzellkarzinom“, „Hepatozelluläres Karzinom“, „Leberzellkrebs“, „Leberkrebs“, „liver cancer“, „hepatocellular carcinoma“.

Zur Beantwortung spezifischer Fragestellungen erfolgten Handrecherchen über den Zeitraum vom 01.07.2017 bis 21.09.2017 über Suchmaschinen im Internet mit relevanten Schlagwörtern, z. B. „fortgeschrittenes Leberzellkarzinom“, „metastasiertes Leberzellkarzinom“, „inoperables Leberzellkarzinom“, „intermediate hepatocellular carcinoma“, „intermediate stage hepatocellular carcinoma“, „advanced hepatocellular carcinoma“, „advanced stage hepatocellular carcinoma“, „metastatic hepatocellular carcinoma“, „terminal hepatocellular carcinoma“. Außerdem wurden die Referenzlisten bereits identifizierter relevanter Artikel gesichtet, um weitere relevante Publikationen zu lokalisieren. Die identifizierten Publikationen wurden auf ihre Verwendbarkeit überprüft; bei Eignung wurde der Volltext gelesen. Eingeschlossen wurden alle Publikationen, die neben den o.g. Quellen einen zusätzlichen relevanten Informationsgewinn zu den folgenden Themen erbrachten:

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

Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland (Abschnitt 3.2.3) und der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) wurden vom 01.07.2017 bis 21.09.2017 Daten von folgenden Websites heruntergeladen bzw. recherchiert:

- auf den Internetseiten des Zentrums für Krebsregisterdaten (http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html)
- der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (<http://www.gekid.de/>) und
- des Statistischen Bundesamtes (www.destatis.de)

Zur genaueren Eingrenzung der allgemeinen Leberkarzinome wurde zusätzlich eine orientierende bibliografische Recherche durchgeführt, in der der Anteil des HCC und der

Anteil nach BCLC-Stadien (Tabelle 3-N) und Child-Pugh Stadien (Tabelle 3-O) unter den Patienten mit HCC ermittelt wurden. Durch ein weiteres Ausschlussverfahren wurde die Trefferanzahl auf die letzten zehn Jahre eingegrenzt. Zusätzlich wurde die Trefferzahl auf „Human“ beschränkt. Anschließend wurden die Treffer in eine Exceltabelle übertragen und gescreent.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Baffy G. et al. 2012. *Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace*. Journal of Hepatology 56 (6), S. 1384–1391.
2. Bayer Pharma AG 2018. *Fachinformation Nexavar® 200 mg Filmtabletten; Wirkstoff: Sorafenib*. Stand Juni 2018.
3. Bourlière M. et al. 2017. *Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection*. New England Journal of Medicine 376 (22), S. 2134–2146.
4. Bruix J. und Sherman M. 2011. *Management of hepatocellular carcinoma: an update*. Hepatology (Baltimore, Md.) 53 (3), S. 1020–1022.
5. Cabibbo G. und Craxì A. 2010. *Epidemiology, risk factors and surveillance of hepatocellular carcinoma*. European review for medical and pharmacological sciences 14 (4), S. 352–355.
6. Cahill B. A. und Braccia D. 2004. *Current Treatment for Hepatocellular Carcinoma*. Clinical Journal of Oncology Nursing 8 (4), S. 393–399.
7. Cainap C. et al. 2015. *Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 33 (2), S. 172–179.
8. Chaudhary P. et al. 2015. *Primary hepatic angiosarcoma*. European Journal of Surgical Oncology (EJSO) 41 (9), S. 1137–1143.
9. Cheng A.-L. et al. 2009. *Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. The Lancet Oncology 10 (1), S. 25–34.
10. Cheng A.-L. et al. 2013. *Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial*. Journal of Clinical Oncology 31 (32), S. 4067–4075.
11. Colli A. et al. 2006. *Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review*. The American journal of gastroenterology 101 (3), S. 513–523.
12. D'Amico G. et al. 2006. *Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies*. Journal of Hepatology 44 (1), S. 217–231.

