

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lenvatinib (Lenvima[®])

Eisai GmbH

Modul 3A

Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
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	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	21
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	40
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	51
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	54
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	56
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	60
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	61
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	64
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	64
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	76
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	77
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	77
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	81
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	82
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	83

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	29
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	37
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	53
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).....	53
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	55

Eigene Tabellen

Tabelle 3-A: pTNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome (8. Auflage 2017)	15
Tabelle 3-B: TNM-Stadieneinteilung der Schilddrüsenkarzinome (8. Auflage 2017)	16
Tabelle 3-C: Angaben RECIST-Kriterien Version 1.1 zur Evaluierung des Tumoransprechens unter einer Tumorthherapie	19
Tabelle 3-D: Angaben zur Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland	23
Tabelle 3-E: Angaben zur rohen Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms nach Altersgruppen in Deutschland im Jahr 2014	24
Tabelle 3-F: Angaben zur Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland	25
Tabelle 3-G: Prognose der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland über die altersstandardisierte Erkrankungsrate und die Bevölkerungsvorausberechnung	27
Tabelle 3-H: Prognose der 5-Jahres Prävalenz über die 5-Jahres-Prävalenz im Jahr 2013/2014 und die Bevölkerungsvorausberechnung	28
Tabelle 3-I: Anteile der histologischen Typen des Schilddrüsenkarzinoms	31
Tabelle 3-J: Anteil der Patienten mit progressivem Schilddrüsenkarzinom	33
Tabelle 3-K: Anteil der Patienten mit Radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom	34
Tabelle 3-L: Berechnung der Inzidenz in der Zielpopulation von Lenvatinib	35
Tabelle 3-M: Berechnung der Prävalenz in der Zielpopulation im Verlauf der Zeit	36
Tabelle 3-N: Rate der Therapieabbrüche und Dosisreduktionen in der SELECT Studie gegenüber europäischen Versorgungsstudien	59
Tabelle 3-O: Unerwünschte Wirkungen, die eine Dosisanpassung von Lenvatinib beim DTC und HCC erfordern	65
Tabelle 3-P: Dosisanpassungen der empfohlenen Tagesdosis von Lenvatinib bei DTC-Patienten ^a	67
Tabelle 3-Q: Empfohlene Hypertonie-Behandlung	69
Tabelle 3-R: Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem EU Risk-Management-Plan	78

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Inzidenz- und Sterberaten des Schilddrüsenkarzinoms nach Geschlecht in Deutschland von 1999 – 2014/2015	26
Abbildung 2: Klassifizierung der histologischen Typen des Schilddrüsenkarzinoms	30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAP	Apothekenabgabepreis
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alaninaminotransferase
AST	Aspartataminotransferase
ATA	American Thyroid Association
ATC	Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom (Anaplastic Thyroid Carcinoma)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Cod
ATE	Arteriell-thromboembolisches Ereignis
AWG	Anwendungsgebiet
BKRG	Bundeskrebsregisterdatengesetz
BD	Blutdruckwerte
C-Zellen	Calcitonin-produzierenden Zellen
CYP	Cytochrom P450
DDD	Definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose)
DDI-Studie	Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen (Drug-drug interactions study)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGAV	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DTC	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (Differentiated Thyroid Carcinoma)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
et al.	Et alii (und andere)
EU	Europäische Union
EURD-Liste	Liste der in der europäischen Union festgelegten Stichtage (European Union Reference Dates List)
e.V.	Eingetragener Verein
FTC	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom (Follicular Thyroid Carcinoma)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
GCP	Good Clinical Practice
GBq	Giga-Becquerel
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease)
ISS	Integrated Summary of Safety
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	Internationale Einheit (für Stoffmengen; International Unit)
k. A.	Keine Angabe
L-Thyroxin	Levothyroxin
max.	Maximal
Max.	Maximum
mCi	Millicurie
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
Min.	Minimum
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma)
mU/l	Milli-Unit pro Liter
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCDB	National Cancer Data Base
OG	Obergrenze
Pgp	Permeability Glycoprotein
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PTC	Papilläres Schilddrüsenkarzinom (Papillary Thyroid Carcinoma)
pTNM	Pathologische Tumorklassifikation Tumor, Knoten, Metastasen (Tumor, Nodes, Metastasis)
RAI	Radiojodtherapie (Radioactive Iodine Therapy)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Abkürzung	Bedeutung
RKI	Robert Koch-Institut
RPLS	Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom
SGB	Sozialgesetzbuch
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin, Tetrajodthyronin
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor(en)
TNM	Tumor, Knoten, Metastasen (Tumor, Nodes, Metastasis)
TRM	Tumorregister München
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UE	Unerwünschte Ereignisse
UG	Untergrenze
UICC	Union for International Cancer Control
USA	United States of America
VTE	Venöses thromboembolisches Ereignis
WHO	World Health Organization
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
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.

Aufgrund der Zulassung für ein weiteres Anwendungsgebiet (AWG) B (Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben) wurde der Orphan-Status für Lenvima® (Wirkstoff Lenvatinib) durch Eisai zurückgenommen. Bei dem vorliegenden Dossier handelt es sich um eine Neueinreichung des Nutzendossiers (Vorgangsnummer 2015-07-01-D-164) für das bereits zugelassene AWG A von Lenvatinib als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat (Eisai 2018a). Die Aufhebung des Orphan-Status für Lenvima® macht die Dossier-Neueinreichung und den Zusatznutzennachweis im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) erforderlich.

Für das AWG A „Indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat“ wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) Sorafenib als ZVT benannt (G-BA 2018).

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).

Eine Beratung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV wurde in Anspruch genommen und das Beratungsgespräch fand am 06.12.2018 mit der Vorgangsnummer 2018-B-204 in der Geschäftsstelle des G-BA statt (G-BA 2018). Mit Schreiben vom 17.12.2018 übermittelte der G-BA Eisai die finale Fassung der Niederschrift zum Beratungsgespräch (G-BA 2018).

Für das vorliegende AWG hat der G-BA folgende ZVT bestimmt:

Die ZVT für Lenvatinib als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat, ist: Sorafenib (G-BA 2018).

Als Erläuterung führt die Geschäftsstelle aus, „dass der Evidenzkörper im vorliegenden Anwendungsgebiet sehr limitiert ist. Relevante Cochrane und weitere systematische Reviews konnten nicht identifiziert werden. Die Leitlinien der American Thyroid Association (ATA) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) geben bei Vorliegen eines progressiven, Radiojod-refraktären, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten DTC eine Empfehlung zur Behandlung der Patienten mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) ab. In diesem Zusammenhang werden übereinstimmend die Arzneistoffe Lenvatinib und Sorafenib genannt, welche im vorliegenden Anwendungsgebiet auch zugelassen sind. Andere in den genannten Leitlinien erwähnte TKI sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. In der Gesamtschau wurde daher Sorafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie für Lenvatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt.“ (G-BA 2018). Somit bestätigt der G-BA die in der Beratungsanfrage von Eisai vorgeschlagene ZVT Sorafenib (Eisai 2018b).

Im vorliegenden Nutzendossier wird der Nachweis des Zusatznutzens gegenüber Sorafenib geführt und die vom G-BA bestimmte ZVT somit vollständig abgedeckt.

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 wurde die finale Niederschrift zum Beratungsgespräch (Vorgang 2018-B-204) zugrunde gelegt (G-BA 2018).

Das vorliegende AWG 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. Eisai Europe Ltd (Eisai) 2018. *Fachinformation Lenvima[®] 4 mg/10 mg Hartkapseln; Wirkstoff: Lenvatinib; Stand Oktober 2018*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022191>, abgerufen am: 22.01.2019.
2. Eisai GmbH (Eisai) 2018. *Anlage I zum 5. Kapitel - Anforderungsformular für eine Beratung. ZVT Anfrage für Lenvatinib zur Behandlung des Leberzellkarzinoms*. Data on file.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-204*. 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.

Klassifikation und Epidemiologie

Das Schilddrüsenkarzinom ist eine bösartige Neubildung der Schilddrüse, die von Thyreozyten oder den Calcitonin-produzierenden Zellen (C-Zellen) ausgeht.

Aufgabe der Thyreozyten ist die Produktion und Speicherung der Schilddrüsenhormone T3 (Trijodthyronin) und T4 (Thyroxin, Tetrajodthyronin), wobei die Hormonbildung durch das im Hypophysenvorderlappen gebildete Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) angeregt wird. Die Hormone T3 und T4 sind an der Regulation des Energiestoffwechsels, dem Körperwachstum und der Körpertemperatur beteiligt. Die C-Zellen produzieren Calcitonin, das im Kalzium-Stoffwechsel des Körpers von Bedeutung ist.

Entsprechend ihrer Herkunft können die Schilddrüsenkarzinome wie folgt klassifiziert werden (Mann 2002; Reiners 2006; Schubert-Fritschle 2013):

1. Schilddrüsenkarzinome, die von Thyreozyten ausgehen:
 - differenziertes Schilddrüsenkarzinom (Differentiated Thyroid Carcinoma, DTC) mit den Unterformen:
 - papilläres Schilddrüsenkarzinom (Papillary Thyroid Carcinoma, PTC)
 - follikuläres Schilddrüsenkarzinom (Follicular Thyroid Carcinoma, FTC) (mit Hürthle-Zell-Karzinom als oxyphile Variante des FTC)
 - undifferenziertes Schilddrüsenkarzinom (anaplastisches Schilddrüsenkarzinom (Anaplastic Thyroid Carcinoma, ATC))
2. Schilddrüsenkarzinom, das von C-Zellen ausgeht:
 - medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma, MTC)

Die meisten Tumore sind histologisch heterogen, sowohl papillär als auch follikulär, weshalb sie früher als gemischtes papilläres und follikuläres Karzinom bezeichnet wurden. Die aktuelle Klassifizierung basiert jedoch auf der Dominanz des histologischen Musters. Innerhalb der DTC gibt es Varianten des Papillarkarzinoms. So wird beispielsweise eine follikuläre Variante des Papillarkarzinoms diagnostiziert, wenn die follikuläre Histologie

vorherrscht (Shah 2015). Aufgrund der vielfach nicht einfachen Abgrenzbarkeit ergeben sich häufig definitorische Schwierigkeiten hinsichtlich der histologischen Diagnose und somit auch der Klassifikation

Schilddrüsentumore zählen mit einem Anteil von weniger als 2 % pro Jahr an allen Tumorerkrankungen in Deutschland zu den seltenen Tumoren (DGAV 2012). Die Angaben zur Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland variieren in Abhängigkeit der betrachteten Quelle und liegen für das Bezugsjahr 2014 zwischen 5.944 und 6.120 Neuerkrankungen pro Jahr (GEKID 2017b; RKI 2017). Frauen sind dabei mehr als doppelt so häufig betroffen wie Männer (ZfKD 2017a). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Frauen bei 51 und bei Männern bei 55 Jahren (RKI 2017). Schilddrüsenkarzinome können jedoch auch bereits im Kindesalter auftreten (ZfKD 2017a).

Mit ca. 70 bis 95 % stellt das DTC die häufigste Form aller Schilddrüsenkarzinome dar (BremerKrebsregister 2014; HMSI 2014; Hundahl 1998; Lerch 1997; Pritzkeleit 2017; TRM 2018; ZfKD 2017a).

Entsprechend des Indikationsgebiets von Lenvatinib wird in der weiteren Beschreibung der Erkrankung auf das DTC fokussiert.

Diagnostik, Krankheitsverlauf und Prognose des DTC

DTC sind in der Regel klinisch unauffällig und werden häufig zufällig im Rahmen anderer Untersuchungen der Schilddrüse diagnostiziert. Die klinische Symptomatik umfasst schmerzlose Knoten sowie in weit fortgeschrittenen Stadien auch ein Globusgefühl, Schluckbeschwerden, Heiserkeit oder Stridor (pathologisches Atemnebengeräusch durch eine Verengung bzw. teilweise Verlegung der Atemwege) (Malle 2012; Voigt 2009).

Neben der Anamnese und der Erhebung klinischer Symptome finden in der Diagnostik weitere Untersuchungen Anwendung. Hierzu zählen neben der Bestimmung von Blutwerten (T3, T4, TSH, Serum-Kalzium, Calcitonin) die Durchführung einer sonographischen Untersuchung der Schilddrüse, die Szintigraphie, ggf. Feinnadelbiopsie, Prüfung der Stimmbandbeweglichkeit, ggf. Magnetresonanztomographie und ein Thorax-Röntgenbild (DGAV 2012; Malle 2012; Pacini 2012b; Voigt 2009).

DTC-Patienten haben im Allgemeinen eine gute Prognose. Liegen keine Metastasen vor, wird die 10-Jahres-Überlebensrate beim papillären Schilddrüsenkarzinom in der Literatur mit 80 bis 100 % und beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit 60 bis 97 % angegeben (Malle 2012; Mann 2002). Das papilläre Schilddrüsenkarzinom metastasiert vorwiegend lymphogen in die regionären und zervikalen Lymphknoten, das follikuläre überwiegend hämatogen in Knochen und Lunge (Voigt 2009). Bei Vorliegen von Metastasen beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate 81 % für das papilläre und 45 % für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom (Riemann 2010).

Zu den prognostischen Faktoren zählen neben dem Vorliegen von Fernmetastasen die Tumorhistologie, ein Alter > 55 Jahre bei Diagnosestellung, das Geschlecht sowie das Vorliegen einer extrathyroidalen Beteiligung (Brierley 2017; Sastre Marcos 2011; Sciuto 2009).

Der erste Schritt bei der Behandlung eines resektablen DTC ist üblicherweise die operative Entfernung des Schilddrüsengewebes (Mitchell 2016). Der wichtigste prädiktive Faktor für die Überlebenswahrscheinlichkeit ist allerdings das Ansprechen auf eine anschließende Radiojodtherapie (radioactive iodine therapy, RAI), deren Ziel es ist, postoperativ verbliebenes Schilddrüsengewebe zu zerstören und somit Mikrometastasen oder ein Rezidiv zu vermeiden. Unter einem Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom versteht man ein Schilddrüsenkarzinom, das die Fähigkeit verloren hat, Radiojod aufzunehmen. Dies ist definiert durch entweder mindestens eine Läsion ohne Radiojodaufnahme oder einen Progress innerhalb eines Jahres nach RAI oder bei bestehender Erkrankung nach der Gabe einer kumulativen Dosis von mehr als 22 Giga-Becquerel (GBq) (600 Millicurie (mCi)) Radiojod (Schlumberger 2012). Die verbleibende Lebenszeit für Patienten mit progressivem, Radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom beträgt ca. drei Jahre (Pfister 2008).

