

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Lenvatinib (Kispplx<sup>®</sup>)*

Eisai GmbH

### **Modul 3 A**

*In Kombination mit Everolimus zur Behandlung  
von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem  
Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer  
vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen  
Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung*

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

Stand: 16.12.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	38
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	39
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	41
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....	49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	53
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	55
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	57
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	60
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....	64
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	66
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	67
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	68
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	68
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	81
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	82
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	82
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	85
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	86
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	86
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	87
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 .....	91

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des RCC nach UICC / AJCC .....	18
Tabelle 3-2: Inzidenz (Fallzahlen und standardisierte Erkrankungsrate) des Nierenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2016 .....	25
Tabelle 3-3: Spanne der Inzidenz (Fallzahlen und standardisierte Erkrankungsrate) des Nierenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2016 .....	26
Tabelle 3-4: Inzidenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2016 nach Altersgruppen .....	27
Tabelle 3-5: Spanne der Inzidenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2016 für die Altersgruppe 15 – 85+ Jahre .....	27
Tabelle 3-6: Spanne der 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2016 .....	28
Tabelle 3-7: 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2016 nach Altersgruppen .....	28
Tabelle 3-8: Prognose der Inzidenz des Nierenkarzinoms über die rohe Erkrankungsrate und die Bevölkerungsvorausberechnung .....	30
Tabelle 3-9: Prognose der 1-Jahres-Prävalenz über die 1-Jahres-Prävalenz im Jahr 2016 und die Bevölkerungsvorausberechnung .....	31
Tabelle 3-10: Prognose der 5-Jahres-Prävalenz über die 5-Jahres-Prävalenz im Jahr 2016 und die Bevölkerungsvorausberechnung .....	32
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	33
Tabelle 3-12: Anzahl Patienten mit Nierenkarzinom in Deutschland im Jahr 2020 .....	34
Tabelle 3-13: Anzahl Patienten mit RCC in Deutschland im Jahr 2020 .....	34
Tabelle 3-14: Patienten beider Geschlechter mit fortgeschrittenem RCC (UICC Stadium IV) in Deutschland im Jahr 2020 .....	36
Tabelle 3-15: Patienten mit RCC in Stadium IV in Zweitlinienbehandlung in Deutschland im Jahr 2020 .....	36
Tabelle 3-16: Patienten mit RCC in Stadium IV mit gegen VEGF gerichteter Vortherapie ...	37
Tabelle 3-17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	38
Tabelle 3-18: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	38
Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	39
Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	50
Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	52
Tabelle 3-22: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	53

Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	56
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	58
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	59
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	60
Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	61
Tabelle 3-28: Nebenwirkungen, die eine Anpassung der Lenvatinib-Dosis erfordern.....	70
Tabelle 3-29: Dosisanpassungen der empfohlenen Lenvatinib-Tagesdosis <sup>a</sup> .....	72
Tabelle 3-30: Empfohlene Hypertonie-Behandlung .....	74
Tabelle 3-31: Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem EU Risk-Management-Plan.....	83
Tabelle 3-32: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	87

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

AAP	Apothekenabgabepreis
ACS	American Cancer Society
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AJR	American Journal of Roentgenology
Akt	Kinase mit Pleckstrin-Homologie-Domäne
AM-Nutzen V	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ASC	American Cancer Society
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
ATE	Arteriell-thromboembolisches Ereignis
ATL	Advanced Treatment Line
BAnz	BundesAnzeiger
BD	Blutdruckwert
bzw.	beziehungsweise
c-KIT	Tyrosinkinase KIT
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP3A	Cytochrom P450 3A
d. h.	Das heißt
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DTC	Differentiated Thyroid Carcinoma (Differenziertes Schilddrüsenkarzinom)
e.V.	eingetragener Verein
EAP	Early Access Program
EAU	European Association of Urology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency

EPAR	European Public Assessment Report
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
ERK	Extracellular-signal Regulated Kinase
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EURD-List	List of European Reference Dates
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Hb	Hämoglobin
IARC	International Agency For Research On Cancer
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICI	Immune checkpoint inhibitors
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium
inkl.	Inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	Integrated Summary of Safety
ISUP	International Society of Urological Pathology
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KVB	Kassenärztliche Vereinigung Bayerns
LDH	Laktatdehydrogenase
LPO	Leitlinienprogramm Onkologie
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MEK	MAPK / ERK Kinase, Mitogen-Activated Protein Kinase / Extracellular-signal Regulated Kinase
mg	Milligramm

mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mRCC	Metastatic Renal Cell Carcinoma
MRT	Magnetresonanztomographie
MSKCC	Memorial Sloane-Kettering Cancer Center
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin (früher: Mammalian Target of Rapamycin)
N	(Lymph) Nodes
N.A.	Not available
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
OG	Obergrenze
PD-1	Programmed Death 1
PDGFR	Platelet-Derived Growth Factor Receptor
PI3K	Phosphatidyl Inositol-3-Kinase
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PS	Performance Status
PZN	Pharmazentralnummer
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RAS	Rat sarcoma
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RKI	Robert Koch-Institut
RPLS	Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom
SGB	Sozialgesetzbuch
sog.	Sogenannte
St	Stück
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	Tumor, (Lymph) Nodes, (Distant) Metastasis
TRM	Tumorregister München
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
T	Tumor
TZM	Tumorzentrum München
u. a.	unter anderem
UG	Untergrenze

UICC	Union internationale contre le cancer
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
VTE	Venöses thromboembolisches Ereignis
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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.*

Für das zugelassene Anwendungsgebiet von Lenvatinib (Kispalyx) „in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung“ (Eisai GmbH

2020b), wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) „Cabozantinib oder Nivolumab“ als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) bestimmt ((G-BA 2020a, Hervorhebung im Original).

### **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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V wurde in Anspruch genommen und fand am 24.06.2020 mit der Vorgangsnummer 2020-B-091 als Videokonferenz mit der Geschäftsstelle des G-BA statt. Mit Schreiben vom 01.07.2020 übermittelte der G-BA Eisai die vorläufige Fassung der Niederschrift zum Beratungsgespräch, Änderungswünsche und Kommentare wurden von Eisai mit Schreiben vom 15.07.2020 zurückgesandt (G-BA2020b). Die Darstellungen der Position von Eisai wurden an einigen Stellen ergänzt und die finale Fassung der Niederschrift mit Schreiben des G-BA vom 17.08.2020 an Eisai geschickt (G-BA 2020a).

Der G-BA bestimmte folgende ZVT für das Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung“: „Nivolumab oder Cabozantinib“ (G-BA 2020a).

Der G-BA hält in der Niederschrift zum Beratungsgespräch fest, dass sich seit der Nutzenbewertung von Lenvatinib in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet (Beschluss vom 16.03.2017) der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse verändert hat und sich neue Wirkstoffe in der praktischen Anwendung bewährt haben, weshalb die ZVT angepasst wurde (G-BA 2020a). Bei der ersten Nutzenbewertung von Lenvatinib durch den G-BA wurde zunächst Everolimus als ZVT bestimmt. In den Nutzenbewertungen von Nivolumab (Beschluss vom 20.10.2016) sowie Cabozantinib (Beschluss vom 05.04.2018) wurde die Überlegenheit dieser beiden Wirkstoffe gegenüber Everolimus bestätigt und im Ergebnis die Monotherapie mit Everolimus als nicht gleichermaßen zweckmäßig angesehen (G-BA 2020a).

Der im Beschluss vom 16.03.2017 bestätigte Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber der mittlerweile nicht mehr zur Standardbehandlung zählenden vormaligen ZVT Everolimus besteht durch die Anpassung der ZVT aus Sicht von Eisai fort (G-BA 2017).

Im vorliegenden Dossier wird der Nachweis des Zusatznutzens anhand eines adjustierten indirekten Vergleichs über einen gemeinsamen Brückenkomparator gegenüber Cabozantinib geführt und die vom G-BA bestimmte ZVT „Nivolumab oder Cabozantinib“ damit vollständig umgesetzt.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Der Erstellung des Abschnitts 3.1.2 wurden die im Beratungsantrag verwendeten Quellen und Informationen sowie die Niederschrift zum Beratungsgespräch (Vorgang 2020-B-091) und der G-BA Beschluss zugrunde gelegt (Eisai GmbH 2020a; G-BA 2017, 2020a).

Das vorliegende Anwendungsgebiet wurde der Fachinformation zu Lenvatinib (Kispplx®) entnommen (Eisai GmbH 2020b).

### **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 GmbH 2020a. *Anlage I zum 5. Kapitel - Anforderungsformular für eine Beratung, Lenvatinib*. Data on file.
2. Eisai GmbH 2020b. *Fachinformation Kispplx® 4 mg/10 mg Hartkapseln: Stand November 2020*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 09.12.2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. *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 (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom). Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2878/2017-03-16\\_AM-RL-XII\\_Lenvatinib\\_D-257\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2878/2017-03-16_AM-RL-XII_Lenvatinib_D-257_BAnz.pdf), abgerufen am: 11.11.2020.*

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020a. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-091 des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach anti-VEGF Therapie.* Data on file.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020b. *Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-091, Lenvatinib zur Behandlung fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach anti-VEGF Therapie.* Data on file.

### **3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

#### **3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

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

#### **Definition und Krankheitsbeschreibung**

Das RCC entsteht im Epithel unterschiedlicher Abschnitte der Nierentubuli oder der Sammelrohre und ist mit über 90 % die häufigste Form aller malignen Nierentumore (ACS 2020; Eble 2004; NCCN 2020; RKI 2019). Üblicherweise als Einzel tumor in einer Niere lokalisiert, manifestiert sich das RCC mitunter auch multifokal und / oder bilateral (ACS 2020; Lopez-Beltran 2009). Die internationalen Leitlinien beziffern die Häufigkeit des RCC auf 2 bis 4 % aller Krebserkrankungen bei Erwachsenen (EAU 2020; Escudier 2019; NCCN 2020; Ng 2008). Trotz des Anstiegs der jährlichen Erkrankungsrate in den vergangenen Jahrzehnten in Europa und weltweit um etwa 2 %, zählt das RCC zu den seltenen Erkrankungen und ist mit der ORPHA Kennnummer 217071 als Orphan Disease im Verzeichnis der seltenen Krankheiten der Orphanet-Berichtsreihe gelistet (EAU 2020; Orphanet 2020).

Die drei häufigsten malignen Subtypen sind (ACS 2020; Escudier 2019; Lopez-Beltran 2009):

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

Alle weiteren RCC-Entitäten treten mit einer Häufigkeit von jeweils  $\leq 1\%$  auf (ACS 2020; Lopez-Beltran 2009).

Das klarzellige RCC entsteht im proximalen Tubulus und tritt in der Regel als Einzeltumor auf. Beide Nieren sind etwa gleich häufig betroffen. Durch einen hohen Anteil an Glykogen und Fetten im Zytoplasma erhalten die Zellen ihr klares Aussehen mit der typischen gelblichen Färbung der Schnittfläche. Der Tumor ist reichlich vaskularisiert und zeigt vielfältige Wachstumsmuster mit soliden, alveolären, azinären und, insbesondere im fortgeschrittenen Stadium, sarkomatoiden Merkmalen. Gewöhnlich finden sich Zysten, Einblutungen und Nekrosen, teilweise mit Verkalkungen. Die häufigsten zytogenetischen Veränderungen betreffen verschiedene Loci des Chromosoms 3p (Choyke 2003; EAU 2020; Grignon 2004; Ng 2008).

### ***Ursachen und Verlauf***

Das RCC ist eine multifaktorielle Erkrankung mit heterogener Pathophysiologie (Belldegrun 2007; Pavlovich 2004). Die meisten Formen ( $> 90\%$ ) entstehen ohne erkennbare Ursache (Cairns 2011; Escudier 2019; Pavlovich 2004). Zahlreiche Faktoren wurden im Hinblick auf einen möglichen kausalen Zusammenhang mit der Entwicklung eines RCC untersucht. Als gesicherte Risikofaktoren gelten (Cairns 2011; Chow 2000; Cohen 2005; Escudier 2019; LLP Onkologie 2020; Pischon 2006; RKI 2019; Weikert 2008):

- Rauchen
- Übergewicht
- Hypertonie und
- terminale Niereninsuffizienz

Bei bis zu 4 % der Patienten liegt eine hereditäre Ursache des RCC vor (Cairns 2011; Choyke 2003; Escudier 2019; Pavlovich 2004; RKI 2019). Eine positive Familienanamnese (Nierenkarzinom bei Verwandten ersten oder zweiten Grades) ist mit einem 2,2 bis 4,3-fachen Risiko für die Entwicklung eines RCC verbunden (Clague 2009; Gago-Dominguez 2001).