13. Davila J. A. et al. 2005. *Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study*. Gut 54 (4), S. 533–539.
14. Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) 2013. *Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0: AWMF-Registernummer: 032/053OL*. Leitlinie. Online address: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/S3-HCC-OL-Langversion-V1.0.pdf, last accessed: 24.07.2018.
15. Drebber U. und Dienes H. P. 2006. *Diagnose und Differenzialdiagnose des hepatozellulären Karzinoms*. Der Pathologe 27 (4), S. 294–299.
16. Eisai Europe Ltd. (Eisai) 2018. *Fachinformation Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln; Wirkstoff: Lenvatinib*. Stand August 2018.
17. Eisai GmbH 2018. *Änderungsvorschläge zur Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-221*. Data on file.
18. Eisai Inc. 2017. *Studienbericht der Studie E7080-G000-304*. Data on file.
19. El-Serag H. B. et al. 2003. *The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update*. Annals of internal medicine 139 (10), S. 817–823.
20. European Association for the Study of the Liver (EASL) 2018. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma*. Journal of Hepatology 69 (1), S. 182–236.
21. European Medicines Agency (EMA) 2007. *Scientific Discussion. Procedure number: EMEA/H/C/690/II/05*,
22. Forner A. et al. 2018. *Hepatocellular carcinoma*. The Lancet 391 (10127), S. 1301–1314.
23. Ganten T. M. et al. 2017. *Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma-Results of the Observational INSIGHT Study*. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 23 (19), S. 5720–5728.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-221*. Data on file.
25. Gerken G. et al. 2012. *Leberzellkarzinom*. Der Gastroenterologe 7 (5), S. 379–381.
26. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) 2016. *Der GEKID Atlas - Inzidenz, alterstandardisierte Rate*. Abgerufen am: 25.08.2017. Online address: <http://www.gekid.de/>, last accessed: 25.08.2017.
27. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) 2016. *Der GEKID Atlas - Mortalität, alterstandardisierte Rate*. Abgerufen am: 25.07.2018. Online address: <http://www.gekid.de/>, last accessed: 25.08.2017.
28. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) 2016. *Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland -Neuerkrankungen (Inzidenz)*. Online address: <http://www.gekid.de/>, last accessed: 25.08.2017.
29. GKV-Spitzenverband (GKV-SpiBu) 2017. *Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung*. Online address: <https://www.gkv->

- spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2017_q2/GKV_Kennzahlen_Booklet_Q2-2017_300dpi_2017-09-14.pdf, last accessed: 22.09.2017.
30. Greten T. 2015. *Hepatozelluläres Karzinom – Update*. Gastroenterologie up2date 11 (01), S. 17–25.
 31. Guglielmi A. et al. 2008. *Comparison of seven staging systems in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma in a cohort of patients who underwent radiofrequency ablation with complete response*. The American journal of gastroenterology 103 (3), S. 597–604.
 32. Heimbach J. K. et al. 2018. *AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma*. Hepatology (Baltimore, Md.) 67 (1), S. 358–380.
 33. Hillert C. und Rogiers X. 2000. *Die kurative Therapie des hepatozellulären Karzinoms (HCC) Resektion oder Transplantation?* Der Internist 41 (0), S. 191–197.
 34. Jackson R. et al. 2017. *Impact of Viral Status on Survival in Patients Receiving Sorafenib for Advanced Hepatocellular Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Phase III Trials*. Journal of Clinical Oncology 35 (6), S. 622–628.
 35. Johnson P. J. et al. 2013. *Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 31 (28), S. 3517–3524.
 36. Kiyosawa K. et al. 2004. *Natural History of Hepatitis C*. Intervirology 37 (2), S. 101–107.
 37. Kubicka 2008. *Hepatozelluläres Karzinom*. Der Onkologe 14 (5), S. 539–550.
 38. Kudo M. et al. 2018. *Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial*. The Lancet 391 (10126), S. 1163–1173.
 39. Landesärztekammer Hessen (LAEKH) 2015. *Krebs in Hessen 2015. Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2011*,
 40. Llovet J. M. et al. 1999. *Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification*. Seminars in Liver Disease 19 (3), S. 329–338.
 41. Llovet J. M. et al. 2008. *Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma*. Journal of the National Cancer Institute 100 (10), S. 698–711.
 42. Llovet J. M. et al. 2012. *Plasma biomarkers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma*. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 18 (8), S. 2290–2300.
 43. Llovet J. M. et al. 2008. *Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma*. The New England journal of medicine 359 (4), S. 378–390.
 44. Lok A. S. et al. 2009. *Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease*. Gastroenterology 136 (1), S. 138–148.
 45. Malek N. P. et al. 2014. *The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma*. Deutsches Arzteblatt international 111 (7), S. 101–106.
 46. Marrero J. A. et al. 2010. *The challenge of prognosis and staging for hepatocellular carcinoma*. The oncologist 15 Suppl 4, S. 23–33.