Klassifikation und Stadieneinteilung der Schilddrüsenkarzinome

Zur Klassifikation und Stadieneinteilung der Schilddrüsenkarzinome wird die TNM- (Tumor, Nodes, Metastasis) Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) / Union for International Cancer Control (UICC) herangezogen.

Tabelle 3-A: pTNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome (8. Auflage 2017)

pT-Primärtumor	
pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	kein Nachweis eines Primärtumors
pT1	Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
pT1a	Tumor ≤ 1 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
pT1b	Tumor > 1 cm, aber ≤ 2 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
pT2	Tumor > 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
pT3	Tumor > 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse oder mit starker extrathyreoidaler Ausbreitung in die infrahyoidale Muskulatur
pT3a	Tumor > 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
pT3b	Tumor jeder Größe mit starker extrathyreoidaler Ausbreitung in die infrahyoidale Muskulatur (M. sternohyoideus, sternothyroideus oder omohyoideus)
pT4a	Tumor mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüsenkapsel und Invasion einer oder mehrerer der folgenden Strukturen: subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, N. laryngeus recurrens
pT4b	Tumor infiltriert prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder umschließt die A. carotis

pN-Regionäre Lymphknoten	
pNX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN0	kein Nachweis von regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	regionäre Lymphknotenmetastasen
pN1a	Metastasen in Lymphknoten des Level VI (prätracheal, paratracheal und prälaryngeal / Delphi-Lymphknoten) oder oberes Mediastinum
pN1b	Metastasen in anderen unilateralen, bilateralen und kontralateralen zervikalen (Level I, II, III, IV oder V) oder retropharyngealen Lymphknoten
pM-Fernmetastasen	
pM0	Keine Fernmetastasenbildung
pM1	Fernmetastasenbildung ^a
a: Fernmetastasenbildung muss mikroskopisch bestätigt werden.	
pTNM: pathologische Tumorklassifikation Tumor, Knoten, Metastasen	
Quelle: Brierley 2017	

Die TNM-Klassifikation stellt die Grundlage zur Stadieneinteilung der Schilddrüsenkarzinome dar. Die Stadieneinteilung ist in Tabelle 3-B dargestellt.

Tabelle 3-B: TNM-Stadieneinteilung der Schilddrüsenkarzinome (8. Auflage 2017)

Papillär oder follikulär – unter 55 Jahre			
Stadium I	jedes T	jedes N	M0
Stadium II	jedes T	jedes N	M1
Stadium III	-	-	-
Stadium IV	-	-	-
Papillär oder follikulär – 55 Jahre und älter			
Stadium I	T1a, T1b, T2	N0	M0
Stadium II	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium III	T4a	jedes N	M0
Stadium IVA	T4b	jedes N	M0
Stadium IVB	jedes T	jedes N	M1
Medullär			
Stadium I	T1a, T1b	N0	M0
Stadium II	T2, T3	N0	M0
Stadium III	T1, T2, T3	N1a	M0
Stadium IVA	T1, T2, T3	N1b	M0
	T4a	jedes N	M0
Stadium IVB	jedes T4b	jedes N	M0
Stadium IVC	jedes T	jedes N	M1

Undifferenziert (alle Fälle sind Stadium IV)			
Stadium IVA	T1, T2, T3a	N0	M0
Stadium IVB	T1, T2, T3a	N1	M0
Stadium IVB	T3b, T4a, T4b	N0, N1	M0
Stadium IVC	jedes T	jedes N	M1
TNM: Tumor, Knoten, Metastasen			
Quelle: Brierley 2017			

Therapie des Schilddrüsenkarzinoms

Unabhängig vom histologischen Typ eines Schilddrüsenkarzinoms ist die operative Entfernung der Schilddrüse (Thyreoidektomie) meist mit Entfernung der lokalen Lymphknoten (Lymphadenektomie) der primäre Therapieansatz, da die Persistenz oder das Rezidiv der Erkrankung am häufigsten von Lymphknoten mit Restmetastasen ausgeht (Haugen 2016; NCCN 2017; Pacini 2012b).

Nach der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) aus dem Jahr 2012 wird vor dem Entfernen der Schilddrüse eine ausführliche präoperative Diagnostik durchgeführt (DGAV 2012). Diese beinhaltet folgende Untersuchungen: Anamnese, Sonographie, Szintigraphie, Positronen-Emissions-Tomographie / Computertomographie, ergänzende bildgebende und endoskopische Diagnostik, Laryngoskopie, Bestimmung der Serumkonzentration von Kalzium, Calcitonin, und Thyreoglobulin, Durchführung einer Punktionszytologie und evtl. Biopsie.

Da bei einem DTC eine Jodspeicherung und -verstoffwechslung möglich ist, erfolgt postoperativ bei Karzinomen der mittleren und der hohen Risiko-Gruppe – gemäß der Risikoeinstufungskriterien der ATA – eine RAI. Patienten mit mittlerem Risiko sind dabei charakterisiert durch eine aggressive Histologie, geringe extrathyreoidale Ausbreitung, Gefäßinvasion oder > 5 betroffene Lymphknoten (0,2–3cm). Patienten mit hohem Risiko weisen eine starke extrathyreoidale Ausbreitung, unvollständige Tumorsektion, Fernmetastasen oder Lymphknoten mit > 3 cm Größe auf. Bei Patienten mit niedrigem Risiko – charakterisiert durch uni- oder multifokale papilläre Mikrokarzinome (≤ 5 Mikrokarzinome und < 0,2 cm Größe) – wird diese Form der postoperativen Therapie hingegen nicht empfohlen, wenn keine anderen unerwünschten Faktoren vorliegen (Haugen 2016). Die RAI hat zum Ziel, postoperativ verbliebenes Schilddrüsengewebe zu zerstören und somit Mikrometastasen und eine rezidivierende Erkrankung zu vermeiden (Pacini 2012c; Worden 2014).

Durch Entfernung der Schilddrüse können die Schilddrüsenhormone T3 und T4 nicht mehr produziert werden (Hypothyreose), so dass deren Substitution, in der Regel mit Levothyroxin (L-Thyroxin), notwendig wird. L-Thyroxin entspricht dabei dem Hormon T4, das im Körper bedarfsabhängig in das Hormon T3 umgewandelt wird. Durch den Anstieg von T3 und T4 wird wiederum die TSH-Ausschüttung in der Hypophyse gehemmt. Beim DTC variiert der

durch die Suppression anzustrebende TSH-Wert abhängig vom Rezidivrisiko des Patienten. Die Leitlinie der ATA empfiehlt eine initiale Suppression des TSH-Wert auf unter 0,1 mU/l für Patienten mit hohem Risiko sowie für Patienten mit mittlerem Risiko auf einen Wert zwischen 0,1 und 0,5 mU/l (Haugen 2016).

Gibt es bei Patienten entweder mindestens eine Läsion ohne Radiojodaufnahme oder einen Progress innerhalb eines Jahres nach RAI oder eine fortbestehende Erkrankung nach der Gabe einer kumulativen Radiojod-Aktivität von mehr als 22 GBq (600 mCi) Radiojod, spricht man von einem Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom (Schlumberger 2012).

Nach Ausschöpfung der Therapieoptionen einer operativen Entfernung des Tumorgewebes (auch eines regionalen Rezidivs) und einer RAI werden in derzeit gültigen, aber teilweise veralteten medizinischen Leitlinien für das progressive, Radiojod-refraktäre DTC folgende Therapieoptionen genannt (Cobin 2001; DGAV 2012; Dietlein 2015; Mitchell 2016; Pacini 2012b; Perros 2014):

- bei einem regionalen Rezidiv: perkutane Strahlentherapie in Fällen, in denen der Tumor nicht vollständig entfernt werden konnte oder bei Knochen- oder Hirnmetastasen
- bei Metastasen in Abhängigkeit der Lokalisation der Metastase
 - Zentrales Nervensystem (ZNS): neurochirurgische Resektion oder perkutane Strahlentherapie unter Bildgebung
 - Knochen: chirurgische Palliation, Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab; Embolisation der Metastasen, Teilnahme an klinischen Studien mit Kinaseinhibitoren oder systemischer Therapie, Best Supportive Care

Zum Zeitpunkt der Erstellung der oben genannten Leitlinien gab es für das Radiojod-refraktäre Schilddrüsenkarzinom keine effektive systemische Therapie (Cobin 2001; DGAV 2012; Dietlein 2015; Mitchell 2016; Pacini 2012b; Perros 2014). So führen unter anderem Pacini et al. aus, dass die Chemotherapie aufgrund des fehlenden Nachweises einer Effektivität nicht indiziert ist und die Patienten, die weder eine Operation, noch eine RAI erhalten können, in experimentelle Studien mit zielgerichteten Therapien, insbesondere von TKI, eingeschlossen werden sollten (Pacini 2012c; Pacini 2012b).

Aktuellere amerikanische Leitlinien sind vom NCCN (NCCN 2017) und der ATA (Haugen 2016) veröffentlicht worden. Beide Leitlinien geben an, dass es derzeit zwei effektive systemische Therapien für das Radiojod-refraktäre DTC gibt: Lenvatinib und Sorafenib (Haugen 2016; NCCN 2017). Die NCCN hat dabei eine Präferenz für Lenvatinib und begründet dies mit einer Responderrate von 65 % bei Lenvatinib im Vergleich zu 12 % bei Sorafenib in jeweils Placebo-kontrollierten Studien (NCCN 2017). Weitere aktuelle Publikationen im deutschsprachigen Raum wie auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) bestätigen, dass das progressive, lokal fortgeschrittene oder metastasierte DTC, das nicht auf eine RAI angesprochen hat, mit

Lenvatinib oder Sorafenib behandelt werden soll (DGHO 2015; Kreissl 2018; Paschke 2015; Siano 2017).

Die wenigen für Doxorubicin verfügbaren Studien weisen keine mit modernen Studien vergleichbaren Good Clinical Practice (GCP) Standards auf und erfüllen nicht die internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin. Es handelt sich dabei zum einen um teilweise einarmige Studien und zum anderen wurden in die Studien nur wenige Patienten eingeschlossen, von denen außerdem weniger als die Hälfte der eingeschlossenen Patienten ein DTC (z. B. 42 % bei Shimaoka) aufwies (Bonadonna 1970; Gottlieb 1972; Sherman 2010; Shimaoka 1985). Auch die Vergleichbarkeit bzgl. Radiojod-Refraktärität zwischen den Doxorubicin- und den modernen TKI-Studien ist aufgrund unterschiedlicher Definitionen der Radiojod-Refraktärität nicht gegeben. Somit liegt keine ausreichende Evidenz für die Anwendung von Doxorubicin im AWG vor. Hinzu kommt, dass im Praxisalltag Anthrazykline wie Doxorubicin einen sehr engen therapeutischen Index haben, was zu erheblichen Nebenwirkungen (insbesondere kardiologische Toxizität) bei Dosierungen führt, die notwendig sind, um marginale Wirksamkeit zu erzielen (Sherman 2010). Das – wie auch die geringe Wirksamkeit – hat dazu geführt, dass Chemotherapien in internationalen Leitlinien nicht mehr als Standard für Patienten mit DTC empfohlen werden (DGHO 2015; Haugen 2016; NCCN 2017; Pacini 2012b; Perros 2014).

Kriterien zum Abschätzen eines Therapieerfolges

Zum Abschätzen des Ansprechens auf eine Tumortherapie werden als international anerkannte Kriterien die Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien Version 1.1 herangezogen (Eisenhauer 2009). Anhand dieser Kriterien wird zwischen einer kompletten Remission, partiellen Remission, stabilen Erkrankung und einer Progression der Erkrankung unterschieden (Tabelle 3-C).

Tabelle 3-C: Angaben RECIST-Kriterien Version 1.1 zur Evaluierung des Tumorausprechens unter einer Tumortherapie

Ausprägung Therapieansprechen	Definition
Komplette Remission	Verschwinden aller Ziel- und Nichtzielläsionen Nachweis einer Reduzierung der kurzen Achse auf < 10 mm in allen pathologischen Lymphknoten
Partielle Remission	≥ 30 % Reduktion der Summe der Durchmesser der Zielläsionen im Vergleich zu Baseline
Stabile Erkrankung	Patient erfüllt weder die Kriterien für die partielle Remission noch für eine Progression
Progression	≥ 20 % Zunahme der Summe der Durchmesser der Ziel- und Nichtzielläsionen (Referenz: kleinste beobachtete Summe der Läsionsdurchmesser). Zudem muss die absolute Zunahme der Summe der Läsionsdurchmesser mindesten 5 mm betragen. Auftreten einer oder mehreren neuen Läsion(en)
RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Quelle: Eisenhauer 2009	

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.

In den letzten Jahrzehnten haben sich die Behandlungsmöglichkeiten des Schilddrüsenkarzinoms stetig verbessert (Mann 2002; Malle et al. 2012). Für die Behandlung des progressiven, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten DTC, das nicht auf eine Radiojodtherapie angesprochen hat, sind bisher allerdings nur wenige Therapieoptionen verfügbar, obwohl die Erkrankung mit einer vergleichsweise hohen Mortalität verbunden ist. So beträgt die 10-Jahresüberlebensrate bei metastasierten papillären bzw. follikulären DTC lediglich 81 % bzw. 45 % (Riemann 2010).

Für die Behandlung dieser besonders gefährdeten Patientengruppe stehen in Deutschland derzeit lediglich Lenvatinib, Sorafenib und Doxorubicin als systemische Therapien zur Verfügung (Bayer 2018; Eisai 2018a; TEVA GmbH 2016). In Leitlinien wird Doxorubicin jedoch aufgrund seiner geringen Wirksamkeit und hohen Rate an Nebenwirkungen nicht mehr für die Behandlung des Radiojod-refraktären DTC empfohlen (DGHO 2015; Haugen 2016; NCCN 2017; Pacini 2012b). Lenvatinib stellt seit dem Zeitpunkt der Zulassung (28.05.2015) bis heute den einzigen zugelassenen TKI neben Sorafenib für das AWG dar (EC 2015). Nationale und internationale Leitlinien empfehlen Lenvatinib aufgrund seiner in der Phase-III-Studie (SELECT) gezeigten Wirksamkeit beim progressionsfreien Überleben sowie beim Gesamtüberleben als Erstlinientherapie bei der Behandlung von Patienten im AWG neben Sorafenib und präferieren teilweise Lenvatinib gegenüber Sorafenib. So schätzt die Fachgesellschaft DGHO Lenvatinib als deutlich wirksamer als Sorafenib ein und die NCCN Leitlinie spricht eine Empfehlung von Lenvatinib gegenüber Sorafenib im AWG aus (DGHO 2015; Haugen 2016; Kreissl 2018; NCCN 2017; Paschke 2015; Siano 2017).