Das RCC besitzt die höchste Mortalitätsrate aller malignen urogenitalen Tumoren, d. h. mehr als 30 % aller Patienten versterben an der Erkrankung (Cairns 2011). Die Prognose beim RCC wird in den meisten Fällen vom Erkrankungsstadium bei Diagnose korrekt abgeschätzt mit einer guten Prognose bei lokaler Erkrankung (Stadium I und II) und einer generell schlechten Prognose bei Manifestation von Fernmetastasen (Stadium IV) (DGHO 2020; LLP Onkologie 2020). Das relative 1-Jahres-Überleben bei Patienten mit metastasierter Erkrankung des Stadiums IV beträgt etwa 46 % (TRM 2020b). Das relative 5-Jahres-Überleben wird auf 14 % bis 17 % beziffert (LLP Onkologie 2020; TRM 2020b).

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

1. einem langen erkrankungsfreien Intervall zwischen Nephrektomie und Metastasierung
2. einem guten Leistungsstatus (performance status, PS)

3. einer Begrenzung der Metastasen auf die Lunge bzw. Vorliegen einer solitären Metastase
4. einer erfolgreichen Entfernung des Primärtumors
5. Alter < 60 Jahre

### ***Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten***

Das RCC gilt als Erkrankung älterer Menschen, die in den meisten Fällen im Alter zwischen 60 und 70 Jahren auftritt (DGHO 2020; EAU 2020; LLP Onkologie 2020). Das Robert Koch-Institut (RKI) gibt das mittlere Erkrankungsalter für Männer mit 68 und für Frauen mit 72 Jahren an (RKI 2019). Hereditär bedingte RCC entwickeln sich hingegen typischerweise bereits im Alter von < 50 Jahren (Cairns 2011; Cohen 2005; Decker 2007). Gesamtüberleben und relatives Überleben, das als Schätzung für das tumorspezifische Überleben (cancer specific survival; nur die tumorbedingten Sterbefälle werden als Zielereignis berücksichtigt) herangezogen werden kann, nehmen über die Altersgruppen < 50 Jahre bis > 80 Jahre kontinuierlich ab (TRM 2020b).

Männer erkranken etwa 1,5 bis 2-mal so häufig wie Frauen (Busch 2015; Cairns 2011; EAU 2020; RKI 2019; TRM 2020a). Keine geschlechtsspezifischen Unterschiede werden dagegen für die Überlebensrate berichtet (RKI 2019; TRM 2020b). Auch im Hinblick auf die Entwicklung eines genetisch bedingten RCC sind beide Geschlechter in etwa gleich häufig betroffen (Choyke 2003).

### **Diagnostik**

Im Frühstadium der Erkrankung ist das RCC in der Regel mit unspezifischen Symptomen wie Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß, Müdigkeit oder Anämie assoziiert (Cohen 2005; Corgna 2007; Eble 2004). Etwa 15 % der Patienten werden im Union internationale contre le cancer (UICC)-Stadium III und etwa 14 % im UICC-Stadium IV diagnostiziert (Stadieneinteilung siehe Tabelle 3-1) (Günther 2014). Weitere 15 % der Patienten mit RCC entwickeln Metastasen im Krankheitsverlauf (Wolff 2016). Die häufigsten Lokalisationen sind Lunge (60 bis 70 %) und regionäre Lymphknoten (60 bis 65 %) sowie darüber hinaus Knochen (39 bis 40 %), Leber (19 bis 40 %) und Gehirn (5 bis 7 %). Symptome des metastasierten RCC sind lokalisationsspezifisch: Dyspnoe oder Husten bei Lungenmetastasen, Knochenschmerzen bei Metastasen im Skelettsystem oder neurologische Ausfälle bei Hirnmetastasen (ACS 2020; DGHO 2020; LLP Onkologie 2020).

Die Diagnose des RCC basiert in  $\geq 50$  % der Fälle auf einem Zufallsbefund, z. B. beim Einsatz bildgebender Verfahren im Bereich des Bauchraums aufgrund anderer medizinischer Indikationen (Cohen 2005; EAU 2020; Escudier 2019). Zum klinischen Erscheinungsbild zählt insbesondere die sog. klassische Trias bestehend aus tastbarer Raumforderung, Hämaturie und Flankenschmerz (Cohen 2005; EAU 2020; Eble 2004; Escudier 2019). Allerdings treten diese Leitsymptome nur bei 5 bis 10 % der betroffenen Patienten auf (Cairns 2011; EAU 2020; Ng 2008) und sind eher charakteristisch für ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium mit aggressiver Histologie (ACS 2020; Lee 2002).

Die Grundlage einer rationalen Diagnostik bei Verdacht auf ein RCC stellen neben allgemeiner Anamnese, körperlicher / klinischer Untersuchung sowie Bestimmung relevanter Laborparameter (z. B. Blutbild, Nieren- und Leberparameter inkl. Urinanalyse) bildgebende Verfahren von Abdomen und Nieren dar. Zu letzteren zählen insbesondere (Cohen 2005; EAU 2020; Escudier 2019; LLP Onkologie 2020):

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

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

Bei Verdacht auf Malignität stellt die Kontrastmittel-CT des Abdomens das Mittel der Wahl dar (EAU 2020; Escudier 2019; Mueller-Lisse 2010). Sie gilt als Standardverfahren zur Beurteilung des RCC-Stadiums und ermöglicht die Darstellung von Tumorausdehnung und vorhandenen Lymphknoten- und / oder Fernmetastasen (EAU 2020; Escudier 2019; LLP Onkologie 2020; Piechota 1997). Zur exakten Stadienbeurteilung wird insbesondere bei Patienten mit unklarer Symptomatik und einer Tumorgöße von  $> 3$  cm, aufgrund der wahrscheinlichen Ausbildung von pulmonalen Metastasen, zusätzlich eine Thorax-CT empfohlen (EAU 2020; Escudier 2019; LLP Onkologie 2020).

Die MRT ist zum einen indiziert bei zweifelhaften CT-Befunden, zum anderen gestattet sie eine exaktere Beurteilung der Tumorausdehnung im fortgeschrittenen Stadium mit Verdacht auf Infiltration des perirenal Gewebes oder venöser Gefäße (LLP Onkologie 2020; Piechota 1997).

Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, für die kein histopathologischer Befund des Primärtumors vorliegt, wird in Ergänzung der nicht-invasiven Diagnostik die Untersuchung einer Gewebeprobe (Biopsie) zur histopathologischen Sicherung der Tumormalignität und des Subtyps empfohlen (EAU 2020; Escudier 2019; LLP Onkologie 2020).

### **Prognosefaktoren**

Der Verlauf des RCC gilt im Gegensatz zu vielen anderen Tumorentitäten, nicht zuletzt aufgrund der inhomogenen Krankheitsentwicklung, als schwierig zu prognostizieren (Escudier 2019; LLP Onkologie 2020). Beeinflusst wird die Prognose in entscheidender Weise von histologischen und anatomischen Faktoren. Die histologischen Faktoren schließen u. a. die RCC-Subtypen und das Grading ein, während die anatomischen Faktoren in der Stadieneinteilung (Staging) abgebildet sind. Zu den Prognosefaktoren zählen darüber hinaus klinische und molekulare Parameter.

Es wurden verschiedene Modelle entwickelt, die durch Kombination einzelner Kriterien eine Risikostratifizierung ermöglichen und damit eine höhere prognostische Aussagekraft für

Gesamtüberleben und tumorspezifisches Überleben besitzen (EAU 2020; Escudier 2019; LLP Onkologie 2020).

### ***Histologische Klassifikation und Grading***

Die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) legte 2004 eine histologische Klassifikation der Nierenzelltumoren mit rund einem Dutzend verschiedener Subtypen vor (Eble 2004). Diese Klassifikation wurde 2013 von der Internationalen Gesellschaft für Urologische Pathologie (International Society of Urological Pathology, ISUP) als Vancouver Classification modifiziert, nachdem weitere Tumorentitäten beschrieben worden waren (Srigley 2013). Internationale und deutsche Leitlinien empfehlen die Berücksichtigung der ISUP-Klassifikation zur histologischen Subtypenbestimmung (EAU 2020; Escudier 2019; LLP Onkologie 2020).

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

Das Grading bezeichnet den Differenzierungsgrad eines Tumors bzw. den Grad seiner Malignität. Es gilt als unabhängiges Prognosekriterium für den Verlauf des RCC (Keegan 2012; Patard 2005; Sun 2009). Internationale und deutsche Leitlinien empfehlen die Bestimmung des Tumorgrades nach dem ISUP-System (Delahunt 2013; Escudier 2019; LLP Onkologie 2020). Dieses viergradige System nimmt eine Einteilung des klarzelligen und papillären RCC anhand der Größe der Nukleoli (Grad 1 bis 3) oder der Zellkerncharakteristika (Grad 4) vor. Es wird eine eindeutige Korrelation zwischen dem Malignitätsgrad und der Prognose für diese beiden häufigsten RCC-Subtypen gesehen (Escudier 2019; LLP Onkologie 2020).

### ***Stadieneinteilung (Staging)***

Dem Tumorstadium wird die stärkste prognostische Aussagekraft für das Gesamtüberleben und tumorspezifische Überleben zugesprochen (ACS 2020; EAU 2020; Keegan 2012; Patard 2005). Zur Beurteilung der Tumorstadien empfehlen die internationalen Leitlinien die sog. Tumor-Nodes-Metastasis (TNM)-Klassifikation der UICC und des American Joint Committee on Cancer (AJCC) (Brierley 2017; DGHO 2020; EAU 2020; Escudier 2019; LLP Onkologie 2020). Der prognostische Wert der TNM-Klassifikation nach UICC / AJCC für das tumorspezifische Überleben wurde in unabhängigen retrospektiven Studien bestätigt (Kim 2011; Novara 2010). Kenngrößen der TNM-Klassifikation sind neben Tumorgröße und -ausdehnung, Lymphknotenbefall und Fernmetastasen (Tabelle 3-1) (Brierley 2017; DGHO 2020; EAU 2020; Escudier 2019).

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des RCC nach UICC / AJCC

<b>T - Primärtumor</b>			
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden		
T0	Kein Primärtumor nachweisbar		
T1	Tumor ≤ 7,0 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere		
T1a	Tumor ≤ 4,0 cm		
T1b	Tumor > 4,0 cm, aber ≤ 7,0 cm		
T2	Tumor > 7,0 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere		
T2a	Tumor > 7,0 cm, aber ≤ 10,0 cm		
T2b	Tumor > 10,0 cm, begrenzt auf die Niere		
T3	Tumorausbreitung in größere Venen oder in perirenales Gewebe, jedoch nicht in die ipsilaterale Nebenniere und nicht über die Gerota-Faszie hinaus		
T3a	Tumorausdehnung in die Nierenvene oder ihre segmentalen Äste (mit muskulärer Wand) oder Infiltration des perirenales und / oder peripelvines Fettgewebes, nicht über die Gerota-Faszie hinaus		
T3b	Tumorausdehnung in die Vena cava unterhalb des Zwerchfells		
T3c	Tumorausdehnung in die Vena cava oberhalb des Zwerchfells oder Befall der Venenwand		
T4	Infiltration über die Gerota-Faszie hinaus (einschließlich zusammenhängender Ausdehnung in die ipsilaterale Nebenniere)		
<b>N - Regionäre Lymphknoten</b>			
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden		
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen		
N1	Regionäre Lymphknotenmetastase(n)		
<b>M - Fernmetastasen</b>			
M0	Keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen		
<b>Stadieneinteilung</b>			
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
Stadium IV	T4	Jedes N	M0
	Jedes T	Jedes N	M1
AJCC: American Joint Committee on Cancer; cm: Centimeter; M: (Distant) Metastasis; N: (Lymph) Nodes; RCC: Renal Cell Carcinoma; T: Tumor; TNM: Tumor, (Lymph) Nodes, (Distant) Metastasis; UICC: Union internationale contre le cancer (Brierley 2017; DGHO 2020; EAU 2020; Escudier 2019), modifiziert			

### ***Klinische und molekulare Prognosefaktoren***

Als klinische Prognosefaktoren des RCC werden PS, Metastasierung, lokalisierte Symptome, Kachexie, Anämie, hämatologische Parameter (Hämoglobin (Hb)-Wert, Thrombozyten- und Neutrophilenzahl) oder die Laktatdehydrogenase (LDH)-Konzentration angeführt (EAU 2020; LLP Onkologie 2020). Einige dieser klinischen Größen wurden in verschiedene Prognosemodelle (wie beispielsweise in den nachfolgend dargestellten Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)-Score) integriert.

Ebenfalls im Fokus der Forschung seit etwa zwei Dekaden steht die Entwicklung molekularer Marker (EAU 2020; Escudier 2019; LLP Onkologie 2020; Sun 2011). Da es jedoch mit keinem dieser Biomarker bisher gelang, die prädiktive Aussagegenauigkeit der bestehenden Prognosemodelle entscheidend zu verbessern, und zudem eine unabhängige oder prospektive Validierung noch aussteht, wird ihr Einsatz in der klinischen Praxis derzeit nicht empfohlen (EAU 2020; Escudier 2019; LLP Onkologie 2020).