47. Marrero J. A. et al. 2016. *Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study*. Journal of Hepatology 65 (6), S. 1140–1147.
48. Pons F. et al. 2005. *Staging systems in hepatocellular carcinoma*. HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association 7 (1), S. 35–41.
49. Pugh R.N.H. et al. 1973. *Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices*. British Journal of Surgery 60 (8), S. 646–649.
50. Razavi H. et al. 2014. *The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm*. Journal of Viral Hepatitis 21 (Suppl. 2), S. 34–59.
51. Reddy S. K. et al. 2012. *Outcomes of curative treatment for hepatocellular cancer in nonalcoholic steatohepatitis versus hepatitis C and alcoholic liver disease*. Hepatology 55 (6), S. 1809–1819.
52. Robert Koch-Institut (RKI) 2015. *Krebs in Deutschland 2011/2012*. Abgerufen am: 25.08.2017. Online address: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile, last accessed: 25.08.2017.
53. Robert Koch-Institut (RKI) 2016. *GBE-Themenheft: Hepatitis C*.
54. Robert Koch-Institut (RKI) 2017. *Krebs in Deutschland für 2013/2014*, 11. Aufl., Berlin.
55. Schütte K. et al. 2011. *Sorafenib therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in advanced liver cirrhosis*. Digestion 83 (4), S. 275–282.
56. Spangenberg H. C. et al. 2004. *Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms*. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946) 129 (8), S. 368–372.
57. Starley B. Q. et al. 2010. *Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection*. Hepatology (Baltimore, Md.) 51 (5), S. 1820–1832.
58. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2016. *Bevölkerungsstand 2013 auf Grundlage des Zensus 2011*. Abgerufen am: 25.08.2017. Online address: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=C4C37DA6A2A25F7C5C7F5BC86F8B87C0.tomcat_GO_2_2?Menu=Neu, last accessed: 21.09.2017.
59. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2016. *Vorausberechneter Bevölkerungsstand, Variante 1*. Abgerufen am: 25.08.2017. Online address: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data>, last accessed: 21.09.2017.
60. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2016. *Vorausberechneter Bevölkerungsstand, Variante 2*. Abgerufen am: 25.08.2017. Online address: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=C4C37DA6A2A25F7C5C7F5BC86F8B87C0.tomcat_GO_2_2?Menu=Neu, last accessed: 21.09.2017.
61. Sun V. C.-Y. und Sarna L. 2008. *Symptom Management in Hepatocellular Carcinoma*. Clinical Journal of Oncology Nursing 12 (5), S. 759–766.
62. Trobaugh-Lotrario A. D. et al. 2016. *Pediatric liver transplantation for hepatoblastoma*. Translational Gastroenterology and Hepatology 1, S. 44.

63. Venook A. P. et al. 2010. *The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective*. *The oncologist* 15 Suppl 4, S. 5–13.
64. Verslype C. et al. 2012. *Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 23 Suppl 7 (23 (Supplement 7)), S. vii41-8.
65. Vogel A. und Manns M. P. 2012. *Epidemiologie und molekulare Pathogenese des hepatozellulären Karzinoms*. *Der Gastroenterologe* 7 (5), S. 382–389.
66. Waller L. P. et al. 2015. *Hepatocellular carcinoma: A comprehensive review*. *World journal of hepatology* 7 (26), S. 2648–2663.
67. Wang J.-H. et al. 2008. *The efficacy of treatment schedules according to Barcelona Clinic Liver Cancer staging for hepatocellular carcinoma - Survival analysis of 3892 patients*. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 44 (7), S. 1000–1006.
68. Weinmann A. et al. 2014. *Trends in epidemiology, treatment, and survival of hepatocellular carcinoma patients between 1998 and 2009: an analysis of 1066 cases of a German HCC Registry*. *Journal of clinical gastroenterology* 48 (3), S. 279–289.
69. Weiß J. et al. 2016. *Übersicht – Hepatozelluläres Karzinom: Screening und Diagnostik*. *TumorDiagnostik & Therapie* 37 (05), S. 250–253.
70. Welzel T. M. et al. 2011. *Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database*. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 54 (2), S. 463–471.
71. Wittekind C. 2000. *Pathologie der Lebertumoren*. *Zentralblatt für Chirurgie* 125 (7), S. 587–591.
72. World Health Organization (WHO) o.J. *GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. Online address: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx, last accessed: 25.07.2018.
73. Younossi Z. M. et al. 2018. *Sofosbuvir and velpatasvir with or without voxilaprevir in direct-acting antiviral-naïve chronic hepatitis C: patient-reported outcomes from POLARIS 2 and 3*. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 47 (2), S. 259–267.
74. Zentrum für Krebsregisterdaten 2016. *Datenbankabfrage: Datenbankabfrage - Inzidenz, altersstandardisierte Raten*. Abgerufen am: 25.08.2017. Online address: http://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html, last accessed: 25.08.2017.
75. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2016. *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland*. Online address: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_node.html, last accessed: 25.08.2017.
76. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2016. *Datenbankabfrage: Datenbankabfrage - 5-Jahres-Prävalenzen, Fallzahlen, 2009-2013*. Abgerufen am: 25.08.2017. Online address: http://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html, last accessed: 25.08.2017.
77. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2016. *Datenbankabfrage: Datenbankabfrage - Inzidenz, Fallzahlen nach Altersgruppen*. Abgerufen am: 25.08.2017. Online address:

http://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html, last accessed: 25.08.2017.

78. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2016. *Datenbankabfrage: Datenbankabfrage - 1-Jahres-Prävalenzen, Fallzahlen, 2009-2013*. Abgerufen am: 25.08.2017. Online address: http://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html, last accessed: 25.08.2017.

79. Zhu A. X. et al. 2015. *SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma*. *Journal of Clinical Oncology* 33 (6), S. 559–566.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Lenvatinib (Lenvima®)	Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben	Kontinuierlich, einmal täglich oral	365	1
Sorafenib (Nexavar)® als zweckmäßige Vergleichstherapie				
Sorafenib (Nexavar®)	Patienten mit Leberzellkarzinom	Kontinuierlich, zweimal täglich oral	365	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

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

Die Angaben in Tabelle 3-3 zu Lenvatinib basieren auf der aktuell gültigen Fachinformation von Lenvatinib (Lenvima®) mit Stand August 2018 (Eisai 2018). Gemäß Fachinformation wird Lenvatinib einmal täglich oral eingenommen (Eisai 2018). Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis eine nicht akzeptable Toxizität auftritt (Eisai 2018).

Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Angaben in Tabelle 3-3 wurden der aktuell gültigen Fachinformation von Sorafenib (Nexavar®) mit Stand Juni 2018 entnommen (Bayer 2018). Gemäß Fachinformation wird Sorafenib zweimal täglich oral eingenommen. Es ist keine maximale Therapiedauer angegeben. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis ein nicht mehr akzeptables Ausmaß an Toxizität auftritt (Bayer 2018).

Gemäß den Tragenden Gründen zur Nutzenbewertung von Lenvatinib (Kispilyx®) nach § 35a SGB V wird im Falle fehlender Angaben zur maximalen Therapiedauer trotz der patientenindividuell unterschiedlichen Therapiedauer als Behandlungsdauer rechnerisch ein

Jahr angenommen (G-BA 2015). Dies wurde im vorliegenden Dossier sowohl für Lenvatinib wie auch für die ZVT umgesetzt.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Lenvatinib (Lenvima®) (Eisai 2018)	Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben	Kontinuierlich, einmal täglich oral	365
Sorafenib (Nexavar®) als zweckmäßige Vergleichstherapie:			
Sorafenib (Nexavar®) (Bayer 2018)	Patienten mit Leberzellkarzinom	Kontinuierlich, zweimal täglich oral	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i> ggf.: gegebenenfalls			

Aufgrund der kontinuierlichen Behandlungsmodi einmal täglich für Lenvatinib (Lenvima®) und zweimal täglich für Sorafenib (Nexavar®) gemäß der jeweiligen gültigen Fachinformation, ergeben sich pro Patient 365 Behandlungstage pro Jahr (Tabelle 3-4) (Eisai 2018; Bayer 2018). Die Behandlungen erfolgen jeweils kontinuierlich, solange ein klinischer Nutzen besteht oder bis inakzeptable Toxizitäten bzw. Nebenwirkungen auftreten.

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Lenvatinib (Lenvima®) (Eisai 2018)	Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben mit einem Körpergewicht von <60 kg	365	8 mg	2,920 g [365*8] (DDD: 24 mg ¹)
Lenvatinib (Lenvima®) (Eisai 2018)	Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben mit einem Körpergewicht von ≥60 kg	365	12 mg	4,380 g [365*12] (DDD: 24 mg)
Sorafenib (Nexavar®) als zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Sorafenib (Nexavar®) (Bayer 2018)	Patienten mit Leberzellkarzinom	365	400 mg (zweimal täglich)	292 g [365*2*400] (DDD: 800 mg)
1: Die DDD Angaben beziehen sich auf das differenzierte Schilddrüsenkarzinom bzw.: beziehungsweise; DDD: Defined Daily Dose; ggf.: gegebenenfalls; g: Gramm; mg: Milligramm				