Die Verwendung von Lenvatinib stellt somit eine wichtige und etablierte Therapieoption für Patienten mit der seltenen, sehr schweren Tumorerkrankung eines progressiven Radiojod-refraktären DTC dar, für die ein dringender Therapiebedarf bei gleichzeitig sehr stark beschränkter Anzahl an Therapieoptionen besteht. Lenvatinib führt gegenüber der ZVT Sorafenib zu bedeutsamen Verbesserungen des therapielevanten Nutzens bei unmittelbar patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkten aufgrund der aufgezeigten Vorteile beim progressionsfreien Überleben im Zusammenhang mit dem konsistenten positiven Trend zur Verlängerung des Gesamtüberlebens (siehe Modul 4.4).

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 Identifikation von Literaturstellen zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt, bei der keine relevanten Literaturstellen mit Angaben zur Prävalenz oder Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland identifiziert wurden. Die detaillierte Beschreibung der methodischen Vorgehensweise der orientierenden Literaturrecherche findet sich im Abschnitt 3.2.6. Im Rahmen einer ergänzenden Handrecherche wurden folgende Quellen mit Angaben zur Prävalenz oder Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland identifiziert:

- Datenbank der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID)
- „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland“ des Robert Koch-Instituts (RKI) und GEKID
- Bericht „Krebs in Deutschland“ des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI

In der GEKID Datenbank werden – basierend auf den Daten lokaler epidemiologischer Krebsregister – Angaben zur Inzidenz, der relativen 5-Jahres Überlebensrate und Mortalität von 25 ausgewählten Tumorarten gemacht. Auf Grundlage der Daten von Krebsregistern aus derzeit 11 Bundesländern wird von der GEKID die Inzidenz und die Mortalität für Deutschland hochgerechnet. Als Limitationen der Datenbank nennt die GEKID selbst im Wesentlichen zwei Punkte:

1. Angaben der einzelnen Bundesländer können sich in Abhängigkeit der Vollständigkeit der erfassten Daten, in der Erfassung durch Todesbescheinigungen und durch verschiedene Krebsfrüherkennungsprogramme unterscheiden und sind daher nur bedingt vergleichbar.
2. Daten zur Inzidenz zurückliegender Jahre können sich nachträglich noch ändern, da bei jeder Aktualisierung der Datenbank auch bisher noch nicht erfasste Meldungen hinzugefügt werden (GEKID 2017a).

Das RKI veröffentlicht gemäß Bundeskrebsregisterdatengesetz (BKRK) alle fünf Jahre den „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland“ zu Epidemiologie, Prävention, Versorgung und Forschungsbedarf in Deutschland (RKI 2016).

Darüber hinaus sammelt und prüft das ZfKD des RKI die auf Landesebene erhobenen Daten zu Krebserkrankungen in Deutschland auf Vollständigkeit und Plausibilität. Anschließend erfolgt ein bundesweiter Abgleich, um Mehrfachübermittlungen zu identifizieren und auszuschließen. Auf dieser Basis bestimmt das RKI die Prävalenz, Inzidenz und Überlebensraten verschiedener Krebserkrankungen und veröffentlicht in Kooperation mit der GEKID alle zwei Jahre den Bericht „Krebs in Deutschland“ (RKI 2017). Nachfolgend werden die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms aus den zuvor beschriebenen Registern dargestellt.

Schätzung der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms

Im „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“ des RKI werden für das Jahr 2013 4.240 Neuerkrankungen bei Frauen und 1.950 Neuerkrankungen bei Männern, sowie eine altersstandardisierte Erkrankungsrate von 8,9 pro 100.000 Frauen bzw. von 4,1 pro 100.000 Männer bzw. eine rohe Inzidenzrate von 10,3 pro 100.000 Frauen und 5,0 pro 100.000 Männer berichtet (RKI 2016).

Das GEKID berichtet für das Jahr 2014 für das Schilddrüsenkarzinom 4.149 Neuerkrankungen bei Frauen und 1.795 Neuerkrankungen bei Männern, sowie eine altersstandardisierte Inzidenzrate von 8,9 pro 100.000 Frauen und 3,7 pro 100.000 Männer in Deutschland (GEKID 2017b). Zur rohen Inzidenzrate werden keine Angaben gemacht.

Das RKI und GEKID berichten darüber hinaus in ihrem Bericht „Krebs in Deutschland“ von 2017 Daten zur Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms mit 4.280 Neuerkrankungen bei Frauen und 1.840 Neuerkrankungen bei Männern für das Jahr 2014. Die nach Europastandard altersstandardisierte jährliche Inzidenzrate für das Jahr 2014 ergibt 9,2 pro 100.000 Frauen und 3,8 pro 100.000 Männer. Die rohe Inzidenzrate beträgt 10,4 pro 100.000 Frauen und 4,6 pro 100.000 Männer. Der Bericht „Krebs in Deutschland“ liefert außerdem eine Prognose der Inzidenz für das Jahr 2018. Die prognostizierte Anzahl an Neuerkrankungen liegt bei 4.500 für Frauen und 2.200 für Männer. Das entspricht einer standardisierten Erkrankungsrate von 9,8 pro 100.000 Frauen und 4,6 pro 100.000 Männer bzw. einer rohen Inzidenzrate von 10,8 pro 100.000 Frauen und 5,5 pro 100.000 Männer (RKI 2017). Die Angaben zur Schätzung der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms der GEKID sowie des RKI sind in der nachfolgenden Tabelle 3-D zusammengefasst.

Tabelle 3-D: Angaben zur Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland

Quelle	Angaben zur Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland			Bezugsjahr
	Anzahl an Neuerkrankungen	Rohe Inzidenzrate	Altersstandardisierte Inzidenzrate	
RKI	6.190 Patienten (4.240 Frauen, 1.950 Männer)	10,3 pro 100.000 Frauen und 5,0 pro 100.000 Männer	8,9 pro 100.000 Frauen und 4,1 pro 100.000 Männer	2013
GEKID	5.944 Patienten (4.149 Frauen, 1.795 Männer)	Keine Angabe	8,9 pro 100.000 Frauen und 3,7 pro 100.000 Männer	2014
ZfKDdes RKI	6.120 Patienten (4.280 Frauen, 1.840 Männer)	10,4 pro 100.000 Frauen und 4,6 pro 100.000 Männer	9,2 pro 100.000 Frauen und 3,8 pro 100.000 Männer	2014
ZfKDdes RKI	6.700 Patienten (4.500 Frauen, 2.200 Männer)	10,8 pro 100.000 Frauen und 5,5 pro 100.000 Männer	9,8 pro 100.000 Frauen und 4,6 pro 100.000 Männer	2018 (Prognose)
GEKID: Datenbank der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; RKI: Robert Koch-Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten Quellen: GEKID 2017b; RKI 2016, 2017				

Für die Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 wird die Spanne der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms von 5.944 – 6.120 Patienten aus GEKID (Bezugsjahr 2014) und RKI (Bezugsjahr 2014) herangezogen (GEKID 2017b; RKI 2017).

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Angaben zur Inzidenz und zur rohen Inzidenzrate des Schilddrüsenkarzinoms nach Altersgruppen und Geschlecht finden sich beim ZfKD des RKI (ZfKD 2017a, 2017b). Diese sind in der nachfolgenden Tabelle 3-E dargestellt. In der Datenbank des ZfKD finden sich keine Angaben zu einer altersstandardisierten Inzidenzrate.

Tabelle 3-E: Angaben zur rohen Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms nach Altersgruppen in Deutschland im Jahr 2014

Altersgruppe (Jahre)	Anzahl an Neuerkrankungen in 2014		Rohe Inzidenzrate in 2014	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
0 – 4	0	0	0	0
5 – 9	0	0	0	0
10 – 14	8	3	0,4	0,2
15 – 19	65	16	3,3	0,8
20 – 24	112	38	5	1,6
25 – 29	197	45	7,9	1,7
30 – 34	310	79	12,5	3,1
35 – 39	346	102	14,8	4,3
40 – 44	409	147	15,5	5,5
45 – 49	526	213	15,7	6,2
50 – 54	503	250	14,9	7,3
55 – 59	472	210	16,3	7,3
60 – 64	358	191	13,6	7,7
65 – 69	316	166	15,3	8,7
70 – 74	241	168	9,9	8
75 – 79	214	124	9,5	7
80 – 84	99	56	7	6
85 +	102	26	6,8	4,3
Gesamt	4.278	1.834	-	-

Quellen: ZfKD 2017a, 2017b

Aus Tabelle 3-E wird ersichtlich, dass insbesondere Frauen ab 40 Jahren von der Erkrankung betroffen sind. Das mittlere Erkrankungsalter bei einem Schilddrüsenkarzinom in Deutschland liegt bei 51 Jahren für Frauen und 55 Jahren für Männer. Frauen sind ca. 2,5-mal häufiger von der Erkrankung betroffen als Männer in der entsprechenden Altersgruppe (RKI 2017).

Schätzung der Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms

Die aktuellsten Daten zur Schätzung der Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms berichtet das ZfKD des RKI für die Jahre 2013/2014 mit einer 5-Jahres-Prävalenz von 20.200 betroffenen Frauen und 8.000 betroffenen Männern (RKI 2017).

Tabelle 3-F: Angaben zur Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland

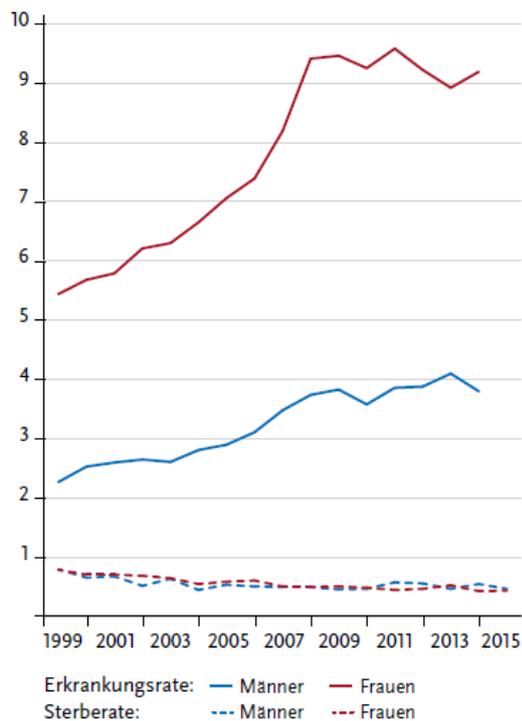
Quelle	Angaben zur Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland	Bezugsjahr
ZfKDdes RKI	5-Jahres-Prävalenz: 28.200 Patienten (20.200 Frauen und 8.000 Männer)	2013/2014
RKI: Robert Koch-Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten Quelle: RKI 2017		

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.

Änderungen der Inzidenz

In der Vergangenheit wurde ein stetiger Anstieg der Inzidenzrate des Schilddrüsenkarzinoms bis zum Jahr 2008 nachgewiesen. In den Folgejahren bis 2014 blieb die Inzidenzrate unter lediglich leichten Schwankungen konstant (Abbildung 1). Eine mögliche Erklärung für den Anstieg der Inzidenz bis 2008 ist, dass durch die verbesserten Untersuchungsmethoden und -standards eine große Anzahl an Patienten in diesem Zeitraum bereits in frühen Erkrankungsstadien diagnostiziert worden ist (RKI 2017).

Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht, ICD-10 C73, Deutschland 1999–2014/2015 je 100.000 (Europastandard)



Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, nach Geschlecht, ICD-10 C73, Deutschland 1999–2014/2015

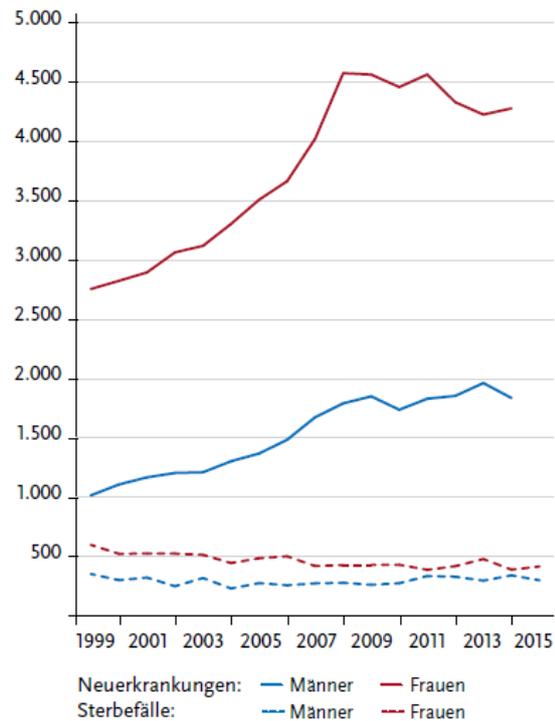


Abbildung 1: Inzidenz- und Sterberaten des Schilddrüsenkarzinoms nach Geschlecht in Deutschland von 1999 – 2014/2015

ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision

Quelle: RKI 2017

Für die Änderungen der Inzidenz in den nächsten fünf Jahren wurden die altersstandardisierte Inzidenzrate für das Jahr 2014 aus dem GEKID Bericht als Minimum und die altersstandardisierte Inzidenzrate für das Jahr 2014 aus dem Bericht „Krebs in Deutschland“ als Maximum genommen und mit der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts verrechnet (Destatis 2016a, 2016b; RKI 2017). Es wurden auch Werte für die altersstandardisierte Inzidenzrate für 2018 identifiziert (RKI 2017). Es handelt sich hierbei allerdings um prospektiv geschätzte Werte. Solche Schätzwerte weisen generell eine niedrigere Validität auf als retrospektiv bestimmte Ist-Daten, weshalb diese Werte für die Prognose der Inzidenz nicht verwendet wurden. Neben der altersstandardisierten Inzidenzrate kann grundsätzlich für die Berechnung auch die rohe Rate herangezogen werden. Es wird allerdings angenommen, dass die altersstandardisierte Inzidenzrate eine genauere Schätzung der Inzidenz darstellt als die rohe Rate, da die Erkrankungsrate beim Schilddrüsenkarzinom sehr stark vom Alter abhängt (siehe Tabelle 3-E).