### ***Prognosemodelle und Risikogruppen***

Die Kombination unabhängiger Prognosefaktoren wird übereinstimmend mit einer besseren Tumorcharakterisierung und größerer Aussagegenauigkeit für das Überleben assoziiert als Stadienbeurteilung und Differenzierungsgrad allein (EAU 2020; LLP Onkologie 2020; Sun 2011). Dies führte zur Entwicklung zahlreicher multivariabler Prognosemodelle, die eine Risikostratifizierung zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Krankheits- und Therapieverlauf beim RCC ermöglichen sollen (EAU 2020; LLP Onkologie 2020). Allerdings besitzt keines der zur Verfügung stehenden Modelle eine exakte prädiktive Aussagekraft (Escudier 2019; Sun 2011).

Zu den Modellen, die das fortgeschrittene RCC abbilden, zählen gemäß den internationalen Leitlinien vor allem der sog. MSKCC- oder Motzer-Score als das am meisten verbreitete Prognosemodell sowie das daraus abgeleitete Modell des International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC), auch Heng-Modell genannt (EAU 2020; Escudier 2019; Heng 2009; LLP Onkologie 2020; Motzer 1999). Der MSKCC-Score beinhaltet ursprünglich fünf Prognosefaktoren:

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

Nach erneuter Überarbeitung durch die Autoren im Jahr 2004 wurde der MSKCC-Score auf drei Faktoren gekürzt:

- Karnofsky-Index (Karnofsky PS) < 80 %
- Hb unterhalb des Normwertes
- Erhöhtes korrigiertes Serumkalzium (> 10 mg/dl)

Zur Validierung des MSKCC-Score wurden Patienten aus klinischen Studien herangezogen, die bereits eine systemische Vortherapie zur Behandlung des metastasierten RCC erhalten hatten (Motzer 2004). In Abhängigkeit von der Anzahl der vorhandenen negativen Faktoren erfolgt die Zuordnung zu einer von drei Risikogruppen mit guter (0 Faktoren), intermediärer (1 Faktor) oder schlechter Prognose ( $\geq 2$  Faktoren).

## Behandlung

Die Behandlungsstrategie orientiert sich im Wesentlichen an Erkrankungsstadium, Alter und Gesundheitszustand des Patienten und berücksichtigt operative und medikamentöse Therapien. Für ältere Patienten mit hoher Komorbidität und / oder begrenzter Lebenserwartung kommen bei kleinen, nicht metastasierten Tumoren außerdem die aktive Überwachung sowie die Ablationstherapie infrage (DGHO 2020; EAU 2020; LLP Onkologie 2020). Die häufigste Behandlungsoption stellt die Tumoresektion dar, bei der zwischen partieller und radikaler Nephrektomie unterschieden wird (EAU 2020; Escudier 2019; LLP Onkologie 2020).

### *Fortgeschrittenes RCC*

Bei Patienten mit fortgeschrittenem RCC kann eine zytoreduktive Nephrektomie in Erwägung gezogen werden. Bei dieser Entscheidung spielen individuelle Patientenfaktoren wie Gesundheitszustand, Tumorsymptomatik, paraneoplastische Syndrome, Grad der Metastasierung, Begleiterkrankungen und vorbestehende Einschränkung der Nierenfunktion eine Rolle (DGHO 2020; LLP Onkologie 2020). Sie sollte insbesondere bei Patienten mit geringer Metastasenlast, gutem Allgemeinzustand sowie günstigem bzw. intermediären Risiko erwogen werden (Escudier 2019). Da Patienten mit ungünstigem Risiko ( $\geq 4$  Faktoren) nicht von einer lokalen Therapie profitieren, wird eine zytoreduktive Nephrektomie in dieser Patientengruppe nicht empfohlen (EAU 2020). Auch bei Patienten mit intermediärem Risiko, asymptomatischem Primärtumor und dem Erfordernis einer Systemtherapie besteht eine schwache Empfehlung, keine sofortige zytoreduktive Nephrektomie durchzuführen (EAU 2020). In Bezug auf die Lokaltherapie von Metastasen wird empfohlen, diese bei metachroner Metastasierung und Auftreten einer Einzelläsion vorzunehmen. Auch bei mehreren metachron auftretenden Metastasen in einem Organsystem sollte die Durchführbarkeit einer lokalen Behandlung geprüft werden. Demgegenüber ist der Stellenwert der lokalen Therapie bei synchroner oder metachroner Metastasierung in mehreren Organsystemen unklar (DGHO 2020; LLP Onkologie 2020). Bei der Lokaltherapie von Metastasen ist eine multidisziplinäre Diskussion erforderlich (Escudier 2019).

Die medikamentöse Behandlung des fortgeschrittenen RCC beschränkte sich etwa bis zum Jahr 2005 auf die Immuntherapie mit den Zytokinen Interleukin-2 und Interferon- $\alpha$  (Albiges 2015; Bellmunt 2007; Cohen 2005). Danach gelang mit dem besseren Verständnis der molekularen Prozessabläufe bei Tumorentstehung, Progression und Metastasierung die Entwicklung neuer zielgerichtet wirksamer Substanzen (Bellmunt 2009; Busch 2015; Retz 2010). Diese zielgerichteten Substanzen blockieren Schlüsselfaktoren der Signalwege, die Angiogenese und Zellproliferation steuern und damit eine Progression des fortgeschrittenen RCC bewirken. Zu diesen Schlüsselfaktoren zählen u. a. der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor-Rezeptor (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR), der Plättchen-Wachstumsfaktor-Rezeptor (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR) und die Tyrosinkinase KIT (c-KIT), die zur Gruppe der Rezeptor-Tyrosinkinasen gehören (Bellmunt 2007; Busch 2015; Cohen 2005; EAU 2020; Neumann 2015; Retz 2010). Zwei Signalwege, die im Zusammenhang mit dem Zellwachstum beim RCC eine wichtige Rolle spielen, sind der RAS/RAF/MEK/ERK-(RAS: rat sarcoma, RAF: rapidly accelerated fibrosarcoma, MEK: mitogen-activated protein kinase / extracellular signal-regulated kinase

(MAPK / ERK); ERK: extracellular signal regulated kinase) und der PI3K/Akt/mTOR-Signalweg (PI3K: phosphatidyl inositol 3-kinase, Akt: Kinase mit Pleckstrin-Homologie-Domäne, mTOR: mechanistic target of rapamycin) (Bellmunt 2007; Busch 2015; Retz 2010).

Zur systemischen Behandlung des fortgeschrittenen RCC sind gegenwärtig vierzehn zielgerichtet wirksame Substanzen mit unterschiedlichen molekularen Angriffspunkten international zugelassen (DGHO 2020; EAU 2020; Escudier 2019; LLP Onkologie 2020; NCCN 2020):

- VEGF-Inhibitoren
  - Axitinib
  - Bevacizumab (in Kombination mit Interferon- $\alpha$ )
  - Cabozantinib
  - Lenvatinib
  - Pazopanib
  - Sorafenib
  - Sunitinib
  - Tivozanib
- mTOR-Inhibitoren
  - Everolimus
  - Temsirolimus
- Checkpoint-Inhibitoren
  - Avelumab (in Kombination mit Axitinib)
  - Ipilimumab (in Kombination mit Nivolumab)
  - Nivolumab
  - Pembrolizumab (in Kombination mit Axitinib)

Da die für das RCC zugelassenen Zytokine Interleukin-2 und Interferon- $\alpha$  im Vergleich zu den zielgerichtet wirksamen Substanzen sowohl ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil als auch geringere Überlebensraten aufweisen, spielen sie als alleinige Zytokintherapie in den Leitlinien und gemäß der aktuellen Literatur in der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem RCC keine Rolle mehr (Albiges 2015; Bedke 2015; Busch 2015; DGHO 2020; EAU 2020; Escudier 2019; Ivanyi 2015; LLP Onkologie 2020).

Die neuen, zielgerichteten Wirkstoffe bieten evidenzbasierte Therapieoptionen nicht nur für die Erstlinie, sondern auch für die Zweit- (DGHO 2020; EAU 2020; Escudier 2019; LLP Onkologie 2020) und Drittlinie (EAU 2020; Escudier 2019). Bei der Auswahl der Wirkstoffe wird nach Risikoprofil und Therapielinie unterschieden.

Das Anwendungsgebiet von Lenvatinib (Kispplx<sup>®</sup>) umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung und somit eine Zielpopulation in der zweiten Therapielinie (Eisai GmbH 2020b).

In der Zweitlinie richten sich die Therapieempfehlungen vor allem nach der Art der Vorbehandlung und nach dem Allgemeinzustand des Patienten. Die meisten Patienten werden derzeit mit einem TKI therapiert (DGHO 2020). Nach VEGF-Versagen in der Erstlinienbehandlung werden in der deutschen S3-Leitlinie als mögliche Folgetherapien Nivolumab, Cabozantinib oder Lenvatinib plus Everolimus genannt (LLP Onkologie 2020). In Übereinstimmung mit der S3-Leitlinie nennen auch die neueren europäischen und deutschen Leitlinienversionen neben Nivolumab und Cabozantinib ebenfalls Lenvatinib plus Everolimus als Therapieoption für die Zweitlinie (DGHO 2020; EAU 2020; Escudier 2019).

### ***Kombinationstherapie***

Trotz der bedeutenden Fortschritte in der systemischen Therapie des fortgeschrittenen RCC mit zielgerichtet wirksamen Substanzen in der letzten Dekade wurde bei Ansprechraten, progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben unter Monotherapie ein Plateau erreicht (Albiges 2015; Rassy 2020). In den Fokus der Behandlungsstrategie rückten daher ein sequenzieller Einsatz sowie die Kombination der zur Verfügung stehenden zielgerichteten Wirkstoffe (Albiges 2015; Escudier 2012; Rassy 2020).

Eine sequenzielle Therapie ist indiziert bei rascher Krankheitsprogression unter einer systemischen Behandlung und / oder bei Auftreten inakzeptabler Toxizität (Escudier 2012). Obwohl eine Sequenztherapie mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens assoziiert werden kann, bleibt die optimale Sequenz für die zielgerichtet wirksamen Substanzen noch zu klären (Albiges 2015; Busch 2015; Escudier 2012; Hutson 2014; Ivanyi 2015; LLP Onkologie 2020; Retz 2010).

Eine Kombination zielgerichteter Substanzen kann sinnvoll sein, wenn entweder durch unterschiedliche Wirkmechanismen eine Resistenzentwicklung vermieden oder mit synergistischen Effekten eine verbesserte Wirksamkeit gegenüber der Monotherapie erreicht werden kann (Escudier 2019; Rassy 2020). Dies ist bei der Kombination von Lenvatinib mit Everolimus gegeben.

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Lenvatinib (Kisplicx<sup>®</sup>), ein multipler TKI, ist gemäß Fachinformation indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RCC nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung (Eisai GmbH 2020b). Die Zielpopulation wurde in einer multizentrischen, randomisierten, dreiarmligen Open-Label-Phase 2 Studie (E7080-G000-205, nachfolgend bezeichnet als Studie 205) zur Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit von Lenvatinib allein oder in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Everolimus allein abgebildet (Eisai GmbH 2015; Motzer 2015a).

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.*

Die meisten Patienten mit fortgeschrittenem RCC entwickeln unter zielgerichteter Therapie eine Krankheitsprogression, die häufig infolge einer Resistenz gegen VEGF / VEGFR-Inhibitoren auftritt (Grépin 2010; Kudelin 2013; Neumann 2015; Sonpavde 2014; Stjepanovic 2014). Es besteht somit insbesondere nach Versagen der Erstlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem RCC ein therapeutischer Bedarf an verschiedenen Behandlungsoptionen in der Folgetherapie, die zusätzlich die Resistenzmechanismen der Tumoren umgehen und dadurch sowohl die Überlebenszeit als auch das progressionsfreie Überleben verlängern.

In den letzten Jahren wurde die Zweitlinientherapie durch die Zulassung der drei zielgerichteten Wirkstoffe Lenvatinib (TKI), Cabozantinib (TKI) und Nivolumab (Checkpoint-Inhibitor) erweitert. Nivolumab und Cabozantinib werden in der Zweitlinie als Monotherapie verabreicht, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus.

Während bei den Leitlinienempfehlungen in der Erstlinientherapie unterschieden wird, ob die Patienten ein gutes, intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil im Hinblick auf das Gesamtüberleben haben, richtet sich die Zweitlinientherapie vor allem nach der in der Vortherapie eingesetzten Substanz (DGHO 2020; EAU 2020; Escudier 2019; LLP Onkologie 2020).