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Lenvatinib pro Patient basieren auf den Vorgaben der gültigen Fachinformation zu Lenvatinib (Lenvima[®]) (Eisai 2018). Die definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose, DDD) von Lenvatinib beträgt gemäß der amtlichen Fassung des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Index für Deutschland des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 24 mg (DIMDI 2018). Dies basiert auf der in der Fachinformation von Lenvima[®] empfohlenen Tagesdosis für die Behandlung des radiojod-refraktären differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (Eisai 2018), der ersten Indikation, in der Lenvatinib zugelassen und die als Grundlage zur Bestimmung der DDD herangezogen wurde. Diese DDD-Angaben können nicht auf die Indikation HCC übertragen werden und werden hier somit nur ergänzend angeführt. Laut der Fachinformation von Lenvima[®] beträgt die empfohlene Dosis Lenvatinib zur Behandlung des HCC 8 mg einmal täglich (Eisai 2018) für einen Erwachsenen < 60 kg Körpergewicht und 12 mg einmal täglich bei einem Körpergewicht von ≥60 kg. Die 8 mg pro Tag werden mit der Gabe von zwei Hartkapseln à 4 mg und die 12 mg mit drei Hartkapseln à 4 mg erreicht. Für die Therapie mit Lenvatinib ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2,920 g bei Patienten <60 kg und 4,380 g Lenvatinib pro Patient bei ≥60 kg Körpergewicht (Tabelle 3-5).

Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der ZVT Sorafenib pro Patient basieren auf den Vorgaben der gültigen Fachinformation zu Sorafenib (Nexavar[®]) (Bayer 2018). Laut dieser beträgt die empfohlene Dosis Sorafenib 400 mg zweimal täglich (Bayer 2018). Dies entspricht der DDD-Angabe gemäß der amtlichen Fassung des ATC-Index für Deutschland des DIMDI (DIMDI 2018). Für die Therapie ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 292 g pro Patient (Tabelle 3-5).

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

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)¹	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Lenvatinib (Lenvima [®] , (Eisai 2018) PZN 11010711	2.214,55 (4 mg Hartkapseln, 30 St)	2.089,58
Sorafenib (Nexavar [®] , (Bayer 2018) PZN 06639677	4.874,32 (200 mg Filmtabletten, 112 St)	4.597,45
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; St: Stück 1: Preis- und Produktstand Lauer-Taxe: 15.07.2018 (Lauer-Fischer 2018)		

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

Die Berechnung der Kosten von Lenvatinib (Lenvima[®]) und Sorafenib (Nexavar[®]) erfolgte auf Basis des Apothekenabgabepreises (AAP) unter Berücksichtigung der gesetzlichen Abschläge nach § 130 und § 130a SGB V. Der für das Jahr 2018 gültige fixe Apotheken-Abschlag gemäß § 130 SGB V, Abs. 1 beträgt 1,77 € pro Packung. Sämtliche Herstellerrabatte gemäß § 130a SGB V wurden der Lauer-Taxe entnommen. Alle in Tabelle 3-6 genannten Handelsformen (Wirkstärke und Packungsgröße) sowie anfallende Rabatte wurden ebenfalls der Lauer-Taxe entnommen (Preis- und Produktstand: 15.07.2018) (Lauer-Fischer 2018).

Der GKV-relevante Arzneimittelpreis wurde wie folgt berechnet:

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

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Lenvatinib (Lenvima®) (Eisai 2018)	Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben	Keine	Keine	Keine
Sorafenib (Nexavar®) als zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Sorafenib (Nexavar®) (Bayer 2018)	Patienten mit Leberzellkarzinom	Keine	Keine	Keine
bzw.: beziehungsweise; etc.: et cetera; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

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

Die Angaben zu notwendigen zusätzlichen GKV-Leistungen wurden der aktuell gültigen Fachinformationen von Lenvatinib (Lenvima®) und Sorafenib (Nexavar®) entnommen (Eisai 2018; Bayer 2018). Für beide Wirkstoffe fallen keine zusätzlichen Kosten an, die über die üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen und berücksichtigt werden müssten.

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

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

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

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

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Lenvatinib (Lenvima®)	Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben	Keine	Keine	Keine
Sorafenib (Nexavar®) als zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Sorafenib (Nexavar®)	Patienten mit Leberzellkarzinom	Keine	Keine	Keine
bzw.: beziehungsweise; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Lenvatinib (Lenvima®)	Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben, mit einem Körpergewicht von <60 kg bzw. ≥60 kg	50.846,45 – 76.269,67	123.843.635,21 – 364.758.158,34
Sorafenib (Nexavar®) als zweckmäßige Vergleichstherapie:			
Sorafenib (Nexavar®)	Patienten mit Leberzellkarzinom	59.931,05	145.970.448,16 – 286.617.910,37
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

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

Aufgrund der kontinuierlichen Gabe von sowohl Lenvatinib als auch Sorafenib wird die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr mit 365 berücksichtigt (G-BA 2015). Es erfolgt kein Aufrunden der Packungen pro Jahr.