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 Anzahl an Neuerkrankungen des Schilddrüsenkarzinoms für das Jahr 2018 beträgt für Frauen 3.686 bis 3.822 und für Männer 1.486 bis 1.533 (Tabelle 3-G). Diese berechneten Angaben liegen unterhalb der Prognose des RKI von 4.500 Neuerkrankungen bei Frauen und 2.200 Neuerkrankungen bei Männern für das Jahr 2018 (RKI 2017). Allerdings wurde vom RKI die rohe Inzidenzrate und nicht die altersstandardisierte Inzidenzrate herangezogen. Dementsprechend stellen die Angaben des RKI für das Jahr 2018 eine Überschätzung dar. Basierend auf dem vorgestellten Berechnungsansatz beträgt die prognostizierte Anzahl an Neuerkrankungen 3.651 bis 3.808 Frauen und 1.476 bis 1.534 Männer für das Jahr 2023.

Tabelle 3-G: Prognose der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland über die altersstandardisierte Erkrankungsrate und die Bevölkerungsvorausberechnung

Jahr	Frauen				Männer			
	Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000 ^a		Inzidenz, Anzahl der Neuerkrankungen ^b		Anzahl Männer in Deutschland in 1.000 ^a		Inzidenz, Anzahl der Neuerkrankungen ^b	
	UG	OG	UG	OG	UG	OG	UG	OG
2018	41.413	41.540	3.686	3.822	40.159	40.340	1.486	1.533
2019	41.375	41.546	3.682	3.822	40.158	40.399	1.486	1.535
2020	41.309	41.530	3.677	3.821	40.125	40.423	1.485	1.536
2021	41.218	41.489	3.668	3.817	40.056	40.413	1.482	1.536
2022	41.122	41.445	3.660	3.813	39.980	40.396	1.479	1.535
2023	41.021	41.395	3.651	3.808	39.897	40.374	1.476	1.534

a: Statistisches Bundesamt, 13. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung; Untergrenze: Variante 1: Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung G1-L1-W1; Obergrenze: Variante 2: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung G1-L1-W2; 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.

b: Eigene Berechnung: Untergrenze altersstandardisierte Erkrankungsrate (GEKID 2017): 8,9 pro 100.000 (Frauen); 3,7 pro 100.000 (Männer); Obergrenze altersstandardisierte Erkrankungsrate (RKI 2017): 9,2 pro 100.000 (Frauen); 3,8 pro 100.000 (Männer)

Untergrenze:
 Inzidenz Frauen = (Untergrenze Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000)*8,9/100
 Inzidenz Männer = (Untergrenze Anzahl Männer in Deutschland in 1.000)*3,7/100

Obergrenze:
 Inzidenz Frauen = (Obergrenze Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000)*9,2/100
 Inzidenz Männer = (Obergrenze Anzahl Männer in Deutschland in 1.000)*3,8/100

UG: Untergrenze; OG: Obergrenze
 Quellen: Destatis 2016a, 2016b; GEKID 2017b; RKI 2017

Änderungen der Prävalenz

Eine aktuelle 1-Jahres-Prävalenz konnte aus den Quellen des GEKID, RKI und ZfKD nicht identifiziert werden. Daher wird im Folgenden keine Prognose der 1-Jahres-Prävalenz dargestellt.

Die 5-Jahres-Prävalenz wurde über den Anteil der 5-Jahres-Prävalenzen im Jahr 2013/2014 an der Bevölkerung im Jahr 2011 prognostiziert (Tabelle 3-F) (Destatis 2016a, 2016b; RKI 2017). Die prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz liegt für das Jahr 2023 für Frauen zwischen 20.107 und 20.290 und für Männer zwischen 8.069 und 8.165 (Tabelle 3-H).

Tabelle 3-H: Prognose der 5-Jahres Prävalenz über die 5-Jahres-Prävalenz im Jahr 2013/2014 und die Bevölkerungsvorausberechnung

Jahr	Frauen				Männer			
	Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000 ^a		5-Jahresprävalenz ^b		Anzahl Männer in Deutschland in 1.000 ^a		5-Jahresprävalenz ^b	
	UG	OG	UG	OG	UG	OG	UG	OG
2018	41.413	41.540	20.299	20.362	40.159	40.340	8.122	8.158
2019	41.375	41.546	20.281	20.364	40.158	40.399	8.122	8.170
2020	41.309	41.530	20.248	20.357	40.125	40.423	8.115	8.175
2021	41.218	41.489	20.204	20.337	40.056	40.413	8.101	8.173
2022	41.122	41.445	20.157	20.315	39.980	40.396	8.086	8.170
2023	41.021	41.395	20.107	20.290	39.897	40.374	8.069	8.165

a: Statistisches Bundesamt, 13. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung; Untergrenze: Variante 1: Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung G1-L1-W1; Obergrenze: Variante 2: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung G1-L1-W2; 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.

b: Eigene Berechnung:
 Anteil 5-Jahres-Prävalente im Jahr 2013/2014 an Bevölkerung im Jahr 2013
 Frauen: $20.200/41.210.500 = 0,049 \%$
 Männer: $8.000/39.556.900 = 0,020 \%$

Untergrenze:
 5-Jahres-Prävalenz Frauen = (Untergrenze Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000)*0,049/100
 5-Jahres-Prävalenz Männer = (Untergrenze Anzahl Männer in Deutschland in 1.000)*0,020 /100

Obergrenze:
 5-Jahres-Prävalenz Frauen = (Obergrenze Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000)*0,049/100
 5-Jahres-Prävalenz Männer = (Obergrenze Anzahl Männer in Deutschland in 1.000)*0,020/100

UG: Untergrenze; OG: Obergrenze
 Quellen: Destatis 2016a, 2016b; RKI 2017

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®)	850 bis 877	742 bis 765

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

Gemäß der gültigen Fachinformation für Lenvima® umfasst die Zielpopulation von Lenvatinib erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-)Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat (Eisai 2018a). Die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation erfolgt in mehreren Schritten. Im ersten Schritt wird der Anteil der Patienten mit DTC an allen Patienten mit Schilddrüsenkarzinom bestimmt. Im zweiten Schritt wird von diesen Patienten der Anteil der Patienten mit progressivem Schilddrüsenkarzinom ermittelt. Im dritten Schritt wird der Anteil der Patienten mit Radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom an allen Patienten mit progressivem papillärem bzw. follikulärem Schilddrüsenkarzinom abgeschätzt. Im vierten und letzten Schritt erfolgt abschließend auf Basis der zuvor identifizierten Anteile die Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Grundlage hierfür sind die im Abschnitt 3.2.3 identifizierten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland.

1. Anteil der Patienten mit DTC

Wie im Abschnitt 3.2.1 „Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation“ erläutert, umfasst das DTC die histologischen Typen des papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinoms. Die Klassifizierung der histologischen Typen ist in der nachfolgenden Abbildung 2 veranschaulicht.

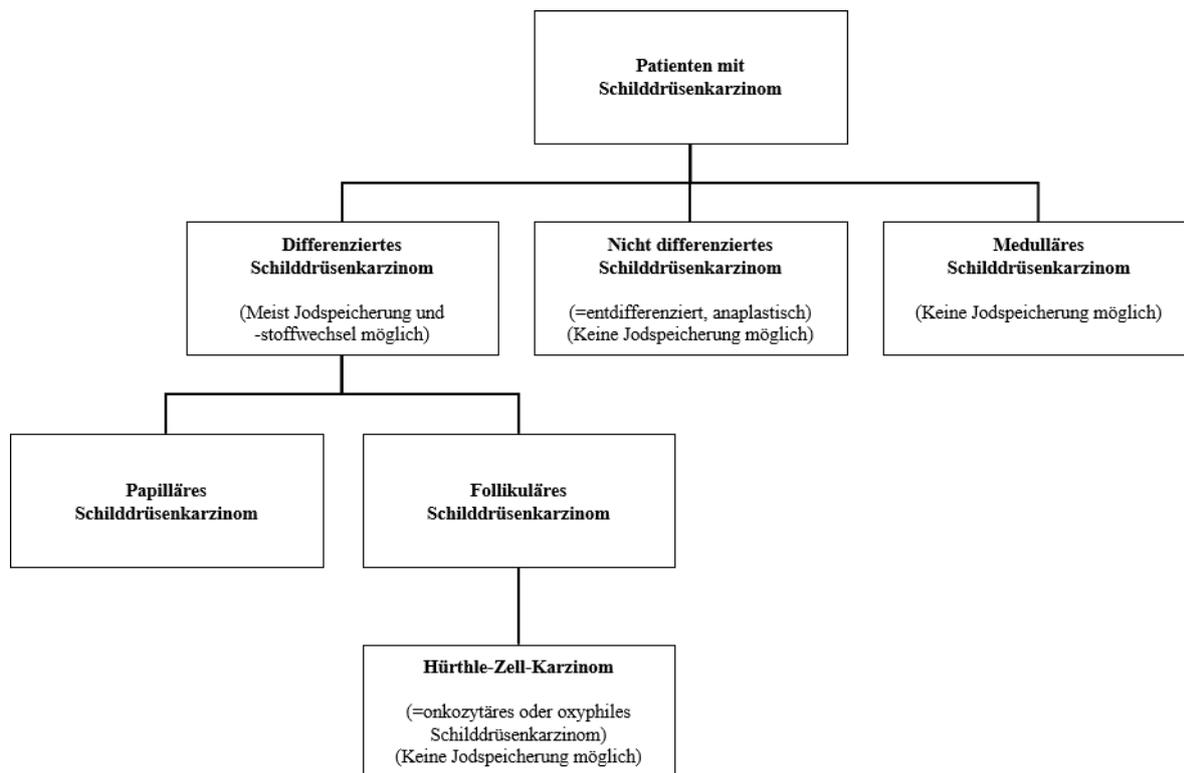


Abbildung 2: Klassifizierung der histologischen Typen des Schilddrüsenkarzinoms

Quelle: Eigene Darstellung nach Mann 2002

Angaben zu Anteilen der histologischen Typen des Schilddrüsenkarzinoms wurden in deutschen Registern (BremerKrebsregister 2014; HMSI 2014; Pritzkuleit 2017; TRM 2018), einer prospektiven Kohortenstudie (Hundahl 2000) und in der DGAV Leitlinie (Hundahl 1998; Lerch 1997) identifiziert. Diese sind in Tabelle 3-I vergleichend dargestellt.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-I: Anteile der histologischen Typen des Schilddrüsenkarzinoms

Quelle	Tumorregister München, 2018	Krebsregister Bremen, 2014	Krebsregister Schleswig-Holstein, 2014	Krebsregister Hessen, 2013	Hundahl et al., 2000	Hundahl et al., 1998	Lerch et al., 1998
Studiendesign	Register	Register	Register	Register	Prospektive Kohortenstudie	Retrospektive Auswertung der US-Datenbank NCDB	Retrospektive Erhebung
Erhebungszeitraum	1988 bis 2015	2009 bis 2011	2009 bis 2011	2001 bis 2010	1996	1991 bis 1995	1972 bis 1994
Land	Deutschland	Deutschland	Deutschland	Deutschland	USA	USA	Deutschland
Patientenpopulation	Patienten mit Schilddrüsenkarzinom	Patienten mit Schilddrüsenkarzinom	Patienten mit Schilddrüsenkarzinom	Patienten mit Schilddrüsenkarzinom	Patienten, die aufgrund eines Schilddrüsenkarzinoms behandelt wurden	Patienten mit Schilddrüsenkarzinom	Patienten, die aufgrund eines Schilddrüsenkarzinoms behandelt wurden
Anzahl der Patienten in der Studie / dem Register (mit Angaben zu histologischen Verteilung)	7.554 Davon ausgewertet: 6.642	280	140	423	5.584	53.856	500
Anteil Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom an Patienten mit Schilddrüsenkarzinom	76,6 %	69,7 % Frauen 73,0 % Männer	76,3 % Frauen 60,5 % Männer	82,5 %	81 %	77,9 %	60,2 %
Anteil Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom an Patienten mit Schilddrüsenkarzinom	11,5 %	5,3 % Frauen 5,4 % Männer	12,4 % Frauen 18,6 % Männer	7,2 %	10 % (+3,6 % Hürthle-Zell-Karzinom)	14,2 % (+3,1 % Hürthle-Zell-Karzinom)	39,8 %
NCDB: National Cancer Data Base, USA: United States of America Quellen: BremerKrebsregister 2014; HMSI 2014; Hundahl 1998; Hundahl 2000; Lerch 1997; Pritzkeleit 2017; TRM 2018							

Da sich die in der Leitlinie der DGAV zitierten Anteile der einzelnen histologischen Typen zum einen auf ältere Daten vor dem Jahr 2000 und zum anderen teilweise auf US-Daten beziehen (Quellen von Hundahl et al. 2000 und Lerch et al. 1998) (DGAV 2012), gehen diese nicht in die Berechnung der Zielpopulation ein. Stattdessen werden die aktuellen Angaben aus dem Tumorregister München (TRM) 2018 herangezogen, welches die höchste Patientenzahl von den identifizierten Registern auf Bundeslandebene umfasst. Der Anteil des DTC an allen Schilddrüsenkarzinomen wird demnach auf ca. 88 % beziffert (TRM 2018).

2. Anteil der Patienten mit progressivem Schilddrüsenkarzinom

Gemäß den RECIST-Kriterien Version 1.1. ist die Tumorprogression definiert als eine mindestens 20 %-ige Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsion (in Referenz zur kleinsten beobachteten Summe). Zusätzlich zu der relativen Zunahme um 20 % muss eine absolute Zunahme um mindestens 5 mm vorliegen. Des Weiteren kann das Auftreten einer oder mehrerer neuer Läsionen als Tumorprogression gezählt werden (Tabelle 3-C) (Eisenhauer 2009).

Die Progressionsrate des Schilddrüsenkarzinoms wird unter Verwendung der RECIST-Kriterien anhand einer standardisierten Bildgebung erhoben, die alle sechs Monate wiederholt wird. Ebenso kann die Progressionsrate mit Hilfe der Verdopplungszeit des Serum-Thyreoglobulins gemessen werden, sollte in diesem Fall jedoch stets durch Bildgebung bestätigt werden (Schlumberger 2012; Xing 2013).

Angaben zum Anteil der Patienten mit progressivem Schilddrüsenkarzinom wurden im TRM (TRM 2018) sowie in einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie von Martins-Filho et al. identifiziert (siehe Tabelle 3-J) (Martins-Filho 2010).