Nivolumab, Cabozantinib und Lenvatinib in Kombination mit Everolimus werden in den internationalen Leitlinien übereinstimmend als Behandlungsoptionen in der Zweitlinie nach Versagen einer gegen VEGF gerichteten Therapie empfohlen (DGHO 2020; EAU 2020; Escudier 2019; LLP Onkologie 2020). Die Leitlinien bestätigen allen drei Behandlungsoptionen einen Überlebensvorteil gegenüber Everolimus als Monotherapie (DGHO 2020; EAU 2020; Escudier 2019; LLP Onkologie 2020).

Lenvatinib plus Everolimus ist eine klinisch etablierte Kombinationstherapie, die sich in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen RCC in den letzten Jahren bereits bewährt und Eingang in internationale Leitlinienempfehlungen gefunden hat. Als multipler TKI hemmt Lenvatinib zusätzlich zu VEGFR auch die Rezeptoren der Fibroblasten-Wachstumsfaktoren (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 1 bis 4 und wirkt auf diese Weise einer Resistenz gegen VEGF / VEGFR-Inhibitoren entgegen (Sonpavde 2014; St. Bernard 2005; Stjepanovic 2014). Die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Resistenzen wird zusätzlich durch die Kombination von Lenvatinib mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus minimiert.

Ein therapeutischer Nutzen von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus ist in der Praxis gegeben, da die Wirkstoffkombination auch dann noch gegeben werden kann, wenn weder Nivolumab noch Cabozantinib verfügbar sind oder eine Unverträglichkeit gegenüber den beiden Substanzen vorliegt. Darüber hinaus gilt zu beachten, dass sowohl Cabozantinib als auch

Nivolumab mittlerweile in der Erstlinie zugelassen sind und bei Nicht-Ansprechen dementsprechend jeweils als Folgetherapie wegfallen.

Durch Lenvatinib in Kombination mit Everolimus steht Patienten nach Versagen einer gegen VEGF gerichteten Erstlinientherapie eine Behandlungsoption mit einzigartigem Wirkmechanismus zur Verfügung, wodurch das verfügbare Therapiespektrum nachhaltig erweitert wird. Der Nachweis der erheblichen Relevanz der Kombination für die betroffenen Patienten ist mit einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Lebenszeitverlängerung sowie einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Progresses bei einer hohen Gesamtansprechrate und einem insgesamt vorhersehbaren und beherrschbaren Sicherheitsprofil bereits erbracht worden (Motzer 2015b; Motzer 2015a).

### 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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Zur Schätzung der Inzidenz und Prävalenz des RCC wurden eine orientierende Literaturrecherche sowie eine Handrecherche durchgeführt. Es konnten keine RCC-spezifischen epidemiologischen Daten identifiziert werden, jedoch Daten zur Schätzung aller Nierenkarzinome (ICD-10 C64: Bösartige Neubildung der Niere). RCC stellen mit 96 % den größten Anteil an allen Nierenkarzinomen dar (siehe Abschnitt 3.2.1) (RKI 2019). Folgende Datenquellen wurden identifiziert:

- Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI
- Datenbank der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID)
- Gemeinsamer Bericht des RKI und der GEKID: „Krebs in Deutschland“ (RKI 2019)

Das ZfKD sammelt Daten aus den Landeskrebsregistern (ZfKD 2019). Nach Überprüfung auf Vollständigkeit und Plausibilität der Daten werden unter anderem Erkrankungs-, Sterbe- und Überlebensraten sowie Prävalenzen berechnet. Die Daten können über Datenbankabfragen extrahiert werden.

Die GEKID stellt im sogenannten „GEKID-Atlas“ auf Grundlage der in den Krebsregistern der Bundesländer registrierten Neuerkrankungen Daten zur Inzidenz, 5-Jahres-Überlebensrate und Mortalität dar (GEKID 2020). Auf Grundlage der länderspezifischen Daten wird zudem eine Hochrechnung für Deutschland vorgenommen. Im Vergleich zu früheren Versionen des „GEKID-Atlas“ ist die aktuelle Hochrechnung jedoch vom ZfKD durchgeführt worden (GEKID 2020) und damit deckungsgleich mit den Zahlen des ZfKD, weshalb in diesem Dossier nur die Zahlen des ZfKD verwendet werden, da diese die Primärquelle darstellen.

ZfKD und GEKID veröffentlichen gemeinsam alle zwei Jahre den Bericht „Krebs in Deutschland“ zu Häufigkeiten und Entwicklungen von Krebserkrankungen in Deutschland (RKI 2019; ZfKD 2019).

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

Zur Schätzung der Inzidenz wurden Daten von zwei der drei oben genannten Quellen (ZfKD sowie „Krebs in Deutschland“) für das Jahr 2016 (aktuellste Jahreszahl in beiden Quellen) herangezogen (RKI 2019; ZfKD 2020a, 2020b) (Tabelle 3-2). Die Unsicherheit der Schätzung ist über eine Spanne aus den zwei Datensätzen angegeben. Der niedrigste Wert pro Geschlecht wird als Untergrenze und der höchste Wert pro Geschlecht als Obergrenze definiert (Tabelle 3-3). Im Jahr 2016 lag die Anzahl der Neuerkrankungen für Männer zwischen 9.275 und 9.280 und für Frauen zwischen 5.360 und 5.364 (Tabelle 3-3). Insgesamt wurde im Jahr 2016 bei 14.635 bis 14.644 Personen ein Nierenkarzinom diagnostiziert (Tabelle 3-3). Die altersstandardisierte Erkrankungsrate lag im Jahr 2016 für Männern bei 15,7 pro 100.000 und für Frauen bei 7,5 pro 100.000 (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-2: Inzidenz (Fallzahlen und standardisierte Erkrankungsraten) des Nierenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2016

Quelle	Fallzahlen			Standardisierte Erkrankungsrate*		
	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt
Krebs in Deutschland <sup>1</sup>	9.280	5.360	14.640	15,7	7,5	23,2
ZfKD <sup>2</sup>	9.275	5.364	14.639	15,7	7,5	23,2
ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten 1: (RKI 2019) 2: (ZfKD 2020a, 2020b) *: Altersstandardisiert nach Europastandard, pro 100.000						

Tabelle 3-3: Spanne der Inzidenz (Fallzahlen und standardisierte Erkrankungsraten) des Nierenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2016

	Fallzahlen			Standardisierte Erkrankungsrate*		
	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt
Untergrenze	9.275	5.360	14.635	15,7	7,5	23,2
Obergrenze	9.280	5.364	14.644	15,7	7,5	23,2

(RKI 2019; ZfKD 2020a, 2020b)  
\*: Altersstandardisiert nach Europastandard, pro 100.000

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

Zur Schätzung der altersabhängigen Inzidenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms wurde der Datensatz des ZfKD herangezogen (ZfKD 2020b) (Tabelle 3-4). Da nur eine Quelle vorhanden ist, kann bei den altersabhängigen Schätzungen keine Unsicherheit angegeben werden. Die höchste Inzidenz liegt sowohl bei Männern als auch bei Frauen in der Altersgruppe 75 bis 79 Jahre (Tabelle 3-4). Im Bericht „Krebs in Deutschland“ ist die altersabhängige Inzidenz graphisch, aber nicht numerisch dargestellt (RKI 2019). Hier liegt die höchste Inzidenz in der Altersgruppe 80 bis 84 Jahre. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 68 Jahren und für Frauen bei 72 Jahren (RKI 2019).

Da Lenvatinib nur für erwachsene Patienten (definiert als Personen  $\geq 18$  Jahre) zugelassen ist (siehe Abschnitt 3.4) (Eisai GmbH 2020b), wurde die Inzidenz des Nierenkarzinoms für erwachsene Patienten berechnet (Tabelle 3-5). Da in den verwendeten Quellen Altersgruppen mit Patienten von 10 bis 14 Jahren und von 15 bis 19 Jahren gebildet wurden, wird als Näherung für die Inzidenz ein Patient ab 15 Jahren als erwachsen definiert. Die Inzidenz der erwachsenen Patienten liegt für Männer bei 9.231 bis 9.236, für Frauen bei 5.307 bis 5.311 und für beide Geschlechter bei 14.538 bis 14.547 (Tabelle 3-5). Der Anteil der inzidenten Patienten von 0 bis 14 Jahre beträgt lediglich 0,66 % der Gesamtinzidenz. Aufgrund des geringen Anteils von 0- bis 14-Jährigen an der Gesamtinzidenz werden in den folgenden Berechnungen alle Altersgruppen eingeschlossen. Dieses Vorgehen mit Berücksichtigung von Patienten jeden Alters führt zu einer leichten Überschätzung der Zielpopulation.

Tabelle 3-4: Inzidenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2016 nach Altersgruppen

<b>Altersgruppe</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>	<b>Gesamt</b>
0 – 4	34	37	71
5 – 9	6	11	17
10 – 14	4	5	9
15 – 19	3	3	6
20 – 24	5	5	10
25 – 29	16	15	31
30 – 34	37	24	61
35 – 39	98	42	140
40 – 44	171	77	248
45 – 49	371	174	545
50 – 54	770	316	1.086
55 – 59	1.047	457	1.504
60 – 64	1.214	558	1.772
65 – 69	1.410	627	2.037
70 – 74	1.314	771	2.085
75 – 79	1.492	991	2.483
80 – 84	839	787	1.626
85+	444	464	908
ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD 2020b)			

Tabelle 3-5: Spanne der Inzidenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2016 für die Altersgruppe 15 – 85+ Jahre

	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>	<b>Gesamt</b>
Untergrenze	9.231	5.307	14.538
Obergrenze	9.236	5.311	14.547
(ZfKD 2020b)			

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

Im „GEKID-Atlas“ werden keine Daten zur Prävalenz berichtet (GEKID 2020). Im Bericht „Krebs in Deutschland“ werden Angaben zur 5-Jahres-Prävalenz bezogen auf die Jahre 2015 und 2016 gemacht (RKI 2019). Über die Datenbank des ZfKD können für das Jahr 2016 Daten zur 1-Jahres-, 2-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-Prävalenz abgefragt werden. Zur Schätzung der 5-Jahres-Prävalenzen wurden Daten des Berichts „Krebs in Deutschland“ und des ZfKD für 2016 extrahiert (RKI 2019; ZfKD 2020c) (Tabelle 3-6). Ebenso wie die Inzidenz ist auch die 5-Jahres-Prävalenz für Männer (37.887 bis 37.900) wesentlich höher als für Frauen (21.858 bis 21.900) (Tabelle 3-6). Die 5-Jahres-Prävalenz für beide Geschlechter liegt zwischen 59.745 und 59.800 (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Spanne der 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2016

	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>	<b>Gesamt</b>
Untergrenze	37.887 <sup>2</sup>	21.858 <sup>2</sup>	59.745
Obergrenze	37.900 <sup>1</sup>	21.900 <sup>1</sup>	59.800
1: (RKI 2019) 2: (ZfKD 2020c)			

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

Zur Schätzung der altersabhängigen 5-Jahres-Prävalenz liegen ausschließlich Daten der Datenbank des ZfKD vor (ZfKD 2020c) (Tabelle 3-7). Die 5-Jahres-Prävalenz steigt für beide Geschlechter mit zunehmendem Alter. Insgesamt ist die 5-Jahres-Prävalenz in jeder Altersgruppe bei Männern höher als bei Frauen (Tabelle 3-7). Sowohl für Männer als auch für Frauen ist die 5-Jahres-Prävalenz in der Altersgruppe 75 Jahre und älter am höchsten (11.582 bzw. 9.166) (Tabelle 3-7).

Da die jüngste Altersgruppe Patienten von 0 bis 44 Jahren einschließt, kann nicht analog zur Inzidenz die Prävalenz nur für erwachsene Patienten dargestellt werden (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2016 nach Altersgruppen

<b>Altersgruppe</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>	<b>Gesamt</b>
0 – 44	1.467	876	2.343
45 – 54	4.702	1.977	6.679
55 – 64	8.932	4.036	12.968
65 – 74	11.204	5.803	17.007
75+	11.582	9.166	20.748
(ZfKD 2020c)			

*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 die Angabe von Quellen.*

### **Änderung der Inzidenz**

Die altersstandardisierten Erkrankungsdaten bewegen sich seit Ende der 1990er Jahre auf einem konstanten Niveau und sinken bei beiden Geschlechtern seit 2008 leicht. Die absoluten Neuerkrankungszahlen bei den Männern steigen indes kontinuierlich, während bei den Frauen kein klarer Anstieg oder Rückgang verzeichnet werden kann (RKI 2019). Als Näherung wurde die Inzidenzentwicklung über die für das Jahr 2020 prognostizierten rohen Erkrankungsdaten aus dem Bericht „Krebs in Deutschland“ und der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes vorhergesagt (Destatis 2019, 2020b; RKI 2019) (Tabelle 3-8). Die für 2020 prognostizierte rohe Erkrankungsrate beträgt für Männer 23,9 und für Frauen 13,6 pro 100.000 (RKI 2019). Die prognostizierte Änderung der Inzidenz ist als Spanne angegeben. Hierzu wurde als Untergrenze mit Variante 10 (Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung) und als Obergrenze mit Variante 15 (Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung) der Bevölkerungsvorausberechnung gerechnet. Die prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2020 liegt für Männer bei 9.834 und für Frauen bei 5.739 (Tabelle 3-8). Dies entspricht ebenfalls der durch das RKI und GEKID in ihrer Publikation „Krebs in Deutschland“ vorgenommenen Prognose für das Jahr 2020, wonach im Jahr 2020 9.800 Männer sowie 5.700 Frauen neu an einem Nierenkarzinom erkranken. Für beide Geschlechter können aufgrund der fast identischen Prognosen beider Varianten der Bevölkerungsvorausberechnungen keine Schwankungen der Inzidenz angegeben werden.