Zu bewertendes Arzneimittel

Laut der Fachinformation von Lenvatinib beträgt die empfohlene Dosis Lenvatinib 8 mg für die Patienten mit einem Körpergewicht <60 kg und 12 mg einmal täglich für Patienten mit ≥ 60 kg Körpergewicht (Eisai 2018). Die 8 mg pro Tag werden anhand von zwei Hartkapseln à 4 mg für Patienten <60 kg und drei Hartkapseln für die Patienten ≥ 60 kg erreicht. Eine Packung Lenvatinib der Wirkstärke 4 mg enthält 30 Hartkapseln. Demnach errechnet sich ein Jahresverbrauch von 24,33 ($2 \cdot 365 / 30$) Packungen der Wirkstärke 4 mg pro Patient <60 kg und ein Verbrauch von 36,5 ($3 \cdot 365 / 30$) Packungen der Wirkstärke 4 mg pro Patient ≥ 60 kg. Wie in Tabelle 3-3, Tabelle 3-4, Tabelle 3-5 und Tabelle 3-6 dargestellt, betragen die Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für Lenvatinib 2.089,58 € für eine Packung der Wirkstärke 4 mg. Multipliziert mit dem jährlichen Verbrauch ergeben sich für Lenvatinib Gesamtkosten in Höhe von 50.846,45 € pro Jahr und Patient <60 kg bzw. 76.269,67 € pro Jahr und Patient ≥ 60 kg.

Für die gesamte GKV-Zielpopulation ergeben sich somit rein rechnerisch für die Therapie mit Lenvatinib Kosten in Höhe von 123.843.635,21 € bis 364.758.158,34 € pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Laut Fachinformation von Sorafenib beträgt die empfohlene Dosis 400 mg zweimal täglich (Bayer 2018). Die wirtschaftlichste, verordnungsfähige Packung ist Sorafenib der Wirkstärke 200 mg mit 112 Tabletten. Demnach errechnet sich ein Jahresverbrauch von 13,04 ($4 \cdot 365 / 112$) Packungen der Wirkstärke 200 mg pro Patient. Wie in Tabelle 3-3, Tabelle 3-4, Tabelle 3-5 und Tabelle 3-6 dargestellt, betragen die Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für eine 112 Stück Packung Sorafenib der Wirkstärke 200 mg 4.597,45 €. Multipliziert mit dem jährlichen Verbrauch ergeben sich für die Sorafenib Therapie Gesamtkosten in Höhe von 59.931,05 € ($4.597,45 \text{ €} \cdot 13,04$) pro Jahr und Patient.

Für die gesamte GKV-Zielpopulation ergeben sich somit rein rechnerisch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Sorafenib Kosten in Höhe von 145.970.448,16 € bis 286.617.910,37 €.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die GKV-Zielpopulation von Lenvatinib (Lenvima®) für erwachsene Patienten mit Leberzellkarzinom für das Jahr 2018 wurde in Abschnitt 3.2.3 hergeleitet und umfasst 2.436 bis 4.783 Patienten.

Zur systemischen Behandlung des Leberzellkarzinoms sind bisher die Wirkstoffe Sorafenib und Regorafenib zugelassen. Regorafenib ist für die Behandlung von Sorafenib-vorbehandelten Patienten indiziert, ist allerdings nicht auf dem deutschen Markt verfügbar und steht somit für eine regelhafte Versorgung von Patienten in Deutschland nicht zur Verfügung. Aktuell sind jedoch mehrere Substanzen in der klinischen Entwicklung bzw. im Zulassungsverfahren (z. B. Nivolumab, Cabozantinib).

Aufgrund der durch mögliche Neuzulassungen in den nächsten Jahren zu erwartenden Neustrukturierung des Marktes lassen sich derzeit die zu erwartenden Marktanteile von Lenvatinib beim Leberzellkarzinom nicht zuverlässig abschätzen.

Kontraindikationen

Gemäß der aktuell gültigen Fachinformation von Lenvima® (Lenvatinib) mit Stand August 2018 ist eine Behandlung mit Lenvatinib lediglich im Falle einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile sowie während der Stillzeit nicht angezeigt (Eisai 2018). Genauere Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sowie den Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation finden sich in Abschnitt 3.4.1. Zum Anteil der Patienten in der Indikation, die an einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Lenvatinib bzw. Sorafenib oder gegen die in der Fachinformation zu Lenvatinib bzw. Sorafenib unter 6.1 gelisteten Wirkstoffe leiden, sowie zum Anteil der Frauen in Stillzeit liegen derzeit keine Daten vor. Aus diesem Grund ist eine datengestützte Berücksichtigung dieser Kontraindikationen in der Berechnung des Versorgungsanteils nicht möglich.