Tabelle 3-J: Anteil der Patienten mit progressivem Schilddrüsenkarzinom

Quelle	Tumorregister München, 2018	Martins-Filho et al., 2010
Studiendesign	Register	Retrospektive Fall-Kontroll-Studie
Erhebungszeitraum	1988 bis 2015	k. A.
Land	Deutschland	Brasilien
Patientenpopulation	Patienten mit Schilddrüsenkarzinom	Patienten mit DTC, die mit einer RAI behandelt wurden
Anzahl der Patienten in der Studie	7.554 Davon ausgewertet: 6.642	150
Anteil der Patienten mit progressivem Schilddrüsenkarzinom an der gesamten Patientenpopulation der Studie / des Registers	9,8 %	12 %
DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; k. A.: Keine Angabe; RAI: Radiojodtherapie Quellen: Martins-Filho 2010; TRM 2018		

Zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird die Angabe des TRM in Höhe von 9,8 % herangezogen, da es sich hierbei um Registerdaten aus Deutschland handelt und die untersuchte Patientenpopulation zusätzlich um ein Vielfaches größer als die in der Studie von Martins-Filho et al. ist.

Das TRM definiert progressive Patienten als „Patienten, bei denen mindestens ein Ereignis im Krankheitsverlauf bekannt ist (einschl. primärer M1-Befunde)“. Zu den Ereignissen zählen Lokalrezidive, regionäre Lymphknotenrezidive und Metastasen (TRM 2018).

Da keine Daten des TRM für den Anteil der progressiven Patienten nach histologischen Typen verfügbar sind, wird die Annahme getroffen, dass sich der Anteil der progressiven Patienten an allen Patienten mit Schilddrüsenkarzinom auf die Patienten mit DTC übertragen lässt. Dies erscheint v.a. vor dem Hintergrund, dass die Patienten mit DTC mit nahezu 90 % den größten Anteil an Patienten mit Schilddrüsenkarzinom ausmachen, als realistische Annahme.

3. Anteil der Patienten mit Radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom

Das Radiojod-refraktäre Schilddrüsenkarzinom ist definiert durch entweder mindestens eine Läsion ohne Radiojodaufnahme oder einen Progress innerhalb eines Jahres nach RAI oder fortbestehende Erkrankung nach der Gabe einer kumulativen Radiojod-Aktivität von mehr als 22 GBq (600 mCi) Radiojod (Schlumberger 2012). Radiojod-refraktäre Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom zeigen keine Jod-Avidität in den Läsionen oder eine Jod-Avidität, die nicht von weiterer Jodaufnahme profitiert (Pacini 2012a; Xing 2013).

Zum Anteil der Patienten mit Radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom wurde in der Literatur eine Primärstudie für Patienten mit Rezidiv und primär metastasierendem bzw. persistierendem Krankheitsverlauf identifiziert (Klutmann 2001). Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle 3-K zusammenfassend dargestellt. Für die weiteren Berechnungen wird demnach ein Anteil der Patienten mit Radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom von 31 % für das papilläre und 35 % für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom zugrunde gelegt.

Tabelle 3-K: Anteil der Patienten mit Radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom

Quelle	Klutmann et al. 2001
Studiendesign	Retrospektive Analyse von Patientendaten
Erhebungszeitraum	1961 bis 1998
Land	Deutschland
Patientenpopulation	Patienten mit DTC
Anzahl der Patienten in der Studie	732
Anteil der Patienten mit Radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom an der gesamten Patientenpopulation der Studie / des Registers	31 % der PTC-Patienten mit Rezidiv und primär metastasierendem bzw. persistierendem Krankheitsverlauf 35 % der FTC-Patienten mit Rezidiv und primär metastasierendem bzw. persistierendem Krankheitsverlauf
DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; FTC: follikuläres Schilddrüsenkarzinom; PTC: papilläres Schilddrüsenkarzinom Quelle: Klutmann 2001	

4. Inzidenz in der Zielpopulation

Auf Basis der zuvor identifizierten Anteile erfolgt die Berechnung der Inzidenz an Patienten mit progressivem, Radiojod-refraktärem DTC, siehe Tabelle 3-L. Die berechnete Inzidenz der Patienten mit progressivem, Radiojod-refraktärem DTC beträgt 162 bis 167 Patienten bzw. 141 bis 145 GKV-Patienten.

Tabelle 3-L: Berechnung der Inzidenz in der Zielpopulation von Lenvatinib

Beschreibung	Werte ^a	
	Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms	5.944 – 6.120
DTC nach Histologie	Papillär	Follikulär
<i>Anteil Patienten mit DTC</i>	76,6 %	11,5 %
Anzahl Patienten mit DTC	4.553 – 4.688	684 – 704
<i>Anteil Patienten mit Progression</i>	9,8 %	9,8 %
Anzahl Patienten mit Progression	446 – 459	67 – 69
<i>Anteil Radiojod-refraktäre Patienten</i>	31 %	35 %
Anzahl Radiojod-refraktäre Patienten	138 – 142	23 – 24
Anzahl Patienten mit progressivem, Radiojod-refraktärem DTC	162 – 167	
Berücksichtigung des GKV-Anteils	87,25 %	
Anzahl der GKV-Patienten mit progressivem, Radiojod-refraktärem DTC	141 – 145	
a: Berechnung auf Basis von ungerundeten Werten		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom		
Quellen: GEKID 2017a, 2017b; GKV 2018; Klutmann 2001; RKI 2017; TRM 2018		

5. Prävalenz in der Zielpopulation

Für die Schätzung der tatsächlichen Größe der Zielpopulation werden neben den inzidenten Fällen auch die prävalenten Fälle mit einbezogen. Die Berechnung der Prävalenz in der Zielpopulation erfolgt dabei gemäß der Vorgehensweise, die das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in seiner Bewertung zu Lenvatinib beim Schilddrüsenkarzinom im Jahr 2015 empfohlen hat (IQWiG 2015). Da es für Patienten mit progressivem, Radiojod-refraktärem DTC keine Angaben zur Prävalenz aus Registern gibt, wird die Prävalenz anhand folgender Formel gemäß Vandetanib Dossier berechnet (AstraZeneca GmbH 2013):

$$P_{n+1} = P_n + I - (P_n + I) \times \text{Sterberate}$$

(P_n = Prävalenz nach n Jahren; I = Jahresinzidenz; Sterberate: 16 %)

Die Berechnung zur Prävalenz basiert auf der in Tabelle 3-L hergeleiteten Inzidenz an Patienten in der Zielpopulation und einer 1-Jahres-Sterberate von ca. 16 % für Patienten mit Schilddrüsenkarzinom nach einer Krankheitsprogression. Diese 1-Jahres-Sterberate aus dem TRM wurde konsistent zu der IQWiG Bewertung zu Lenvatinib beim Schilddrüsenkarzinom im Jahr 2015 herangezogen und auf Basis neuer Daten angepasst (IQWiG 2015). Gemäß der Daten des TRM im Zeitraum 1998–2015 liegt das mediane Überleben von Patienten mit Schilddrüsenkarzinom nach der ersten Progression bei ca. vier Jahren (TRM 2018). Daraus ergibt sich eine 1-Jahres-Sterberate von ca. 16 %. Diese Sterberate stellt wahrscheinlich eine Unterschätzung dar, da die Angaben nur auf Patienten nach einer Progression beruhen, nicht

aber auf Patienten, die zusätzlich Radiojod-refraktär sind (IQWiG 2015). Somit führt der Ansatz zu einer Überschätzung der Zielpopulation.

Für die Berechnung werden eine konstante Überlebenswahrscheinlichkeit und Neuerkrankungsrate angenommen. Im ersten Jahr wird zudem die Prävalenz der Inzidenz gleichgesetzt. Das Vorgehen der Berechnung zur Prävalenz von Patienten mit progressivem, Radiojod-refraktärem DTC ist in Tabelle 3-M dargestellt.

Nimmt man einen Zeitraum von 80 Jahren an, so ergibt sich eine Anzahl von 850 bis 877 Patienten in der Zielpopulation. Der Anteil der Versicherten in der GKV beträgt 87,25 % (GKV 2018). Folglich beträgt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation **742 bis 765** Patienten.

Tabelle 3-M: Berechnung der Prävalenz in der Zielpopulation im Verlauf der Zeit

Jahr (n)	Untere Grenze Inzidenz	Untere Grenze Prävalenz	Rechnung	Absol. Wert (P)	Obere Grenze Inzidenz	Obere Grenze Prävalenz	Rechnung	Abs. Wert (P)
1	162	162	$P_1=162+162-(162+162)*0,16$	272	167	167	$P_1=167+167-(167+167)*0,16$	281
2	162	272	$P_2=162+272-(162+272)*0,16$	365	167	281	$P_2=167+281-(167+281)*0,16$	376
...
41	
42	162	850	...	850	167	876		876
...
80				850				877

Quelle: Eisai 2018b

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	Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	742 bis 765

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 GKV-Patienten mit progressivem, Radiojod-refraktärem DTC, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen bei der Behandlung mit Lenvatinib in Monotherapie besteht, beträgt 742 bis 765.

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.

Zur Beschreibung der Erkrankung (Abschnitt 3.2.1) und des therapeutischen Bedarfs (Abschnitt 3.2.2) erfolgte am 23.07.2018 eine orientierende Suche nach nationalen und internationalen Leitlinien, die Informationen zum DTC liefern. Die Aktualität der identifizierten Leitlinien wurde am 10.12.2018 überprüft und ggf. wurden veraltete Versionen gegen aktuelle Versionen ausgetauscht. Dabei wurden folgende Leitlinien identifiziert:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2017): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma. Journal of the National Comprehensive Cancer Network Version I 2017, https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
- Mitchell (2016): Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. Journal of Laryngology & Otology 2016; 130(S2): S150-S160, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4873931/pdf/S0022215116000578a.pdf>
- Haugen (2016): American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2016; 26(1): 1-133, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4739132/pdf/thy.2015.0020.pdf>
- Dietlein (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, 2015): Radiojodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom, 2015, https://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/docs/031-0021_S1_Radioiodtherapie_differenziertes_Schilddruesenkarziom_2015-10.pdf.
- Perros (2014): British Thyroid Association Guidelines for the Management of Thyroid Cancer. Third edition, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/cen.12515>.
- Pacini (2012): Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2012; 23 (7_1): vii110-vii119, https://academic.oup.com/annonc/article-pdf/23/suppl_7/vii110/6675040/mds230.pdf
- Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV, 2012): Operative Therapie maligner Schilddrüsenenerkrankungen Version vom 09. November 2012, https://www.dgav.de/fileadmin/media/texte_pdf/caek/Leitlinie_Maligne_Schilddruesenerkrankungen_Operative_Therapie_2012-11.pdf.
- Cobin (2001): AACE/AAES Medical/Surgical guidelines for clinical practice: Management of thyroid carcinoma. Endocrine practice 2001; 7(3): 202-20, <https://www.aace.com/files/thyroid-carcinoma.pdf>

Zur Identifikation von Literatur zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms sowie der Bestimmung der Zielpopulation (Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4) wurden in einer Handrecherche online relevante Webseiten wie die des RKI, des GEKID, der WHO, der Krebsregister der einzelnen Bundesländer, des G-BA und des IQWiG

nach Angaben zur Prävalenz und Inzidenz und zur Bestimmung der Zielpopulation des Schilddrüsenkarzinoms geprüft. Dadurch wurden folgende Quellen identifiziert und zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms herangezogen:

- Datenbank der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) (GEKID 2017b)
- Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) (RKI 2017; ZfKD 2017a)

Zudem wurde anhand einer Handrecherche Fachliteratur identifiziert, die verschiedene Aspekte zur Indikation des Schilddrüsenkarzinoms behandelt. Für den Fall, dass diese Angaben zur Anzahl der Patienten mit differenziertem bzw. progressivem und/ oder Radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom beinhaltet, wurden die Literaturverweise nachverfolgt, um die Primärerhebungen zu identifizieren. Dadurch wurden folgende Quellen zur Bestimmung der Zielpopulation identifiziert und im vorliegenden Dossier herangezogen:

- Hundahl et al. (2000)
- Hundahl et al. (1998)
- Lerch et al. (1997)
- Tumorregister München (2018)
- Hessisches Krebsregister (2014)
- Bremer Krebsregister (2014)
- Krebsregister Schleswig-Holstein (2017)
- Martins-Filho et al. (2010)
- Durante et al. (2006)
- Klutmann et al. (2001)

Weiterhin wurde eine orientierende Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane Library über die letzten zehn Jahre durchgeführt, um die Anteile der Patienten mit papillärem / follikulärem, progressivem und mit Radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom zu identifizieren. Dafür wurden die Treffer aus den Datenbanken in eine Exceltabelle übertragen und nach vordefinierten Ein- / Ausschlusskriterien 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. AstraZeneca GmbH 2013. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Vandetanib (Caprelsa®): Modul 3 A Medulläres Schilddrüsenkarzinom*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-242/2013-03-07_Modul3A_Vandetanib.pdf, abgerufen am: 03.10.2018.
2. Bayer Vital GmbH (Bayer) 2018. *Fachinformation Nexavar® 200 mg Filmtabletten: Stand Juni 2018*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009821>, abgerufen am: 13.12.2018.
3. Bonadonna G., Monfardini S., Lena M. D. et al. 1970. *Phase I and Preliminary Phase II Evaluation of Adriamycin (NSC 123127)*. *Cancer Research* 30 (10), S. 2572–2582.
4. Brierley J., Gospodarowicz M. K. und Wittekind C. 2017. *TNM classification of malignant tumours: Eighth Edition*. John Wiley & Sons, Inc, Chichester, Hoboken, S. XVIII, 253 Seiten.
5. Cobin R. H., Gharib H., Bergman D. A. et al. 2001. *AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology*. *Endocrine Practice* 7 (3), S. 202–220.
6. Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) 2012. *Operative Therapie maligner Schilddrüsenenerkrankungen: Version vom 09. November 2012*. AWMF-Register Nr. 088/002. Verfügbar unter: https://www.dgav.de/fileadmin/media/texte_pdf/caek/Leitlinie_Maligne_Schilddruesenerkrankungen_Operative_Therapie_2012-11.pdf, abgerufen am: 15.08.2018.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) 2015. *Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V Lenvatinib: Vorgangsnummer 2015-07-01-D-164*. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/lenvatinib/lenvatinib-dgho-stellungnahme-20151022.pdf>, abgerufen am: 15.08.2018.
8. Dietlein M., Eschner W., Grünwald F. et al. 2015. *Radioiodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 4): DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie)*. Stand: 10/2015 – AWMF-Registernummer: 031-002. Verfügbar unter: https://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/docs/031-0021_S1_Radioiodtherapie_differenziertes_Schilddruesenkarziom_2015-10.pdf, abgerufen am: 10.08.2018.