Tabelle 3-8: Prognose der Inzidenz des Nierenkarzinoms über die rohe Erkrankungsrate und die Bevölkerungsvorausberechnung

Jahr	Männer				Frauen			
	Anzahl Männer in Deutschland in 1.000 <sup>1</sup>		Inzidenz, Anzahl der Neuerkrankungen <sup>2</sup>		Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000 <sup>1</sup>		Inzidenz, Anzahl der Neuerkrankungen <sup>2</sup>	
	UG	OG	UG	OG	UG	OG	UG	OG
2019	41.062	41.062	9.814	9.814	42.136	42.136	5.730	5.730
2020	41.147	41.147	9.834	9.834	42.200	42.201	5.739	5.739
2021	41.211	41.211	9.849	9.849	42.247	42.247	5.746	5.746
2022	41.254	41.254	9.860	9.860	42.274	42.275	5.749	5.749
2023	41.276	41.276	9.865	9.865	42.281	42.282	5.750	5.750
2024	41.277	41.277	9.865	9.865	42.268	42.269	5.748	5.749
2025	41.257	41.257	9.860	9.860	42.234	42.235	5.744	5.744

UG: Untergrenze; OG: Obergrenze

1: Statistisches Bundesamt, 14. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung;  
 Untergrenze: Variante 10: Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung G1-L1-W1 (Destatis 2019, 2020b)  
 Obergrenze: Variante 15: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung G1-L1-W2 (Destatis 2019, 2020b);  
 G1: Geburtenrate bei 1,4 Kinder je Frau; L1: Moderater Anstieg der Lebenserwartung bei Geburt für Jungen 82,5 und für Mädchen 86,4 Jahre; W1: Nettozuwanderung durchschnittlich circa 147.000 Personen pro Jahr;  
 W2: Nettozuwanderung durchschnittlich circa 221.000 Personen pro Jahr.

2: Eigene Berechnung:  
 Für 2020 prognostizierte rohe Erkrankungsrate: 23,9 pro 100.000 (Männer); 13,6 pro 100.000 (Frauen) (RKI 2019)

Untergrenze:  
 Inzidenz Männer=(Untergrenze Anzahl Männer in Deutschland in 1.000)\*23,9/100  
 Inzidenz Frauen=(Untergrenze Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000)\*13,6/100

Obergrenze:  
 Inzidenz Männer=(Obergrenze Anzahl Männer in Deutschland in 1.000)\*23,9/100  
 Inzidenz Frauen=(Obergrenze Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000)\*13,6/100

### Änderung der Prävalenz

Die 1-Jahres- und die 5-Jahres-Prävalenz wurde über den Anteil der 1-Jahres- bzw. 5-Jahres-Prävalenten im Jahr 2016 an der Bevölkerung im Jahr 2016 prognostiziert (Destatis 2018; ZfKD 2020c). Die prognostizierte 1-Jahres-Prävalenz liegt für das Jahr 2020 für Männer bei 8.229 und für Frauen bei 4.642 (Tabelle 3-9). Die prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz liegt für das Jahr 2020 für Männer bei 38.267 und für Frauen zwischen 21.944 und 21.945 (Tabelle 3-10). Für beide Geschlechter sind nur äußerst minimale Schwankungen der 1-Jahres- und 5-Jahres-Prävalenzen prognostiziert.

Tabelle 3-9: Prognose der 1-Jahres-Prävalenz über die 1-Jahres-Prävalenz im Jahr 2016 und die Bevölkerungsvorausberechnung

Jahr	Männer				Frauen			
	Anzahl Männer in Deutschland in 1.000 <sup>1</sup>		1-Jahres-Prävalenz <sup>2</sup>		Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000 <sup>1</sup>		1-Jahres-Prävalenz <sup>2</sup>	
	UG	OG	UG	OG	UG	OG	UG	OG
2019	41.062	41.062	8.212	8.212	42.136	42.136	4.635	4.635
2020	41.147	41.147	8.229	8.229	42.200	42.201	4.642	4.642
2021	41.211	41.211	8.242	8.242	42.247	42.247	4.647	4.647
2022	41.254	41.254	8.251	8.251	42.274	42.275	4.650	4.650
2023	41.276	41.276	8.255	8.255	42.281	42.282	4.651	4.651
2024	41.277	41.277	8.255	8.255	42.268	42.269	4.649	4.650
2025	41.257	41.257	8.251	8.251	42.234	42.235	4.646	4.646

UG: Untergrenze; OG: Obergrenze

1: Statistisches Bundesamt, 14. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung;  
 Untergrenze: Variante 10: Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung G1-L1-W1 (Destatis 2019, 2020b);  
 Obergrenze: Variante 15: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung G1-L1-W2 (Destatis 2019, 2020b);  
 G1: Geburtenrate bei 1,4 Kinder je Frau; L1: Moderater Anstieg der Lebenserwartung bei Geburt für Jungen 82,5 und für Mädchen 86,4 Jahre; W1: Nettozuwanderung durchschnittlich circa 147.000 Personen pro Jahr;  
 W2: Nettozuwanderung durchschnittlich circa 221.000 Personen pro Jahr.

2: Eigene Berechnung:  
Anteil 1-Jahres-Prävalente im Jahr 2016 an Bevölkerung im Jahr 2016 (Destatis 2018; ZfKD 2020c)  
 Männer:  $8.054/40.697.118 \cdot 100 = 0,02 \%$   
 Frauen:  $4.664/41.824.535 \cdot 100 = 0,011 \%$

Untergrenze:  
 1-Jahres-Prävalenz Männer =  $(\text{Untergrenze Anzahl Männer in Deutschland in 1.000}) \cdot 0,02/100$   
 1-Jahres-Prävalenz Frauen =  $(\text{Untergrenze Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000}) \cdot 0,011/100$

Obergrenze:  
 1-Jahres-Prävalenz Männer =  $(\text{Obergrenze Anzahl Männer in Deutschland in 1.000}) \cdot 0,02/100$   
 1-Jahres-Prävalenz Frauen =  $(\text{Obergrenze Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000}) \cdot 0,011/100$

Tabelle 3-10: Prognose der 5-Jahres-Prävalenz über die 5-Jahres-Prävalenz im Jahr 2016 und die Bevölkerungsvorausberechnung

Jahr	Männer				Frauen			
	Anzahl Männer in Deutschland in 1.000 <sup>1</sup>		5-Jahres-Prävalenz <sup>2</sup>		Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000 <sup>1</sup>		5-Jahres-Prävalenz <sup>2</sup>	
	UG	OG	UG	OG	UG	OG	UG	OG
2019	41.062	41.062	38.188	38.188	42.136	42.136	21.911	21.911
2020	41.147	41.147	38.267	38.267	42.200	42.201	21.944	21.945
2021	41.211	41.211	38.326	38.326	42.247	42.247	21.968	21.968
2022	41.254	41.254	38.366	38.366	42.274	42.275	21.982	21.983
2023	41.276	41.276	38.387	38.387	42.281	42.282	21.986	21.987
2024	41.277	41.277	38.388	38.388	42.268	42.269	21.979	21.980
2025	41.257	41.257	38.369	38.369	42.234	42.235	21.962	21.962

UG: Untergrenze; OG: Obergrenze

1: Statistisches Bundesamt, 14. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung;  
 Untergrenze: Variante 10: Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung G1-L1-W1 (Destatis 2019, 2020b);  
 Obergrenze: Variante 15: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung G1-L1-W2 (Destatis 2019, 2020b);  
 G1: Geburtenrate bei 1,4 Kinder je Frau; L1: Moderater Anstieg der Lebenserwartung bei Geburt für Jungen 82,5 und für Mädchen 86,4 Jahre; W1: Nettozuwanderung durchschnittlich circa 147.000 Personen pro Jahr;  
 W2: Nettozuwanderung durchschnittlich circa 221.000 Personen pro Jahr.

2: Eigene Berechnung:

Anteil 5-Jahres-Prävalente im Jahr 2016 an Bevölkerung im Jahr 2016 (Destatis 2018; ZfKD 2020c)  
 Männer:  $37.887/40.697.118 \cdot 100 = 0,093 \%$   
 Frauen:  $21.858/41.824.535 \cdot 100 = 0,052 \%$

Untergrenze:  
 5-Jahres-Prävalenz Männer =  $(\text{Untergrenze Anzahl Männer in Deutschland in 1.000}) \cdot 0,093/100$   
 5-Jahres-Prävalenz Frauen =  $(\text{Untergrenze Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000}) \cdot 0,052/100$

Obergrenze:  
 5-Jahres-Prävalenz Männer =  $(\text{Obergrenze Anzahl Männer in Deutschland in 1.000}) \cdot 0,093/100$   
 5-Jahres-Prävalenz Frauen =  $(\text{Obergrenze Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000}) \cdot 0,052/100$

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

*Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).*

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Lenvatinib	2.014 – 4.022	1.769 – 3.533

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Gemäß der gültigen Fachinformation ist Kisplyx<sup>®</sup> indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung (Eisai GmbH 2020b).

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

### **Patienten mit Nierenkarzinom**

Die Abschätzung der Anzahl der Patienten mit Nierenkarzinom im Jahr 2020 erfolgt nicht nur unter Verwendung der Inzidenz, sondern wie in den Nutzenbewertungen zu den Wirkstoffen Axitinib sowie Nivolumab auch unter Berücksichtigung der Prävalenz (IQWiG 2016, 2017). Hierbei wird die für das Jahr 2020 prognostizierte minimale Inzidenz als Untergrenze und die Summe aus der für 2020 prognostizierten maximalen Inzidenz und der für 2019 prognostizierten maximalen 1-Jahres-Prävalenz als Obergrenze verwendet (Tabelle 3-12). Die Summe aus Inzidenz und 1-Jahres-Prävalenz wird mit hoher Wahrscheinlichkeit aufgrund fehlender Information zur Stadienverteilung innerhalb der prävalenten Fälle zu einer Überschätzung der Zielpopulation führen.

Tabelle 3-12: Anzahl Patienten mit Nierenkarzinom in Deutschland im Jahr 2020

	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>	<b>Gesamt</b>
Untergrenze <sup>1</sup>	9.834	5.739	15.573
Obergrenze <sup>2</sup>	18.046	10.374	28.420
1: Prognostizierte minimale Inzidenz für das Jahr 2020 (Tabelle 3-8)			
2: Summe prognostizierte maximale Inzidenz für das Jahr 2020 (Tabelle 3-8) und prognostizierte maximale 1-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2019 (Tabelle 3-9)			

### Patienten mit RCC

Der Anteil der RCC an allen Nierenkarzinomen liegt bei 96 % (siehe Abschnitt 3.2.1) (RKI 2019). Somit lässt sich aus der Anzahl der Patienten mit Nierenkarzinom im Jahr 2020 die Anzahl der Patienten mit RCC im Jahr 2020 ableiten. Demnach sind im Jahr 2020 9.441 bis 17.324 Männer und 5.509 bis 9.959 Frauen an einem RCC erkrankt (Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Anzahl Patienten mit RCC in Deutschland im Jahr 2020

	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>	<b>Gesamt</b>
Untergrenze	9.441	5.509	14.950
Obergrenze	17.324	9.959	27.283
Werte aus Tabelle 3-12 multipliziert mit dem Faktor 0,96 (RKI 2019)			

### Patienten mit fortgeschrittenem RCC

Ein fortgeschrittenes RCC beschreibt eine Erkrankung, bei der aufgrund der lokalen Ausbreitung des Tumors und / oder der Bildung von Metastasen eine kurativ-operative Therapie nicht mehr möglich und daher eine systemische Therapie indiziert ist (IQWiG 2016). Demnach umfasst die Indikation fortgeschrittenes RCC nach Verständnis von Eisai solche Patienten, deren Erkrankung als primär inoperables, fortgeschrittenes oder metastasiertes RCC einzuordnen ist. Sowohl Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, inoperablen Tumor (Infiltration über die Gerota-Faszie hinaus, T4) als auch Patienten mit Metastasierung (Fernmetastasen, M1) sind dem Stadium IV nach UICC zuzuordnen (siehe Tabelle 3-1). Vereinzelt kann es darüber hinaus Patienten geben, deren Erkrankung zwar Stadium III nach UICC zuzuordnen ist, deren Erkrankung jedoch im klinisch-therapeutischen Sinne bereits als fortgeschritten einzustufen ist. Demnach ist eine eindeutige Zuordnung der Patienten mit fortgeschrittenem RCC zu einem bestimmten Stadium nach UICC zwar nicht für jeden Einzelnen, jedoch für den ganz überwiegenden Großteil der Patienten möglich.