Therapieabbrüche

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten in der REFLECT-Studie zum Datenschnitt 31.11.2016 bei 94 von 476 Patienten (19,7 %) auf (siehe Modul 4, Tabelle 51). Inwieweit sich diese Werte auch im Versorgungsalltag wiederfinden, kann zu diesem Zeitpunkt nicht beurteilt werden.

Patienten- und Arztpräferenzen

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

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Es ist zu erwarten, dass bei einem Großteil der Patienten eine Therapie mit Lenvatinib zur Behandlung des HCC im ambulanten Bereich durchgeführt wird. Die Behandlung von Patienten mit Lenvatinib im stationären Bereich stellt hingegen eher die Ausnahme dar und kann daher vernachlässigt werden.

In der Zusammenschau der oben genannten Aspekte ist eine seriöse, fundierte Abschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile und/oder ihrer Veränderungen nicht möglich.

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Abschnitte 3.3.1 und 3.3.2: Angaben zu den genauen Behandlungsmodi und Tagesdosen von Lenvatinib wurden der aktuell gültigen Fachinformation von Lenvatinib (Lenvima[®]) mit Stand August 2018 entnommen. Angaben zum genauen Behandlungsmodus und der Tagesdosis von Sorafenib wurden der aktuell gültigen Fachinformation von Sorafenib (Nexavar[®]) mit Stand Juni 2018 entnommen. Die Fachinformationen wurden dem Fachinfo-Service entnommen. Die Recherche erfolgte am 11.07.2018.

Abschnitt 3.3.3: Die Preisangaben wurden der großen Deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) mit Stand 15.07.2018 entnommen. Die Berechnungsgrundlage der gesetzlichen Rabatte basiert auf §§ 130 und 130a SGB V.

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

Abschnitt 3.3.5: Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten ergeben sich aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.3.1 bis 3.3.4.

Abschnitt 3.3.6: Für die Versorgungsanteile wurden keine Quellen herangezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Bayer Pharma AG (Bayer) 2018. *Fachinformation Nexavar[®] 200 mg Filmtabletten; Wirkstoff: Sorafenib*. Stand Juni 2018.
2. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2018. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen*. Verfügbar unter: https://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/zip-Arzneimittel/wido_arz_amtlicher_atc-index_2018_1217.zip, abgerufen am: 08.08.2018
3. Eisai Europe Ltd. (Eisai) 2018. *Fachinformation Lenvima[®] 4 mg/10 mg Hartkapseln; Wirkstoff: Lenvatinib*. Stand August 2018.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lenvatinib*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3495/2015-12-17_AM-RL-XII_Lenvatinib_2015-07-01-D-164_TrG.pdf, abgerufen am: 21.09.2017.
5. Lauer-Fischer 2018. *Preis- und Produktstand: 15.07.2018*. Verfügbar unter: <https://www.cgm.com/lauer-fischer/index.de.jsp>, abgerufen am: 11.07.2018.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Lenvatinib wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation von 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 ≥ 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 3-S und Tabelle 3-T aufgeführt. Die Schweregrade basieren auf den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI).

Tabelle 3-S: 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 3-T: 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

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 3-U durchgeführt werden.

Tabelle 3-U: Empfohlene Hypertonie-Behandlung

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

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 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 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 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. Ösophagotrachealfisteln, 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, Ösophagotrachealfisteln, 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, 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 QTc-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 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.

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die folgende Beschreibung wurde aus dem Anhang Ib des European Public Assessment Reports (EPAR) – Product Information übernommen (EMA 2018b).

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

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung

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

- Regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgende Beschreibung wurde dem EPAR für Lenvima® (Lenvatinib) der EMA (Stand 28.06.2018) entnommen (EMA 2018a).

Tabelle 3-V: Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem EU Risk-Management-Plan

Sicherheitsrisiko	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Identifizierte Risiken		
Hypertonie	Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant
Proteinurie	Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant
Niereninsuffizienz oder Nierenfunktionsstörung	Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant
Hypokaliämie	Hypokaliämie ist in Abschnitt 4.8 der Fachinformation als sehr häufige ($\geq 1/10$) Nebenwirkung aufgeführt.,	Keine geplant
Herzinsuffizienz	Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant
Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)	Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant
Hepatotoxizität	Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant
Blutungen	Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant
Arterielle Thromboembolien (ATE)	Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant
QT-Zeit-Verlängerung	Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation	Keine geplant
Hypokalzämie	Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation	Keine geplant
Hypothyreose	Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant

Sicherheitsrisiko	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Gastrointestinale Perforation und Fistelbildung	Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant
Fisteln, die nicht den Gastrointestinaltrakt betreffen	Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	
Potentielle Risiken		
Venöse Thromboembolien (VTE)	Lungenembolie ist in Abschnitt 4.8 der Fachinformation aufgeführt.	Keine geplant
Abnormales Schwangerschaftsergebnis, Ausscheidung in die Muttermilch	Abschnitt 4.6 der Fachinformation Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant
Fertilität von Männern und Frauen	Abschnitte 4.6 und 5.3 der Fachinformation Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant
Knochen- und Zahnanomalien bei Kindern und Jugendlichen	Abschnitte 4.2 und 5.3 der Fachinformation, Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant
Erschwerte Wundheilung	Zurzeit werden keine Risikominimierungsmaßnahmen empfohlen, da nicht durch ausreichende klinische Daten belegt ist, dass es sich hierbei um ein identifiziertes Risiko handelt. Der Bedarf für Risikominimierungsmaßnahmen wird neu überdacht, sobald die Überprüfung der Pharmakovigilanzdaten abgeschlossen ist.	Keine geplant
Erkrankungen, die einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) ähneln	Zurzeit werden keine Risikominimierungsmaßnahmen empfohlen, da nicht durch ausreichende klinische Daten belegt ist, dass es sich hierbei um ein identifiziertes Risiko handelt. Der Bedarf für Risikominimierungsmaßnahmen wird neu überdacht, sobald die Überprüfung der Pharmakovigilanzdaten abgeschlossen ist. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Keine geplant

Sicherheitsrisiko	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Mögliche Induktion/Inhibition des von CYP-3A4 vermittelten Arzneimittelstoffwechsels durch Lenvatinib	Zurzeit werden keine Risikominimierungsmaßnahmen empfohlen, da nicht durch ausreichende klinische Daten belegt ist, dass es sich hierbei um ein identifiziertes Risiko handelt. Der Bedarf für Risikominimierungsmaßnahmen wird neu überdacht, sobald die Überprüfung der Pharmakovigilanzdaten abgeschlossen ist. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Keine geplant
Überdosierung (Everolimus als Begleitmedikation) (Nierenzellkarzinom)	Zurzeit werden keine Risikominimierungsmaßnahmen empfohlen, da nicht durch ausreichende klinische Daten belegt ist, dass es sich hierbei um ein identifiziertes Risiko handelt. Der Bedarf für Risikominimierungsmaßnahmen wird neu überdacht, sobald die Überprüfung der Pharmakovigilanzdaten abgeschlossen ist. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Keine geplant
Fehlende Informationen		
Anwendung bei schweren Leberfunktionsstörungen	Abschnitt 4.2 der Fachinformation Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant
Anwendung bei schweren Nierenfunktionsstörungen	Abschnitt 4.2 der Fachinformation Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant
Anwendung bei Patienten anderer ethnischer Abstammung als Europäer oder Asiaten	Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant
Langzeitanwendung	UE wie kardiovaskuläre Ereignisse können bei Langzeitbehandlung auftreten und eine fortlaufende Erfassung von Langzeit-Sicherheitsdaten ist für alle Indikationen wichtig. Bei einem Nierenzellkarzinom werden derzeit keine Risikominimierungsmaßnahmen empfohlen, da sich die Expositionsdauer bei der Kombination mit der Lebensspanne der behandelten Patientenpopulation deckt: 72 % der Gesamtzahl der Patientenjahre mit Exposition stammen von Patienten, die mindestens 12 Monate lang behandelt wurden, während das mediane Überleben von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom, die mit dieser Kombination behandelt wurden, bei 25,5 Monaten liegt. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Keine geplant

Sicherheitsrisiko	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
CYP-3A4: Cytochrom P450 3A4; EU: Europäische Union; UE: Unerwünschtes Ereignis/Unerwünschte Ereignisse (EMA 2018a)		

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

- Fachinformation Lenvima® (Eisai 2018)
- Lenvima: EPAR Assessment Report (EMA 2018a)

- Lenvima: EPAR Anhänge I-III (EMA 2018b)

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Eisai Europe Ltd. (Eisai) 2018. *Fachinformation Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln; Wirkstoff: Lenvatinib*. Stand August 2018.
2. European Medicines Agency (EMA) 2018a. *Assessment Report for Lenvima / lenvatinib (EPAR): Procedure No. EMEA/H/C/003727/II/0011/G*. Data on file.
3. European Medicines Agency (EMA) 2018b. *Assessment Report for Lenvima / lenvatinib (EPAR): Anhänge I-III*. Data on file.