9. Eisai Europe Ltd (Eisai) 2018a. *Fachinformation Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln; Wirkstoff: Lenvatinib; Stand Oktober 2018*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022191>, abgerufen am: 22.01.2019.
10. Eisai GmbH (Eisai) 2018b. *Berechnung der Prävalenz in der Zielpopulation im Verlauf der Zeit* Prävalenz des progressiven, Radiojod-refraktären differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. Data on file.
11. Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J. et al. 2009. *New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)*. *European Journal of Cancer* 45 (2), S. 228–247.
12. European Commission (EC) 2015. *COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 28.5.2015 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Lenvima - Lenvatinib", an orphan medicinal product for human use*. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150528131930/dec_131930_en.pdf, abgerufen am: 05.10.2018.
13. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) 2017a. *Atlas der Krebsinzidenz und –mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Datenlieferung: Juli 2017*. Verfügbar unter: <http://www.gekid.de>, abgerufen am: 19.08.2018.
14. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) 2017b. *Tabellen zum GEKID-Atlas: Krebserkrankungen (Inzidenz), altersstandardisierte Rate (Europastandard) (je 100.000 Einwohner)*. Verfügbar unter: <http://www.gekid.de/>, abgerufen am: 19.08.2018.
15. GKV-Spitzenverband (GKV) 2018. *Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung. Zuletzt aktualisiert: Juni 2018*. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2018_q1/GKV_Kennzahlen_Booklet_Q1-2018_300dpi_2018-06-29.pdf, abgerufen am: 21.08.2018.
16. Gottlieb J. A., Hill C. S., Ibanez M. L. et al. 1972. *Chemotherapy of thyroid cancer. An evaluation of experience with 37 patients*. *Cancer* 30 (3), S. 848–853.
17. Haugen B. R., Alexander E. K., Bible K. C. et al. 2016. *2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer*. *Thyroid* 26 (1), S. 1–133.
18. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration (HMSI) 2014. *Krebs in Hessen: Inzidenz und Mortalität 2010*. Verfügbar unter: https://www.laekh.de/images/Die_Kammer/Hessisches_Krebsregister/Krebsbericht_2010.pdf, abgerufen am: 15.08.2018.
19. Hundahl S. A., Cady B., Cunningham M. P. et al. 2000. *Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996*. *Cancer* 89 (1), S. 202–217.

20. Hundahl S. A., Fleming I. D., Fremgen A. M. et al. 1998. *A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985-1995*. Cancer 83 (12), S. 2638–2648.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015. *Lenvatinib - Bewertung gemäß §35a Abs. 1 Satz 10 SGBV - Dossierbewertung*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-886/2015-08-27_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Lenvatinib.pdf, abgerufen am: 10.09.2018.
22. Klutmann S., Jenicke L., Geiss-Tönshoff M. et al. 2001. *Häufigkeit lod- und hTG-negativer Befunde beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. Eine retrospektive Analyse der von 1961 bis 1998 in einer Universitätsklinik behandelten Patienten*. Nuklearmedizin 40 (5), S. 143–147.
23. Kreissl M., Janssen M. und Nagarajah J. 2018. *Current treatment strategies in metastasized differentiated thyroid cancer*. Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine 59 (10), S. 1–34.
24. Lerch H., Schober O., Kuwert T. et al. 1997. *Survival of differentiated thyroid carcinoma studied in 500 patients*. Journal of Clinical Oncology 15 (5), S. 2067–2075.
25. Malle P., Kohlfürst S., Matschnig S. et al. 2012. *Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom: Grundlegende Aspekte der Diagnose, Therapie und Nachsorge aus nuklearmedizinischer Sicht*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 5 (1), S. 11–18.
26. Mann K. 2002. *Diagnostik und Therapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome*. Internist 43 (2), S. 174–185.
27. Martins-Filho R., Ward L. S., Amorim B. J. et al. 2010. *Cumulative doses of radioiodine in the treatment of differentiated thyroid carcinoma: knowing when to stop*. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia 54 (9), S. 807–812.
28. Mitchell A. L., Gandhi A., Scott-Coombes D. et al. 2016. *Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines*. The Journal of Laryngology and Otology 130 (Suppl. S2), S. S150–S160.
29. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma. Version 1.2017 - March 31, 2017*. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx, abgerufen am: 15.11.2018.
30. Pacini F. und Castagna M. G. 2012a. *Approach to and treatment of differentiated thyroid carcinoma*. Medical Clinics of North America 96 (2), S. 369–383.
31. Pacini F., Castagna M. G., Brillì L. et al. 2012b. *Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology 23 (Suppl 7), S. vii110-9.
32. Pacini F., Ito Y., Luster M. et al. 2012c. *Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: unmet needs and future directions*. Review of Endocrinology & Metabolism 7 (5), S. 541–554.

33. Paschke R., Lincke T., Müller S. P. et al. 2015. *The Treatment of Well-Differentiated Thyroid Carcinoma*. Deutsches Ärzteblatt International 112 (26), S. 452–458.
34. Perros P., Colley S., Boelaert K. et al. 2014. *Guidelines for the management of thyroid cancer: British Thyroid Association Guidelines for the Management of Thyroid Cancer*. Clinical endocrinology 81 (Supplement 1), S. 1–122.
35. Pfister D. G. und Fagin J. A. 2008. *Refractory thyroid cancer: a paradigm shift in treatment is not far off*. Journal of Clinical Oncology 26 (29), S. 4701–4704.
36. Pritzkeleit R., Holzmann M., Eisemann N. et al. 2017. *Krebs in Schleswig-Holstein: Band 11 Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2012 bis 2014*. Verfügbar unter: <http://www.krebsregister-sh.de/berichte/kish2017.pdf>, abgerufen am: 06.12.2018.
37. Registerstelle des Bremer Krebsregisters (BremerKrebsregister) 2014. *Krebserkrankungen im Land Bremen 2009 - 2011: 10. Jahresbericht des Bremer Krebs Registers*. Verfügbar unter: <http://www.krebsregister.bremen.de/fileadmin/bkr/downloads/berichte/Jahresberichte/jahresberichtbkr2014.pdf>, abgerufen am: 10.08.2018.
38. Reiners C., Stuschke M., Dralle H. et al. 2006. *Kapitel 83: Schilddrüsenkarzinom, S. 3421-3466: in: Schmoll, Hans-Joachim; Höffken, Klaus; Possinger, Kurt (Hrsg.), Kompendium Internistische Onkologie, 4. Aufl. Springer Medizin Verlag, Berlin*.
39. Riemann B., Krämer J. A. und Schober O. 2010. *Langfristige Prognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms*. Nuklearmediziner 33 (4), S. 249–256.
40. Robert Koch-Institut (RKI) 2016. *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 03.10.2018.
41. Robert Koch-Institut (RKI) 2017. *Krebs in Deutschland für 2013/2014: 11. Ausgabe*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=671023E83ECFA479E20B4F811FD85AE4.1_cid290?__blob=publicationFile, abgerufen am: 28.08.2018.
42. Sastre Marcos J., Llamazares Iglesias O., Vicente Delgado A. et al. 2011. *Differentiated thyroid carcinoma: survival and prognostic factors*. Endocrinol Nutr 58 (4), S. 157–162.
43. Schlumberger M. und Sherman S. I. 2012. *Approach to the patient with advanced differentiated thyroid cancer*. European Journal of Endocrinology 166 (1), S. 5–11.
44. Schubert-Fritschle G., Assmann G., Nathrat W. et al. 2013. *Kapitel: Maligne Tumoren der Schilddrüse, S. 1-72: in: Tumorzentrum München (Hrsg.), Endokrine Tumoren, 4. Aufl. Springer Medizin Verlag, Heidelberg*.
45. Sciuto R., Romano L., Rea S. et al. 2009. *Natural history and clinical outcome of differentiated thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 1503 patients treated at a single institution*. Annals of Oncology 20 (10), S. 1728–1735.

46. Shah J. P. 2015. *Thyroid carcinoma: epidemiology, histology, and diagnosis*. Clinical Advances in Hematology & Oncology 13 (4 Suppl 4), S. 3–6.
47. Sherman S. I. 2010. *Cytotoxic chemotherapy for differentiated thyroid carcinoma*. Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)) 22 (6), S. 464–468.
48. Shimaoka K., Schoenfeld D. A., DeWys W. D. et al. 1985. *A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma*. Cancer 56 (9), S. 2155–2160.
49. Siano M. 2017. *Das Schilddrüsenkarzinom: Molekulare Grundlagen und systemische Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren*. Schweizer Zeitschrift für Onkologie 2017 (1), S. 6–10.
50. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2016a. *Vorausberechneter Bevölkerungsstand, Variante 1*. Verfügbar unter: http://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Tabellen/VorausberechnungDeutschland.xls?__blob=publicationFile, abgerufen am: 20.8.2018.
51. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2016b. *Vorausberechneter Bevölkerungsstand, Variante 2*. Verfügbar unter: http://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Tabellen/VorausberechnungDeutschland.xls?__blob=publicationFile, abgerufen am: 20.8.2018.
52. TEVA GmbH 2016. *Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva®: Stand Mai 2016*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012535>, abgerufen am: 10.08.2018.
53. Tumorregister München (TRM) 2018. *Tumorregister München: ICD-10 C73: Schilddrüsenkarzinom Survival*. Verfügbar unter: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C73__G.pdf, abgerufen am: 03.09.2018.
54. Voigt W., Lorenz K. und Schmoll H. J. 2009. *Schilddrüsenkarzinom. Welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es?* Best Practice Onkologie 4 (1), S. 20–33.
55. Worden F. 2014. *Treatment strategies for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer*. Therapeutic Advances in Medical Oncology 6 (6), S. 267–279.
56. Xing M., Haugen B. R. und Schlumberger M. 2013. *Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer*. The Lancet 381 (9871), S. 1058–1069.
57. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2017a. *Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland*. Verfügbar unter: <http://www.krebsdaten.de>, abgerufen am: 20.08.2018.
58. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2017b. *Inzidenz, Rohe Rate in Deutschland pro 100.000 Einwohner*. Verfügbar unter: <http://www.krebsdaten.de>, abgerufen am: 20.08.2018.

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, so dass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-1 bis Tabelle 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®)	Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat	Kontinuierlich, einmal täglich oral	365	1 Tag
Sorafenib (Nexavar®) als zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Sorafenib (Nexavar®)	Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom, welches gegenüber radioaktivem Jod refraktär ist	Kontinuierlich, zweimal täglich oral	365	1 Tag
DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom ; RAI: Radiojodtherapie Quellen: Bayer 2018; Eisai 2018a				

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

Zu bewertendes Arzneimittel

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

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. 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 (Lenvima®) nach § 35a SGB V wird im Falle fehlender Angaben zur maximalen Therapiedauer trotz der patientenindividuell unterschiedlichen Therapiedauer als Behandlungsdauer rechnerisch ein

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Lenvatinib (Lenvima®)	Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat	Kontinuierlich, einmal täglich oral	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie:			
Sorafenib (Nexavar®)	Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom, welches gegenüber radioaktivem Jod refraktär ist	Kontinuierlich, zweimal täglich oral	365
DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; RAI: Radiojodtherapie Quellen: Bayer 2018; Eisai 2018a			

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) (Bayer 2018; Eisai 2018a). 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 zugrundeliegende 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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Lenvatinib (Lenvima®)	Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat	365	24 mg	8,76 g [365*24 mg] (DDD: 24 mg)

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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Sorafenib (Nexavar®)	Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom, welches gegenüber radioaktivem Jod refraktär ist	365	400 mg (zweimal täglich)	292 g [365*2*400 mg] (DDD: 800 mg)
DDD: definierte Tagesdosis; DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; RAI: Radiojodtherapie Quellen: Bayer 2018; Eisai 2018a				

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 2018a). 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).

Laut der Fachinformation von Lenvima® beträgt die empfohlene Dosis Lenvatinib zur Behandlung des DTC 24 mg einmal täglich. Die 24 mg pro Tag werden anhand von zwei Hartkapseln à 10 mg und einer Hartkapsel à 4 mg erreicht (Eisai 2018a). Für die Therapie mit Lenvatinib ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 8,76 g (365*24 mg).

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 Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis Sorafenib zur Behandlung 400 mg zweimal täglich (Bayer 2018). Dies entspricht der DDD-Angabe von 800 mg gemäß der amtlichen Fassung des ATC-Index für Deutschland des DIMDI (DIMDI 2018). Für die Therapie ergibt

sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 292 g (365*2*400 mg) 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 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)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Lenvatinib (Lenvima®)		
PZN 11010728	2.214,55 (10 mg Hartkapseln, 30 St.)	2.089,58 ^a
PZN 11010711	2.214,55 (4 mg Hartkapseln, 30 St.)	2.089,58 ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie:		
Sorafenib (Nexavar®)	4.874,32 (200 mg Filmtabletten, 112 St.)	4.597,45 ^a
PZN 06639677		
a: Preis- und Produktstand Lauer-Taxe: 15.11.2018 GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; St: Stück Quellen: Bayer 2018; Eisai 2018a; 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: 15.11.2018) (Lauer-Fischer 2018).

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®)	Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat	Keine	Keine	Keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Sorafenib (Nexavar®)	Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom, welches gegenüber radioaktivem Jod refraktär ist	Keine	Keine	Keine
DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RAI: Radiojodtherapie Quellen: Bayer 2018; Eisai 2018a				

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

Die Angaben zu notwendigen zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den aktuell gültigen Fachinformationen von Lenvatinib (Lenvima®) und Sorafenib (Nexavar®) entnommen (Bayer 2018; Eisai 2018a). 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®)	Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat	Keine	Keine	Keine

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Sorafenib (Nexavar®)	Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom, welches gegenüber radioaktivem Jod refraktär ist	Keine	Keine	Keine
DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RAI: Radiojodtherapie Quellen: Bayer 2018; Eisai 2018a				

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 soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Lenvatinib (Lenvima [®])	Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat	76.269,67	56.592.095,14 – 58.346.297,55
Zweckmäßige Vergleichstherapie:			
Sorafenib (Nexavar [®])	Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom, welches gegenüber radioaktivem Jod refraktär ist	59.931,04	44.468.835,13 – 45.847.249,15
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Max.: Maximum; Min.: Minimum; RAI: Radiojodtherapie</p> <p>Quellen: Bayer 2018; Eisai 2018a</p>			

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

Aufgrund der kontinuierlichen Gabe, von sowohl Lenvatinib als auch Sorafenib, werden 365 Behandlungstage pro Jahr für die Berechnung berücksichtigt (G-BA 2015b). Es erfolgt kein Aufrunden der Packungen pro Jahr.