Somit können als Näherung Patienten mit fortgeschrittenem RCC dem Stadium IV nach UICC zugeordnet werden (Tabelle 3-1). Um die Anzahl der Patienten in Stadium IV schätzen zu können, muss zwischen Patienten unterschieden werden, die sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits in Stadium IV befinden und Patienten, die im Laufe der Behandlung eine Progression aus den Stadien I–III in Stadium IV erfahren.

Von Günther et al. wurde im Rahmen einer Darstellung der Versorgungssituation durch bundesweite Auswertungen von Daten klinischer Krebsregister die Verteilung der UICC-Stadien für die Diagnosejahre 2002 bis 2011 ermittelt (Günther 2014). Für das Jahr 2011 wurden Daten von 4.807 Patienten ausgewertet und folgende Verteilung auf die Stadien ermittelt: Stadium I: 61,1 %; Stadium II: 6,6 %; Stadium III: 14,8 %; Stadium IV: 13,5 %; keine Stadien-Zuteilung: 3,9 %. Demnach beträgt der Anteil an Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Diagnose in Stadium IV befinden, 13,5 % (Tabelle 3-14). Die Zahlen zum Stadium IV sind vergleichbar mit dem vom Tumorregister München veröffentlichten Daten, die bei der Analyse des Relativen Überlebens Daten von 1998 bis 2017 auswerten und dabei einen Anteil von 13,8 % für UICC-Stadium IV ausweisen (RKI 2019; TRM 2020b). Da die von Günther et al. ermittelten Werte auf einer bundesweiten Auswertung beruhen, wird im Nachfolgenden ausschließlich auf die dort berichteten 13,5 % verwiesen.

Bezüglich der Patienten, die im Laufe der Behandlung eine Progression aus den Stadien I–III in Stadium IV erfahren, wurde eine Studie von Wolff et al. identifiziert (Wolff 2016). Die Autoren analysierten einen Datensatz mit 8.873 Patienten nach Operation eines nicht-metastasierten RCC. Bei 15,2 % der Patienten trat ein Rezidiv auf. Rezidiv war dabei definiert als systemisches Rezidiv (Fernmetastasen und / oder nicht-regionäre Lymphknotenmetastasen) und / oder lokales Rezidiv (ipsilaterale Nebennierenmetastasen oder regionäre Lymphknotenmetastasen). Ein isoliertes lokales Rezidiv wurde hingegen als operatives Versagen und nicht als Rezidiv gewertet. Somit ist die Definition eines Rezidivs von Wolff et al. gut mit den Kriterien für Stadium IV nach UICC vereinbar und der Anteil von 15,2 % fließt in die Berechnung der Anzahl der Patienten, die im Laufe der Behandlung eine Progression aus den Stadien I–III in Stadium IV erfahren, mit ein (Tabelle 3-14). Da sich 82,5 % der Patienten bei Diagnose in den Stadien I–III befinden und 15,2 % dieser Patienten eine Progression in Stadium IV erfahren, beträgt der Anteil an Patienten mit RCC, die im Laufe der Behandlung eine Progression aus Stadium I–III in Stadium IV erfahren, 12,5 % (Tabelle 3-14) (Günther 2014; Wolff 2016).

Gemäß der UICC-Klassifikation werden auch Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung ohne Fernmetastasen oder ohne Nachweis von regionären Lymphknotenmetastasen in Stadium IV eingeordnet (Brierley 2017). Es wird davon ausgegangen, dass für den Großteil der sich im Stadium IV befindlichen Patienten aufgrund der fortgeschrittenen Erkrankung eine systemische Therapie angezeigt ist. Da allerdings keine Daten verfügbar sind, für wie viele der sich in Stadium IV befindlichen Patienten noch eine operative Therapie infrage kommt, wird bei der oben genannten Vorgehensweise tendenziell von einer Überschätzung der Zielpopulation ausgegangen. Darüber hinaus ist zu beachten, dass der Anteil der Patienten in Stadium IV bei den Neuerkrankungen aufgrund der ungünstigeren Prognose höher ist als bei den prävalenten Fällen. Aufgrund fehlender stadienspezifischer Prävalenzdaten wird deshalb bei der 1-Jahres-Prävalenz mit der gleichen Stadienverteilung gerechnet wie bei der Inzidenz, was wiederum zu einer Überschätzung der Zielpopulation führt.

Eine Summierung des Anteils der Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Diagnose in Stadium IV befinden und des Anteils der Patienten, die im Laufe der Behandlung eine

Progression aus den Stadien I–III in Stadium IV erfahren, ergibt den Anteil der Patienten, die sich in Stadium IV befinden (Tabelle 3-14). Demnach werden sich im Jahr 2020 3.887 bis 7.094 Patienten mit RCC in Stadium IV befinden (Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Patienten beider Geschlechter mit fortgeschrittenem RCC (UICC Stadium IV) in Deutschland im Jahr 2020

	<b>Untergrenze</b>	<b>Obergrenze</b>
Anteil Stadium IV bei Diagnose <sup>1</sup>	13,5 %	13,5 %
Anteil Progression in Stadium IV <sup>2</sup>	12,5 %	12,5 %
Anteil Patienten in Stadium IV <sup>3</sup>	26,0 %	26,0 %
Anzahl Patienten in Stadium IV <sup>4</sup>	3.887	7.094
UICC: Union internationale contre le cancer 1: (Günther 2014) 2: Multiplikation des Anteils, der Patienten, die sich bei Diagnose in Stadium I–III befinden (82,5 %) und des Anteils der Patienten, die nach Wolff et al. ein Rezidiv entwickeln (15,2 %) (Günther 2014; Wolff 2016) 3: Summe Anteil Stadium IV bei Diagnose und Anteil Progression in Stadium IV 4: Werte aus Tabelle 3-13, Spalte Gesamt, multipliziert mit Faktor 0,26		

### **Patienten in Zweitlinienbehandlung**

Zur Abschätzung der Anzahl an Patienten in Zweitlinienbehandlung wurde eine Studie von Levy et al. identifiziert, in der Beobachtungen aus einem spezialisierten Zentrum bezüglich des Anteils an Patienten in Zweitlinienbehandlung berichtet wurden (Levy 2013). Hier wurden 61,7 % der Patienten mit RCC in Zweitlinie behandelt. Demnach befinden sich im Jahr 2020 voraussichtlich 2.398 bis 4.377 Patienten in Zweitlinienbehandlung (Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Patienten mit RCC in Stadium IV in Zweitlinienbehandlung in Deutschland im Jahr 2020

	<b>Untergrenze</b>	<b>Obergrenze</b>
Anteil Patienten in Zweitlinienbehandlung <sup>1</sup>	61,7 %	61,7 %
Anzahl Patienten in Zweitlinienbehandlung <sup>2</sup>	2.398	4.377
1: (Levy 2013) 2: Werte aus Tabelle 3-14, Zeile Anzahl Patienten im Stadium IV, multipliziert mit Faktor 0,617		

### **Patienten nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie**

Bezüglich der Anteile an Patienten mit fortgeschrittenem RCC, die in Erstlinie mit einer gegen VEGF gerichteten Therapie behandelt wurden, wurden zwei Quellen identifiziert. Laut einer Auswertung der Daten niedergelassener Ärzte in Bayern durch die Kassenärztliche Vereinigung Bayerns (KVB) wurden im Quartal 4/2013 84,0 % von 325 Patienten in Erstlinie mit Sunitinib, Pazopanib, Bevacizumab, Axitinib oder Sorafenib behandelt (KVB 2014).

Betrachtet man nur die Patienten, die im Quartal 4/2013 mit der Erstlinienbehandlung begonnen haben, so wurden 91,9 % von 74 Patienten auf die oben genannten Wirkstoffe eingestellt. Siebels et al. erhoben für das Jahr 2010 die Therapieentscheidungen beim RCC in Deutschland. Hierzu wurden niedergelassene Urologen, niedergelassene Onkologen, Klinikurologen und Klinikonkologen von April bis Mai 2010 zu ihrem Verordnungsverhalten befragt (Siebels 2011). Ca. 73 bis 84 % der Ärzte verschrieben gegen VEGF gerichtete Therapien (Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib oder Pazopanib) in Erstlinie. Da Pazopanib erst 2010 die Zulassung zur Behandlung des RCC erhielt, liegt der Verordnungsanteil in letzterer Erhebung nur zwischen 0,0 und 0,9 %, während er in der Erhebung der KVB zwischen 26,8 % und 32,4 % liegt. Dies könnte erklären, weshalb die Ergebnisse der Erhebung von Siebel et al. leicht unter den Ergebnissen der Erhebung der KVB liegen. Deshalb wird zur Bestimmung des Anteils an Patienten mit einer gegen VEGF gerichteten Vortherapie die Quelle der KVB herangezogen (KVB 2014). Als Untergrenze wird mit einem Anteil von 84,0 % und als Obergrenze mit einem Anteil von 91,9 % gerechnet (Tabelle 3-16). Im Jahr 2020 befinden sich 2.014 bis 4.022 Patienten mit RCC in Stadium IV und wurden mit einer gegen VEGF gerichteten Vortherapie behandelt (Tabelle 3-16).

Darüber hinaus existiert die Möglichkeit, dass Patienten in Erstlinie mit einer anderen, nicht gegen VEGF gerichteten Therapie behandelt werden, und diese erst in Zweitlinie zur Anwendung kommt. Für diese Patienten könnte Lenvatinib in Drittlinie gegeben werden. Es wurden keine Zahlen zur Häufigkeit dieser Therapieoption gefunden, sodass bei den präsentierten Zahlen zur Zielpopulation von einer Unterschätzung ausgegangen werden muss.

Tabelle 3-16: Patienten mit RCC in Stadium IV mit gegen VEGF gerichteter Vortherapie

	<b>Untergrenze</b>	<b>Obergrenze</b>
Anteil Patienten mit gegen VEGF gerichteter Vortherapie <sup>1</sup>	84,0 %	91,9 %
Anzahl Patienten mit gegen VEGF gerichteter Vortherapie <sup>2</sup>	2.014	4.022
1: (KVB 2014)		
2: Werte aus Tabelle 3-15 multipliziert mit Faktor 0,840 bzw. 0,919		

### **Patienten in der GKV**

Der Anteil der Versicherten in der GKV wurde aus der aktuellsten amtlichen Mitgliederstatistik (BMG 2020) sowie den aktuellen Bevölkerungszahlen (Destatis 2020a) berechnet. Demnach beträgt der Anteil der Versicherten in der GKV aktuell 87,84 %. Folglich beträgt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 1.769 bis 3.533 (Tabelle 3-17).

Tabelle 3-17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

	<b>Untergrenze</b>	<b>Obergrenze</b>
Anteil Patienten in GKV <sup>1</sup>	87,84 %	87,84 %
Anzahl Patienten in GKV <sup>2</sup>	1.769	3.533
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung 1: (BMG 2020; Destatis 2020a) 2: Werte aus Tabelle 3-16 multipliziert mit Faktor 0,8784		

### Zusammenfassung: Herleitung der Zielpopulation

Tabelle 3-18: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

	<b>Untergrenze</b>	<b>Obergrenze</b>
Anzahl Patienten mit Nierenkarzinom	15.573	28.420
Anteil Patienten mit RCC	96,0 %	96,0 %
Anzahl Patienten mit RCC	14.950	27.283
Anteil Patienten in Stadium IV	26,0 %	26,0 %
Anzahl Patienten in Stadium IV	3.887	7.094
Anteil Patienten in Zweitlinienbehandlung	61,7 %	61,7 %
Anzahl Patienten in Zweitlinienbehandlung	2.398	4.377
Anteil Patienten mit gegen VEGF gerichteter Vortherapie	84,0 %	91,9 %
Anzahl Patienten mit gegen VEGF gerichteter Vortherapie	2.014	4.022
Anteil Patienten in GKV	87,84 %	87,84 %
Anzahl Patienten in GKV	1.769	3.533
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RCC: renal cell carcinoma; VEGF: vascular endothelial growth factor (Eisai GmbH 2020a)		

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-19: 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 (Kispalyx®)	Nicht zutreffend	Kein Nutzen	Nicht zutreffend*
VEGF: vascular endothelial growth factor *Anzahl der GKV versicherten Patienten in der Zielpopulation gemäß Tabelle 3-18: 1.769 – 3.533			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Anzahl der erwachsenen GKV-Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen bei der Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Everolimus besteht, beträgt unter Berücksichtigung der Angaben zu Prävalenz und Inzidenz im Abschnitt 3.2.3 und der Ausführungen in Abschnitt 3.2.4, insbesondere der Tabelle 3-18 1.769 bis 3.533.