Zu bewertendes Arzneimittel

Laut Fachinformation von Lenvatinib (Lenvima[®]) beträgt die empfohlene Dosis Lenvatinib 24 mg einmal täglich. Die 24 mg pro Tag werden anhand von zwei 10 mg Hartkapseln und einer 4 mg Hartkapsel erreicht (Eisai 2018a). Eine Packung Lenvatinib sowohl der Wirkstärke 10 mg als auch der Wirkstärke 4 mg enthält 30 Hartkapseln. Demnach errechnet sich ein Jahresverbrauch von 12,17 (1*365/30) Packungen der Wirkstärke 4 mg und 24,33 (2*365/30) Packungen der Wirkstärke 10 mg.

Wie in Tabelle 3-6 dargestellt, betragen die Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für Lenvatinib 2.089,58 € für eine Packung der Wirkstärke 4 mg und 2.089,58 € für eine Packung der Wirkstärke 10 mg. Multipliziert mit dem jährlichen Verbrauch an Packungen ergeben sich Kosten pro Jahr in Höhe von 25.423,22 € für die 4 mg Hartkapseln und 50.846,45 € für die 10 mg Hartkapseln. Die Kosten pro Patient pro Jahr betragen demzufolge 76.269,67 €

Für die GKV-Zielpopulation von 742 bis 765 Patienten (siehe Tabelle 3-1) ergeben sich für eine Therapie mit Lenvatinib Kosten in Höhe von 56.592.095,14 € bis 58.346.297,55 € 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 Filmtabletten. Demnach errechnet sich ein Jahresverbrauch von 13,04 (4*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 59.931,04 € pro Jahr und Patient.

Für die GKV-Zielpopulation von 742 bis 765 Patienten (siehe Tabelle 3-1) ergeben sich für die ZVT Sorafenib Kosten in Höhe von 44.468.835,13 € bis 45.847.249,15 € pro Jahr.

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.

Wie in Abschnitt 3.2.1 dargestellt, umfasst die Zielpopulation von Lenvima® (Lenvatinib) erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat (Eisai 2018a). In Abschnitt 3.2.3 wurden die epidemiologischen Daten zu Prävalenz und Inzidenz in der Zielpopulation für Lenvatinib dargestellt. Die auf dieser Grundlage unter 3.2.4 ermittelte GKV-Zielpopulation für das

Jahr 2018 umfasst 742 bis 765 Patienten, die für eine Behandlung mit Lenvatinib in Frage kommen.

Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, sind die Behandlungsmöglichkeiten eines progressiven, Radiojod-refraktären DTC sehr begrenzt. Neben der Resektion von Metastasen, der perkutanen Strahlentherapie sowie Best Supportive Care (BSC) wird die zielgerichtete Therapie mit TKI in Leitlinien empfohlen (Pacini 2012b; Pacini 2012a; Tuttle 2010).

Mit Lenvatinib hat seit Juli 2015 ein Wirkstoff Eingang in die Versorgung genommen, für den der Nachweis bedeutsamer Verbesserungen des therapielevanten Nutzens bei unmittelbar patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkten aufgrund der aufgezeigten Vorteile beim progressionsfreien Überleben im Zusammenhang mit dem konsistenten positiven Trend zur Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber der ZVT Sorafenib bei Patienten mit progressivem, Radiojod-refraktärem DTC erbracht ist (siehe Modul 4.4). Die Verwendung von Lenvatinib stellt somit eine wichtige und etablierte Therapieoption für Patienten mit dieser seltenen, sehr schweren Tumorerkrankung dar, für die ein dringender Therapiebedarf bei gleichzeitig sehr stark beschränkter Anzahl an Therapieoptionen besteht.

Nationale und internationale Leitlinien empfehlen Lenvatinib aufgrund seiner in der Phase-III-Studie (SELECT) gezeigten Wirksamkeit beim progressionsfreien Überleben sowie beim Gesamtüberleben als Erstlinientherapie bei der Behandlung von Patienten im AWG neben Sorafenib und präferieren teilweise Lenvatinib gegenüber Sorafenib. So schätzt die Fachgesellschaft DGHO Lenvatinib als deutlich wirksamer als Sorafenib ein und die NCCN Leitlinie spricht eine Empfehlung von Lenvatinib gegenüber Sorafenib im AWG aus (DGHO 2015; Haugen 2016; NCCN 2017).

Auf Basis der im Kalenderjahr 2018 von Januar bis Juli zu Lasten der GKV abgegebenen Packungen, also vor der Erteilung der Zulassung des weiteren zugelassenen AWG von Lenvima[®] als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben, am 20. August 2018, ergibt sich folgendes Bild zu möglichen Angaben zu Versorgungsanteilen (Eisai 2018b, 2018c):

Unter der Annahme einer mittleren Tagesdosis von ca. 17 mg, die sich aus den Daten zur Dosisintensität pro Patient aus dem klinischen Studienbericht zur SELECT Studie zum Datenschnitt 15. November 2013 ergibt (Eisai Inc. 2014), sowie der weiteren, Abschnitt 3.3.1 folgenden Annahme einer maximalen Therapiedauer von 365 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr und der linearen Hochrechnung der Gesamtmenge der zu Lasten der GKV abgegebenen Packungen von Lenvima[®] von Januar bis Juli 2018, ausgedrückt in Milligramm, auf das Kalenderjahr 2018 ergibt sich eine Größenordnung von 200 Patientenjahren für den betrachteten Zeitraum. Bei dieser Schätzung ist zu beachten, dass es keine bekannten Datenquellen zur Einschätzung des Anteils der in Abschnitt 3.2.4 auf Basis der Daten zur Prävalenz und Inzidenz in Abschnitt 3.2.3 abgeleiteten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation gibt, die einer systemischen Therapie zugeführt werden. Auch konkrete Angaben zur Adhärenz bezogen beispielsweise auf die Annahme einer maximalen Therapie-

dauer von 365 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr liegen für die Gruppe der mit Monotherapie behandelten erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/ follikulärem/ Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat, nicht vor.

Insofern lassen sich keine verlässlichen Versorgungsanteile errechnen. Insgesamt wird erwartet, dass die o.g. geschätzte Größenordnung von 200 Patientenjahren im Kalenderjahr 2019 um bis zu einem Fünftel höher ausfallen wird.

Kontraindikationen

Gemäß der aktuell gültigen Fachinformation von Lenvima® (Lenvatinib) mit Stand Oktober 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 2018a). Genauere Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sowie den Anforderungen aus der Fach- und der 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 SELECT Studie bei 43 von 261 Patienten (16,5 %) auf (Eisai Inc. 2014). Die in der SELECT Studie erhobenen Daten bezüglich der Rate der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse lassen sich in bisher publizierten Daten aus der Routineversorgung in verschiedenen europäischen Ländern mit einer Spanne von 10 % bis 23 % gut nachvollziehen. Auch die Rate der Dosisreduktionen wegen unerwünschter Ereignisse mit 68 % in der SELECT Studie findet sich in den Angaben der Versorgungsstudien von 54 % bis 100 % wieder (Tabelle 3-N) (Balmelli 2018; Berdelou 2017; Nervo 2018; Sorko 2017). In der mit Abstand größten der europäischen Versorgungsstudien wurden mit 16 % bzw. 59 % Raten an Therapieabbrüchen bzw. Dosisreduktionen beobachtet, die den in der SELECT Studie gemessenen Raten sehr ähnlich sind (Berdelou 2017). Des Weiteren zeigte eine Auswertung der Mayo Clinic in Rochester in den USA von 25 mit Lenvatinib behandelten Patienten eine Dosisreduktion bei 44 % der Patienten. Insgesamt 24 % der Patienten der US-Studie brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab (Jasim 2017).

Tabelle 3-N: Rate der Therapieabbrüche und Dosisreduktionen in der SELECT Studie gegenüber europäischen Versorgungsstudien

Quelle	SELECT Studie	Sorko 2017	Nervo 2018	Berdelou 2017	Balmelli 2018
Land	Multizentrisch	Österreich	Italien	Frankreich	Schweiz
Anzahl Patienten	261	10	12	75	13
Therapieabbrüche wegen UE	16,5 %	10,0 %	16,7 %	16,0 %	23,1 %
Dosisreduktion wegen UE	67,8 %	100 %	75,0 %	58,7 %	53,8 %
UE: Unerwünschte Ereignisse					
Quellen: Balmelli 2018; Berdelou 2017; Eisai Inc. 2014; Nervo 2018; Sorko 2017					

Patienten- und Arztpräferenzen

Lenvima® (Lenvatinib) wird entsprechend den Vorgaben der aktuell gültigen Fachinformation einmal täglich eingenommen, während der einzige andere zur Verfügung stehende TKI für die Behandlung des Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom Sorafenib zweimal täglich einzunehmen ist (Bayer 2018; Eisai 2018a). Eine einmalige Einnahme hat den Vorteil, dass die Compliance des Patienten verbessert wird. Ein systematischer Review zeigt einen inversen Zusammenhang der Häufigkeit der täglichen Einnahme mit der Einhaltung des Behandlungsregimes. Die Einhaltung des Behandlungsregimes ist demnach besser, je weniger Dosierungen pro Tag eingenommen werden müssen (Claxton 2001).

Darüber hinaus gibt es bei der Einnahme von Sorafenib folgende Einschränkung: Gemäß Fachinformation wird empfohlen, „Sorafenib unabhängig von einer Mahlzeit oder zusammen mit einer leicht oder mäßig fettreichen Mahlzeit einzunehmen. Falls der Patient beabsichtigt, eine fettreiche Mahlzeit zu sich zu nehmen, sind die Sorafenib-Tabletten mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach der Mahlzeit einzunehmen.“. Wird Sorafenib zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen, verringert sich die Absorption von Sorafenib um 30 % gegenüber der Einnahme im nüchternen Zustand (Bayer 2018). Diese verringerte Absorption bei der gleichzeitigen Einnahme von fettreichem Essen findet sich bei Lenvatinib nicht, wodurch sich für den Patienten durch die Lenvatinib-Einnahme im Gegensatz zur Sorafenib-Einnahme keine Einschränkung bezüglich der Mahlzeiten ergibt (Eisai 2018a).

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die Therapie des differenzierten Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinoms findet überwiegend ambulant u.a. auch in an Krankenhäuser angeschlossenen Spezialambulanzen statt. Publierte Daten liegen dazu allerdings nicht vor.

Zusammenfassend ist somit aufgrund der oben dargestellten einzigen, jedoch nicht quantifizierbaren Einschränkung betreffend den Vorgaben der gültigen Fachinformation, wonach der Einsatz bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff selbst bzw. sonstiger Bestandteile der Hartkapsel sowie bei Patientinnen während

der Stillzeit nicht indiziert ist, mit keiner Einschränkung des Versorgungsanteils zu rechnen – auch wenn sich, wie oben ausgeführt, keine verlässlichen Versorgungsanteile kalkulieren lassen.

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.

Für die unter Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben sich keine Änderungen. Die unter Abschnitt 3.2.4 ermittelte GKV-Zielpopulation für das Jahr 2018 entspricht maximal 765 Patienten.

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 Oktober 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 22.01.2019.

Abschnitt 3.3.3: Die Preisangaben wurden der großen Deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) mit Stand 15.11.2018 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: Die Angaben zu den Versorgungsanteilen wurden den aktuell gültigen Fachinformationen von Lenvatinib mit Stand Oktober 2018 und Sorafenib mit Stand Juni 2018, dem Studienbericht der SELECT Studie, Literaturangaben zu Versorgungsstudien und Auswertungen zu deutschen Marktdaten entnommen.

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. Balmelli C., Railic N., Siano M. et al. 2018. *Lenvatinib in Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer - A Retrospective Analysis of the Swiss Lenvatinib Named Patient Program*. Journal of Cancer 9 (2), S. 250–255.
2. Bayer Vital GmbH (Bayer) 2018. *Fachinformation Nexavar[®] 200 mg Filmtabletten: Stand Juni 2018*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009821>, abgerufen am: 13.12.2018.
3. Berdelou A., Borget I., Godbert Y. et al. 2017. *Lenvatinib for the Treatment of Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer in Real-Life Practice*. Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association 28 (1), S. 72-78.
4. Claxton A. J., Cramer J. und Pierce C. 2001. *A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance*. Clinical Therapeutics 23 (8), S. 1296–1310.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) 2015. *Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V Lenvatinib: Vorgangsnummer 2015-07-01-D-164*. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/lenvatinib/lenvatinib-dgho-stellungnahme-20151022.pdf>, abgerufen am: 15.08.2018.

6. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2018. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen*. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2018.pdf>, abgerufen am: 11.10.2018.
7. Eisai Europe Ltd (Eisai) 2018a. *Fachinformation Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln; Wirkstoff: Lenvatinib; Stand Oktober 2018*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022191>, abgerufen am: 22.01.2019.
8. Eisai GmbH (Eisai) 2018b. *Auszug Report Lenvima 10mg, 1-7*. Data on file.
9. Eisai GmbH (Eisai) 2018c. *Auszug Report Lenvima 4mg, 1-7*. Data on file.
10. Eisai Inc. 2014. *Clinical Study Report. E7080-G000-303. The 'SELECT' Trial. Study of (E7080) Lenvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer*. Data on file.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015a. *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/39-261-2413/2015-12-17_AM-RL-XII_Lenvatinib_2015-07-01-D-164_BAnz.pdf, abgerufen am: 10.08.2018.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015b. *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: 03.09.2018.
13. Haugen B. R., Alexander E. K., Bible K. C. et al. 2016. *2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer*. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association* 26 (1), S. 1–133.
14. Jasim S., Iniguez-Ariza N. M., Hilger C. R. et al. 2017. *Optimizing lenvatinib therapy in patients with metastatic radioactive iodine-resistant differentiated thyroid cancers*. *Endocrine Practice* 23 (10), S. 1254–1261.
15. Lauer-Fischer 2018. *LENVIMA / NEXAVAR: Preis- und Produktstand: 15.11.2018*. Verfügbar unter: <https://www.cgm.com/lauer-fischer/index.de.jsp>, abgerufen am: 15.11.2018.
16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma. Version 1.2017 - March 31, 2017*. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx, abgerufen am: 15.11.2018.