### 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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche*

*sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

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

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

Zur Beschreibung der Erkrankung (Abschnitt 3.2.1) und des therapeutischen Bedarfs (Abschnitt 3.2.2) erfolgte am 06.04.2020 und am 26.05.2020 eine orientierende Suche nach nationalen und internationalen Leitlinien, die Informationen zum RCC liefern. Die Aktualität der identifizierten Leitlinien wurde am 02.07.2020 und 26.10.2020 überprüft und ggf. wurden veraltete Versionen gegen aktuelle Versionen ausgetauscht. Dabei wurden folgende Leitlinien identifiziert:

- European Society for Medical Oncology (ESMO), 2019: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (<http://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Renal-Cell-Carcinoma>)
- European Association of Urology, 2020: EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma (<https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>)
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2020: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms ([https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version\\_2/LL\\_Nierenzellkarzinom\\_Langversion\\_2.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_2/LL_Nierenzellkarzinom_Langversion_2.0.pdf))
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, 2020: Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) (<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@view/html/index.html>)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2020: Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer ([http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)).

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

Zur Beantwortung spezifischer Fragestellungen erfolgten Handrecherchen über den Zeitraum vom 06.04.2020 bis 26.10.2020 über Suchmaschinen im Internet mit relevanten Schlagwörtern, z. B. „Klassifikation“, „(Histo)Pathologie“, „fortgeschrittenes (progredientes) Nierenzellkarzinom“, „metastasiertes Nierenzellkarzinom“, „inoperables Nierenzellkarzinom“ oder „Subtypen“. Außerdem wurden die Referenzlisten bereits identifizierter relevanter Artikel gesichtet, um weitere relevante Publikationen zu lokalisieren. Die identifizierten Publikationen wurden auf ihre Verwendbarkeit überprüft; bei Eignung wurde der Volltext gelesen. Eingeschlossen wurden alle Publikationen, die neben den o. g. Quellen einen zusätzlichen relevanten Informationsgewinn zu den folgenden Themen erbrachten:

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

Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland (Abschnitt 3.2.3) und der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) wurden am 26.03.2020 und 26.05.2020 auf den Internetseiten

- des Zentrums für Krebsregisterdaten ([http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_no\\_de.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html))
- der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (<http://www.gekid.de/>) und
- des Statistischen Bundesamtes ([www.destatis.de](http://www.destatis.de))

Daten heruntergeladen bzw. recherchiert.

Die Aktualität von Internetdokumenten wurde am 26.10.2020 und 09.12.2020 überprüft.

Ergänzend hierzu wurde zwischen dem 26.03.2020 und 26.05.2020 eine Recherche über Suchmaschinen im Internet mit relevanten Schlagwörtern, z. B. „renal cell carcinoma“, „epidemiology“, „incidence“, „prevalence“, „second line treatment“, „Epidemiologie“, „Nierenzellkarzinom“, „Nierenkrebs“, „Zweitlinientherapie“, „Inzidenz“ und „Prävalenz“, durchgeführt. Die Recherche erfolgte nicht systematisch. Treffer wurden online gescreent. Die Aktualität von Internetdokumenten wurde am 26.10.2020 und 09.12.2020 überprüft.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Albiges L., Choueiri T. K., Escudier B. J. et al. 2015. *A systematic review of sequencing and combinations of systemic therapy in metastatic renal cancer*. *European urology* 67 (1), S. 100–110.

2. Alt A. L., Boorjian S. A., Lohse C. M. et al. 2011. *Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma*. *Cancer* 117 (13), S. 2873–2882.
3. American Cancer Society (ACS) 2020. *Kidney Cancer (Adult) - Renal Cell Carcinoma*. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8659.00.pdf>, abgerufen am: 30.10.2020.
4. Bedke J., Kruck S., Gakis G. et al. 2015. *Checkpoint modulation--A new way to direct the immune system against renal cell carcinoma*. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 11 (5), S. 1201–1208.
5. Belldegrün A. S. 2007. *Renal Cell Carcinoma: Prognostic Factors and Patient Selection*. *European urology* 7 (Supplement 6), S. 477–483.
6. Bellmunt J. 2007. *Current Treatment in Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC): Impact of Targeted Therapies in the Management of RCC*. Targeted Agents in the Management of Renal Cell Carcinoma: The Role of the Urologist. A Satellite Symposium to the 21st European Association of Urology Annual Congress, 7 April 2006, Paris, France. *European Urology Supplements* 6 (7), S. 484–491.
7. Bellmunt J. und Guix M. 2009. *The medical management of metastatic renal cell carcinoma: integrating new guidelines and recommendations*. *BJU International* 103 (5), S. 572–577.
8. Bosniak M. A. 1986. *The current radiological approach to renal cysts*. *Radiology* 158 (1), S. 1–10.
9. Brierley J. D., Gospodarowicz M. K. und Wittekind C. 2017. *UICC TNM classification of Malignant Tumors: Kapitel 9: Kidney ICD-O C64*, 8. Aufl. Wiley Blackwell, Oxford, UK, Hoboken, NJ, S. 194-196.
10. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2020. *Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln*. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2020Bund\\_Juli\\_2020.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf), abgerufen am: 26.10.2020.
11. Busch J., Erber B., Magheli A. et al. 2015. *Metastasiertes Nierenzellkarzinom: Status der Therapie 2015*. *Dtsch Arztebl International* 112 (37), S. 4-7.
12. Cairns P. 2011. *Renal Cell Carcinoma*. *Cancer Biomarkers* 9 (1-6), S. 461–473.
13. Chow W. H., Gridley G., Fraumeni J. F., Jr. et al. 2000. *Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men*. *The New England journal of medicine* 343 (18), S. 1305–1311.
14. Choyke P. L., Glenn G. M., Walther M. M. et al. 2003. *Hereditary renal cancers*. *Radiology* 226 (1), S. 33–46.
15. Clague J., Lin J., Cassidy A. et al. 2009. *Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis*. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 18 (3), S. 801–807.

16. Cohen H. T. und McGovern F. J. 2005. *Renal-cell carcinoma*. The New England journal of medicine 353 (23), S. 2477–2490.
17. Corgna E., Betti M., Gatta G. et al. 2007. *Renal cancer*. Critical Reviews in Oncology/Hematology 64 (3), S. 247–262.
18. Decker H. J. 2007. *Hereditäre Nierentumoren: Aktuelle Aspekte zur genetischen Beratung*. medgen 19 (2), S. 239–244.
19. Delahunt B., Cheville J. C., Martignoni G. et al. 2013. *The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters*. The American Journal of Surgical Pathology 37 (10), S. 1490–1504.
20. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2020. *Nierenzellkarzinom (Hypernephrom): Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. Stand Mai 2020. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 26.10.2020.
21. Eble J. N., Togashi K. und Pisani P. 2004. *Renal Cell Carcinoma: in: Eble J. N. et al. (Hrsg.), Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs - World Health Organization Classification of Tumours*. IARC Press, Lyon.
22. Eisai GmbH 2015. *Studienbericht der Studie E7080-G000-205*. Data on file.
23. Eisai GmbH 2020a. *Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation* Stand 03.11.2020. Data on file.
24. Eisai GmbH 2020b. *Fachinformation Kisplyx® 4 mg/10 mg Hartkapseln: Stand November 2020*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 09.12.2020.
25. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. 2019. *Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology 30 (5), S. 706–720.
26. Escudier B. J., Szczylik C., Porta C. et al. 2012. *Treatment selection in metastatic renal cell carcinoma: expert consensus*. Nature Reviews Clinical Oncology 9 (6), S. 327–337.
27. European Association of Urology (EAU), Ljungberg B., Albiges L. et al. 2020. *Guidelines on Renal Cell Carcinoma*. Verfügbar unter: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Renal-Cell-Carcinoma-2020V3-1.pdf>, abgerufen am: 10.12.2020.
28. Gago-Dominguez M., Yuan J. M., Castela J. E. et al. 2001. *Family history and risk of renal cell carcinoma*. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 10 (9), S. 1001–1004.
29. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) 2020. *Der interaktive Krebs-Atlas der GEKID - Methodische Hinweise: Stand Januar 2020*. Verfügbar unter:

<https://atlas.gekid.de/CurrentVersion/Methoden%20GEKID%20Atlas.pdf>, abgerufen am: 26.10.2020.

30. Greco F. 2013. *Metastatic renal cell carcinoma: an invincible enemy?* European urology 63 (4), S. 653-4; discussion 655-6.
31. Grépin R. und Pages G. 2010. *Molecular mechanisms of resistance to tumour anti-angiogenic strategies.* Journal of Oncology 2010 (Article ID 835680), S. 1–8.
32. Grignon D. J., Eble J. N., Bonsib S.M. et al. 2004. *Clear cell renal cell carcinoma: in: Eble J. N. et al. (Hrsg.), Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs - World Health Organization Classification of Tumours.* IARC Press, Lyon.
33. Günther B. und Wegener G. 2014. *Versorgungsdaten im Bereich Nierenkarzinom: 5. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz.* Verfügbar unter: [http://www.tumorzentren.de/tl\\_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/DKK2014\\_Versorgungsdaten\\_04.03.2014\\_Geaendert\\_Karte\\_MM.pdf](http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/DKK2014_Versorgungsdaten_04.03.2014_Geaendert_Karte_MM.pdf), abgerufen am: 26.10.2020.
34. Heng D. Y. C., Xie W., Regan M. M. et al. 2009. *Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study.* Journal of Clinical Oncology 27 (34), S. 5794–5799.
35. Hutson T. E., Escudier B. J., Esteban E. et al. 2014. *Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma.* Journal of Clinical Oncology 32 (8), S. 760–767.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016. *Nivolumab (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: IQWiG-Berichte – Nr. 415.* Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1445/2016-05-01\\_D-230\\_Nivolumab\\_nAWG-Niere\\_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1445/2016-05-01_D-230_Nivolumab_nAWG-Niere_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf), abgerufen am: 26.10.2020.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. *Axitinib (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: IQWiG-Berichte - Nr. 519.* Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1833/2017-04-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Axitinib-D-278.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1833/2017-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Axitinib-D-278.pdf), abgerufen am: 26.10.2020.
38. Ivanyi P. und Grünwald V. 2015. *Die Systemische Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms – Zurück in die Zukunft?* Aktuelle Urologie 46 (06), S. 467–472.
39. Kassenärztliche Vereinigung Bayerns (KVB) 2014. *Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms in Bayern: Welche Substanz? Welche Sequenz?* Verfügbar unter: <https://www.curacampus.de/campus-web/app/medienfile.9300437.e87aef85-485b-42a3-9c2e-52520d9bb0dc.original.pdf;jsessionid=5ED8AB35DC7D4ECFD52FD800889A901B/Onk>

ologie%20-%20Vereinbarung%20-%20Nierenzellkarzinom.pdf, abgerufen am: 26.10.2020.

40. Keegan K. A., Schupp C. W., Chamie K. et al. 2012. *Histopathology in Surgically Treated Renal Cell Carcinoma: Survival Differences by Subtype and Stage*. The Journal of Urology 188 (2), S. 391–397.
41. Kim S. P., Alt A. L., Weight C. J. et al. 2011. *Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort*. The Journal of Urology 185 (6), S. 2035–2039.
42. Kudelin N., Bolukbas S., Eberlein M. et al. 2013. *Metastasectomy with standardized lymph node dissection for metastatic renal cell carcinoma: an 11-year single-center experience*. The Annals of Thoracic Surgery 96 (1), S. 265-70: discussion 270-1.
43. Lee C. T., Katz J., Fearn P. A. et al. 2002. *Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information*. Urologic Oncology 7 (4), S. 135–140.
44. Leibovich B. C., Lohse C. M., Crispen P. L. et al. 2010. *Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma*. The Journal of Urology 183 (4), S. 1309–1315.
45. Leitlinienprogramm Onkologie der AMWF, DKG, DKH (LLP Onkologie) 2020. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: Langversion 2.0 - August 2020*. AWMF-Registernummer 043/017-OL. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version\\_2/LL\\_Nierenzellkarzinom\\_Langversion\\_2.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_2/LL_Nierenzellkarzinom_Langversion_2.0.pdf), abgerufen am: 23.10.2020.
46. Levy A., Menard J., Albiges L. et al. 2013. *Second line treatment of metastatic renal cell carcinoma: The Institut Gustave Roussy experience with targeted therapies in 251 consecutive patients*. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 49 (8), S. 1898–1904.
47. Lopez-Beltran A., Carrasco J. C., Cheng L. et al. 2009. *2009 update on the classification of renal epithelial tumors in adults*. International Journal of Urology 16 (5), S. 432–443.
48. Motzer R. J. 2015a. *Lenvatinib/everolimus improves survival better than everolimus alone in metastatic renal cell cancer*. Clinical Advances in Hematology & Oncology 13 (8), S. 512–513.
49. Motzer R. J., Bacik J. und Mazumdar M. 2004. *Prognostic Factors for Survival of Patients with Stage IV Renal Cell Carcinoma: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience*. Clinical Cancer Research 10 (Supplement), S. 6302s-6303s.
50. Motzer R. J., Hutson T. E., Glen H. et al. 2015b. *Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial*. Lancet Oncology 16 (15), S. 1473–1482.