17. Nervo A., Gallo M., Samà M. T. et al. 2018. *Lenvatinib in Advanced Radioiodine-refractory Thyroid Cancer: A Snapshot of Real-life Clinical Practice*. *Anticancer research* 38 (3), S. 1643–1649.
18. Pacini F., Castagna M. G., Brilli L. et al. 2012a. *Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncology* 23 (Suppl 7), S. vii110-9.
19. Pacini F., Ito Y., Luster M. et al. 2012b. *Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: unmet needs and future directions*. *Review of Endocrinology & Metabolism* 7 (5), S. 541–554.
20. Sorko S., Lind P., Kohlfürst S. et al. 2017. *Erfahrungen mit Lenvima® im klinischen Alltag an der Nuklearmedizin Klagenfurt*. *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel* 10 (4), S. 111–115.
21. Tuttle R. M., Ball D. W., Byrd D. et al. 2010. *Thyroid carcinoma*. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 8 (11), S. 1228–1274.

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 Oktober 2018 übernommen.

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 24 mg (zwei 10 mg Kapseln und eine 4 mg Kapsel) einmal täglich. 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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). 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 von Nebenwirkungen kann eine Therapieunterbrechung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Lenvatinib-Therapie erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Leichte bis mittelschwere Nebenwirkungen (z. B. Grad 1 oder 2) erfordern im Allgemeinen keine Unterbrechung der Behandlung mit Lenvatinib, es sei denn, sie sind für den Patienten trotz des optimalen Behandlungsmanagements nicht tolerierbar. Schwere (z. B. Grad 3) oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen erfordern eine Unterbrechung der Behandlung mit Lenvatinib bis zur Besserung der Nebenwirkung auf Grad 0-1 oder den Ausgangswert.

Bei Auftreten von Toxizitäten, die mit Lenvatinib in Zusammenhang stehen (siehe Tabelle 3-O), soll die Behandlung nach Rückbildung / Besserung der unerwünschten Wirkung auf Grad 0-1 oder den Ausgangswert mit einer reduzierten Dosis von Lenvatinib gemäß den Empfehlungen in Tabelle 3-P fortgesetzt werden.

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

Tabelle 3-O: 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

Unerwünschte Wirkung	Schweregrad	Maßnahme	Dosisreduktion und Wiederaufnahme der Lenvatinib-Behandlung
Nephrotisches Syndrom	–	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der 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
	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>			

Tabelle 3-P: Dosisanpassungen der empfohlenen Tagesdosis von Lenvatinib bei DTC-Patienten^a

Dosierungsstufe	Tagesdosis	Anzahl der Kapseln
Empfohlene Tagesdosis	24 mg oral, einmal täglich	Zwei 10 mg Kapseln und eine 4 mg Kapsel
Erste Dosisreduktion	20 mg oral, einmal täglich	Zwei 10 mg Kapseln
Zweite Dosisreduktion	14 mg oral, einmal täglich	Eine 10 mg Kapsel und eine 4 mg Kapsel
Dritte Dosisreduktion	10 mg oral, einmal täglich ^a	Eine 10 mg Kapsel

a: Weitere Dosisreduktionen sind im Einzelfall zu erwägen, da nur wenige Daten für Dosen unter 10 mg vorliegen.

Spezielle Patientengruppen*Ältere Patienten*

Es scheint, dass Patienten ≥ 75 Jahre sowie Patienten asiatischer Abstammung, mit Begleiterkrankungen (wie z. B. Hypertonie und Leber- und / oder Nierenfunktionsstörungen) oder einem Körpergewicht unter 60 kg Lenvatinib schlechter vertragen (siehe Abschnitt 4.8 „Andere spezielle Patientengruppen“ der Fachinformation). Patienten sollten die Behandlung mit der empfohlenen Dosis von 24 mg beginnen, ausgenommen davon sind Patienten mit schweren Leber- und / oder Nierenfunktionsstörungen. Die Dosis sollte auf 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 der Fachinformation). Siehe auch Abschnitt 4.8 „Andere spezielle Patientengruppen“ der Fachinformation.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A) oder mittelschwerer (Child-Pugh B) Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) beträgt die empfohlene Anfangsdosis 14 mg einmal täglich. Möglicherweise sind je nach individueller Verträglichkeit weitere Dosisanpassungen erforderlich (siehe auch Abschnitt 4.8 „Andere spezielle Patientengruppen“ der Fachinformation).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung beträgt die empfohlene Anfangsdosis 14 mg einmal täglich. Möglicherweise sind je nach individueller Verträglichkeit weitere Dosisanpassungen erforderlich. Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz wurden nicht untersucht, sodass die Anwendung von Lenvatinib bei diesen

Patienten nicht empfohlen wird (siehe auch Abschnitt 4.8 „Andere spezielle Patientengruppen“ der Fachinformation).

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 Oktober 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-Q durchgeführt werden.

Tabelle 3-Q: Empfohlene Hypertonie-Behandlung

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

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 Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von nephrotischem Syndrom berichtet. Bei Auftreten eines nephrotischen Syndroms soll Lenvatinib abgesetzt werden.

Hepatotoxizität

Bei DTC-Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde am häufigsten über einen Anstieg von Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST) und Bilirubin im Blut als Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Leber berichtet. Bei DTC-Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von Leberversagen und akuter Hepatitis berichtet (< 1 %; siehe Abschnitt 4.8 „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ der Fachinformation). Die Fälle von Leberversagen wurden im Allgemeinen bei Patienten mit fortschreitender Lebermetastasierung berichtet.

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 verlaufende 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. Ösophago-trachealfisteln, kam es zu einigen Blutungsfällen. Fälle von tödlich verlaufenen intrakraniellen Blutungen wurden bei einigen Patienten mit oder ohne Hirnmetastasen gemeldet. Es liegen auch Berichte über Blutungen in anderen Körperregionen außer dem Gehirn vor (z. B. in der Trachea, innerhalb des Abdomens oder in der Lunge). Bei einem Patienten mit HCC kam es zu einem tödlichen Fall einer Blutung des Lebertumors.

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

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

Auftreten einer gastrointestinalen Perforation oder Fistel

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

Fisteln, die nicht den Gastrointestinaltrakt betreffen

Die Patienten können während der Behandlung mit Lenvatinib einem erhöhten Risiko für die Bildung von Fisteln ausgesetzt sein. In klinischen Studien und im Rahmen der Anwendungsbeobachtung nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle von Fistelbildung oder Fistelvergrößerung in anderen Körperregionen außer dem Magen oder Darm beobachtet (z. B. Trachealfisteln, Ösophago-trachealfisteln, Ösophagusfisteln, Hautfisteln, Fisteln im weiblichen Genitaltrakt). Außerdem wurde über Pneumothorax mit und ohne eindeutigen Nachweis einer Bronchopleuralfistel berichtet. Einige berichtete Fälle von Fisteln und Pneumothorax traten im Zusammenhang mit einer Tumorrogression oder -nekrose auf. Frühere Operationen oder Radiotherapien können Risikofaktoren sein, die zu diesem Geschehen beitragen.

Lungenmetastasen können ebenfalls das Risiko eines Pneumothorax erhöhen. 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 Elektrokardiogramm (EKG)-Veränderungen und das Fortbestehen der Hypokalzämie angepasst werden.

Störung der Suppression von Thyreoidea-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 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

Eine klinische Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen (DDI-Studie) mit Krebspatienten hat ergeben, dass die Plasmakonzentrationen von Midazolam (ein empfindliches CYP3A- und Pgp-Substrat) durch den Einfluss von Lenvatinib nicht verändert wurden. Es wird daher keine signifikante Arzneimittelwechselwirkung zwischen Lenvatinib und anderen CYP3A4/Pgp-Substraten erwartet.

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 der palmar-plantaren Erythrodysesthesie. 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: Oktober 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 IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

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 europäischen 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 ein für das zu bewertenden 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 in Tabelle 3-R wurde der aktuellen Version des Risk-Management-Plan Version 11.0 im neuen EU-Format für Lenvima[®] (Lenvatinib) der European Medicines Agency (EMA) (Stand 12.09.2018) entnommen (EMA 2018b).

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

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Identifizierte Risiken		
Hypertonie	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation, Abschnitte 4.2 und 4.4, in denen Empfehlungen zur Blutdruckkontrolle und Behandlung der Hypertonie aufgeführt sind. <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.8 Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4, in denen Empfehlungen zur Blutdruckkontrolle und Behandlung der Hypertonie aufgeführt sind. Gebrauchsinformation Abschnitt 4 	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studien 201, 211, 303, 205, 218, 307.
Proteinurie	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.8 Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4, in denen Empfehlungen zur Kontrolle des Urins auf Proteine und Behandlung der Proteinurie aufgeführt sind. Gebrauchsinformation Abschnitt 4 	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studien 201, 211, 303, 205, 218, 307.
Nierenversagen und Nierenfunktionsstörung	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.8 Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4, in denen Empfehlungen zum Management der Risikofaktoren und zur Behandlung von Nierenversagen und Nierenfunktionsstörung aufgeführt sind. Gebrauchsinformation Abschnitt 4 	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studien 201, 211, 303, 205, 218, 307.
Hypokaliämie	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8 Gebrauchsinformation Abschnitt 4 	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studien 201, 211, 303, 205, 218, 307.
Herzinsuffizienz	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.8 Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4, in denen Empfehlungen zur Überwachung und zur Behandlung einer Herzinsuffizienz aufgeführt sind. Gebrauchsinformation Abschnitt 4 	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studien 201, 211, 303, 205, 218, 307.
Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8 Gebrauchsinformation Abschnitt 4 	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studien 201, 211, 303, 205, 218, 307.

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Hepatotoxizität	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.8 • Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4, in denen Empfehlungen zur Kontrolle der Leberfunktion und zur Behandlung einer Hepatotoxizität aufgeführt sind. • Gebrauchsinformation Abschnitt 4 	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studien 201, 211, 303, 205, 218, 307, 508.
Blutungen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8 • Gebrauchsinformation Abschnitt 4 	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studien 201, 211, 303, 205, 218, 307.
Arteriell-thromboembolisches Ereignis (ATE)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.8 • Fachinformation Abschnitt 4.4, in dem die Empfehlung zum Absetzen der Behandlung bei Auftreten einer arteriellen Thromboembolie aufgeführt ist. • Gebrauchsinformation Abschnitt 4 	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studien 201, 211, 303, 205, 218, 307.
Verlängerung der QTc-Zeit	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.8 • Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4, in denen Empfehlungen zur Kontrolle der Elektrolyte und zur Behandlung der QT-Zeit-Verlängerung aufgeführt sind. • Gebrauchsinformation Abschnitt 4 	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studien 201, 211, 303, 205, 218, 307.
Hypokalzämie	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.8 • Fachinformation Abschnitt 4.4, in dem eine Empfehlung zur Kontrolle der Kalziumspiegel im Blut aufgeführt ist. • Gebrauchsinformation Abschnitt 4 	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studien 201, 211, 303, 205, 218, 307.
Hypothyreose	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.8 • Fachinformation Abschnitt 4.4, in dem Empfehlungen zur Kontrolle der Schilddrüsenfunktion aufgeführt sind • Gebrauchsinformation Abschnitt 4 	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studien 201, 211, 303, 205, 218, 307.
Gastrointestinale Perforation und Fistelbildung	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8 • Fachinformation Abschnitt 4.2, in dem Empfehlungen zu Dosisanpassungen / zum Absetzen aufgeführt sind • Gebrauchsinformation Abschnitt 4 	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studien 201, 211, 303, 205, 218, 307.

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Fisteln, die nicht den Gastrointestinaltrakt betreffen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.8 • Fachinformation Abschnitt 4.4, in dem die Empfehlungen aufgeführt sind, dass bei Patienten mit Fisteln keine Behandlung mit Lenvatinib begonnen werden sollte und wann die Behandlung mit Lenvatinib dauerhaft abgesetzt werden soll. • Gebrauchsinformation Abschnitt 4 	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studien 201, 211, 303, 205, 218, 307.
Potentielle Risiken		
Venöses thromboembolisches Ereignis (VTE)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.8 • Gebrauchsinformation Abschnitt 4 	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studien 201, 211, 303, 205, 218, 307.
Abnormaler Schwangerschaftsausgang, Ausscheidung in die Muttermilch	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.6 • Gebrauchsinformation Abschnitt 2 	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine
Fertilität von Männern und Frauen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.6 	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine
Knochen- und Zahnanomalien bei Kindern und Jugendlichen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 5.3 	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studie 207
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. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung beschränkt auf qualifizierte Ärzte mit Erfahrung in der Tumorbehandlung.	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studien 201, 211, 303, 205, 218, 307.
Erkrankungen, die einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) ähneln	Nicht zutreffend.	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studien 201, 211, 303, 205, 218, 307.
Überdosierung (Everolimus als Begleitmedikation)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.2 • Gebrauchsinformation Abschnitt 2 	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Fehlende Informationen		
Anwendung bei schweren Leberfunktionsstörungen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.2 • Gebrauchsinformation Abschnitt 2 	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studie E7080-A001-010
Anwendung bei schweren Nierenfunktionsstörungen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.2 • Gebrauchsinformation Abschnitt 2 	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studie E7080-A001-010
Anwendung bei Patienten anderer ethnischer Abstammung als Europäer oder Asiaten	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 • Gebrauchsinformation Abschnitt 2 	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine
Langzeitanwendung	Nicht zutreffend.	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: ISS
ATE: Arterielles thromboembolisches Ereignis; EU: Europäische Union; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; ISS: Integrated Summary of Safety; PRES: Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom; VTE: Venöses thromboembolisches Ereignis Quelle: EMA 2018b		

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.

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 Product Information Anhänge I-III (EMA 2018a)
- Lenvima: EU Risk Management Plan for Lenvima/Kispalyx (Lenvatinib) V11.0 (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 Oktober 2018*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022191>, abgerufen am: 22.01.2019.
2. European Medicines Agency (EMA) 2018a. *Assessment Report for Lenvima / lenvatinib (EPAR): Product Information Anhänge I-III*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lenvima-epar-product-information_de.pdf, abgerufen am: 07.12.2018.
3. European Medicines Agency (EMA) 2018b. *EU Risk Management Plan for Lenvima/Kispalyx (Lenvatinib). VII.0*. Data on file.