51. Motzer R. J., Mazumdar M., Bacik J. et al. 1999. *Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma*. Journal of Clinical Oncology 17 (8), S. 2530–2540.
52. Mueller-Lisse U. G. und Mueller-Lisse U. L. 2010. *Imaging of advanced renal cell carcinoma*. World Journal of Urology 28 (3), S. 253–261.
53. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020. *Kidney Cancer: Version 2.2020*. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Verfügbar unter: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#site](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site), abgerufen am: 26.10.2020.
54. Neumann E., Stenzl A. und Bedke J. 2015. *Metastasiertes Nierenzellkarzinom - Zytoreduktive Nephrektomie und Metastasenresektion*. RCC-Symposium. Hämatologie und Onkologie 2015 (5), S. 80–83.
55. Ng C. S., Wood C. G., Silverman P. M. et al. 2008. *Renal Cell Carcinoma: Diagnosis, Staging, and Surveillance*. AJR American Journal of Roentgenology 191 (4), S. 1220–1232.
56. Novara G., Ficarra V., Antonelli A. et al. 2010. *Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed?* European urology 58 (4), S. 588–595.
57. Orphanet 2020. *Nierenzellkarzinom: ORPHA:217071*. Verfügbar unter: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=DE&data\\_id=18821&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=Nierenzellkarzinom&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Krankheite\(n\)/Krankheitsgruppe=Nierenzellkarzinom&title=Nierenzellkarzinom&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=18821&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Nierenzellkarzinom&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite(n)/Krankheitsgruppe=Nierenzellkarzinom&title=Nierenzellkarzinom&search=Disease_Search_Simple), abgerufen am: 26.10.2020.
58. Patard J.-J., Leray E., Rioux-Leclercq N. et al. 2005. *Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience*. Journal of Clinical Oncology 23 (12), S. 2763–2771.
59. Pavlovich C. P. und Schmidt L. S. 2004. *Searching for the hereditary causes of renal-cell carcinoma*. Nature Reviews Cancer 4 (5), S. 381–393.
60. Piechota J. H., Wörtler K., van Ahlen H. et al. 1997. *Rationelle Diagnostik und operative Therapie des Nierenzellkarzinoms mit Tumorthrombus in der V. cava*. Der Urologe Ausg. A 36 (1), S. 54–63.
61. Pischon T., Lahmann P. H., Boeing H. et al. 2006. *Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)*. International Journal of Cancer 118 (3), S. 728–738.
62. Rassy E., Flippot R. und Albiges L. 2020. *Tyrosine kinase inhibitors and immunotherapy combinations in renal cell carcinoma*. Therapeutic Advances in Medical Oncology 12 (N.A.), S. 1–13.

63. Retz M. und Gschwend J. E. 2010. *Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms*. TZM News. Verfügbar unter: [http://www.tumorzentrum-muenchen.de/fileadmin/Downloads/TZMNews2010\\_01.pdf](http://www.tumorzentrum-muenchen.de/fileadmin/Downloads/TZMNews2010_01.pdf), abgerufen am: 26.10.2020.
64. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) 2019. *Krebs in Deutschland für 2015/2016: 12. Ausgabe*. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile), abgerufen am: 26.10.2020.
65. Siebels M., Hegele A., Varga Z. et al. 2011. *Metastatic renal cell cancer in Germany in 2010. Impact of different target therapies*. *Der Urologe* 50 (9), S. 1110–1117.
66. Sonpavde G., Willey C. D. und Sudarshan S. 2014. *Fibroblast growth factor receptors as therapeutic targets in clear-cell renal cell carcinoma*. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 23 (3), S. 305–315.
67. Strigley J. R., Delahunt B., Eble J. N. et al. 2013. *The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia*. *The American Journal of Surgical Pathology* 37 (10), S. 1469–1489.
68. St. Bernard R., Zheng L., Liu W. et al. 2005. *Fibroblast Growth Factor Receptors as Molecular Targets in Thyroid Carcinoma*. *Endocrinology* 146 (3), S. 1145–1153.
69. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2018. *Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Geschlecht: Tabelle: 12411-0003*. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0003&levelindex=0&levelid=1586529053948>, abgerufen am: 26.10.2020.
70. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2019. *Varianten der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung*. Verfügbar unter: [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=793F66074F0EFBF49FBC6FACFC225F5C.tomcat\\_GO\\_2\\_2?operation=previous&levelindex=2&levelid=1459773355906&step=2](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=793F66074F0EFBF49FBC6FACFC225F5C.tomcat_GO_2_2?operation=previous&levelindex=2&levelid=1459773355906&step=2), abgerufen am: 26.10.2020.
71. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2020a. *Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit*. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2019.html?view=main\[Print\]](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2019.html?view=main[Print]), abgerufen am: 26.10.2020.
72. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2020b. *Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre: Tabelle 12421-0002*. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=0&step=0&titel=Tabelleaufbau&levelid=1586528572391&acceptscookies=false>, abgerufen am: 26.10.2020.
73. Stjepanovic N. und Capdevila J. 2014. *Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: specific role of lenvatinib*. *Biologics: Targets and Therapy* 8 (N.A.), S. 129–139.

74. Sun M., Lughezzani G., Jeldres C. et al. 2009. *A proposal for reclassification of the Fuhrman grading system in patients with clear cell renal cell carcinoma*. *European urology* 56 (5), S. 775–781.
75. Sun M., Shariat S. F., Cheng C. et al. 2011. *Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review*. *European urology* 60 (4), S. 644–661.
76. Tumorregister München (TRM) 2020a. *ICD-10 C64: Nierenkarzinom: Inzidenz und Mortalität*. Verfügbar unter: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC64\\_\\_G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC64__G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf), abgerufen am: 26.10.2020.
77. Tumorregister München (TRM) 2020b. *ICD-10 C64: Nierenkarzinom: Survival*. Verfügbar unter: [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64\\_\\_G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64__G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf), abgerufen am: 11.11.2020.
78. Weikert S., Boeing H., Pischon T. et al. 2008. *Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition*. *American Journal of Epidemiology* 167 (4), S. 438–446.
79. Wolff I., May M., Hoshcke B. et al. 2016. *Do we need new high-risk criteria for surgically treated renal cancer patients to improve the outcome of future clinical trials in the adjuvant setting? Results of a comprehensive analysis based on the multicenter CORONA database*. *European Journal of Surgical Oncology* 2016 (42), S. 744–750.
80. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2019. *Aufgaben*. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/ZfKD/Aufgaben/aufgaben\\_node.htm](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/ZfKD/Aufgaben/aufgaben_node.htm), abgerufen am: 26.10.2020.
81. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2020a. *Datenbankabfrage - Inzidenz, Altersstandardisierte Rate*. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html), abgerufen am: 26.10.2020.
82. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2020b. *Datenbankabfrage - Inzidenz; Fallzahlen nach Altersgruppen*. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html), abgerufen am: 26.10.2020.
83. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2020c. *Datenbankabfrage - Prävalenzen (1- und 5-Jahres-Prävalenzen), Fallzahlen*. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html), abgerufen am: 26.10.2020.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 3-20: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>				
Lenvatinib (Kisplyx®) (Eisai GmbH 2020b)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	Kontinuierlich, einmal täglich oral	365	1
<b>Everolimus (Afinitor®) als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib (Kisplyx®):</b>				
Everolimus (Afinitor®) (Novartis 2020)	Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt	Kontinuierlich, einmal täglich oral	365	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>				
Cabozantinib (Cabometyx™) (Ipsen Pharma 2020)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	Kontinuierlich, einmal täglich oral	365	1
Nivolumab (Opdivo®) (BMS 2020)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie	Zyklisch: einmal alle zwei bzw. vier Wochen intravenös	26 bzw. 13	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>bzw.: beziehungsweise; ggf.: gegebenenfalls; VEGF: vascular endothelial growth factor</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Everolimus**

Die Angaben in Tabelle 3-20 zu Lenvatinib und Everolimus als Bestandteil der Kombinationstherapie wurden den aktuell gültigen Fachinformationen von Lenvatinib (Kisplyx®) mit Stand November 2020 und Everolimus (Afinitor®) mit Stand Juni 2020 entnommen (Eisai GmbH 2020b; Novartis 2020).

Gemäß Fachinformation von Lenvatinib werden Lenvatinib und Everolimus zeitgleich einmal täglich oral eingenommen (Eisai GmbH 2020b). Es ist keine maximale Therapiedauer angegeben. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis eine nicht akzeptable Toxizität auftritt (Eisai GmbH 2020b).

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)**

Die Angaben in Tabelle 3-20 wurden den aktuell gültigen Fachinformationen von Nivolumab (Opdivo<sup>®</sup>) mit Stand November 2020 sowie von Cabozantinib (Cabometyx<sup>TM</sup>) mit Stand April 2020 entnommen (BMS 2020; Ipsen Pharma 2020).

Cabozantinib soll gemäß Fachinformation ebenfalls einmal täglich oral eingenommen werden, ebenso ist keine maximale Therapiedauer angegeben. Auch hier soll die Behandlung so lange fortgesetzt werden, „bis der Patient klinisch nicht mehr von der Behandlung profitiert oder eine nicht akzeptable Toxizität auftritt“ (Ipsen Pharma 2020).

Die Einnahme von Nivolumab erfolgt gemäß Fachinformation als intravenöse Infusion, entweder alle zwei Wochen (über je 30 Minuten) oder alle vier Wochen (über 60 Minuten). Die Behandlung soll solange fortgeführt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis die Behandlung vom Patienten nicht länger toleriert wird. Eine Dosisescalation oder -reduktion wird nicht empfohlen. Eine Dosisverschiebung oder -unterbrechung kann aufgrund der individuellen Verträglichkeit erforderlich werden. Bei einer Behandlung alle vier Wochen wird die Dosis im Vergleich zu der Dosis bei einer Behandlung alle zwei Wochen verdoppelt (BMS 2020).

Gemäß den Tragenden Gründen zur Nutzenbewertung von Lenvatinib (Kispilyx<sup>®</sup>) 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 2017). Dies wurde im vorliegenden Dossier sowohl für das zu bewertende Arzneimittel in Kombination mit Everolimus als auch für die ZVT umgesetzt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 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 3-20). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-21: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>			
Lenvatinib (Kisplicx <sup>®</sup> ) (Eisai GmbH 2020b)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	Kontinuierlich, einmal täglich oral	365
<b>Everolimus (Afinitor<sup>®</sup>) als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib (Kisplicx<sup>®</sup>):</b>			
Everolimus (Afinitor <sup>®</sup> ) (Novartis 2020)	Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt	Kontinuierlich, einmal täglich oral	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>			
Cabozantinib (Cabometyx <sup>™</sup> ) (Ipsen Pharma 2020)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	Kontinuierlich, einmal täglich oral	365
Nivolumab (Opdivo <sup>®</sup> ) (BMS 2020)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie	Zyklisch: einmal alle zwei bzw. vier Wochen intravenös	26 bzw. 13
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>bzw.: beziehungsweise; ggf.: gegebenenfalls; VEGF: vascular endothelial growth factor</p>			

Da die Behandlungsmodi für Lenvatinib (Kisplicx<sup>®</sup>), Everolimus (Afinitor<sup>®</sup>) sowie Cabozantinib (Cabometyx<sup>™</sup>) gemäß der jeweiligen gültigen Fachinformation wie in Tabelle 3-20 dargestellt eine kontinuierliche Behandlung einmal täglich vorsehen, ergeben sich pro Patient 365 Behandlungstage pro Jahr (Tabelle 3-21) (Eisai GmbH 2020b; Ipsen Pharma 2020; Novartis 2020). Bei Nivolumab gibt es zwei Behandlungsmodi, entweder alle zwei Wochen oder alle vier Wochen, woraus sich pro Patient 26 bzw. 13 Behandlungstage pro Jahr ergeben. Bei der Behandlung alle vier Wochen verdoppelt sich die Dosis pro Behandlung im Vergleich zur Dosis bei Behandlung alle zwei Wochen (BMS 2020) (Tabelle 3-21). Die Behandlungen erfolgen für alle Wirkstoffe 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 3-22 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-22: Jahresverbrauch 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>				
Lenvatinib (Kisplicx®) (Eisai GmbH 2020b)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	365	18 mg	6,57 g [365*18 mg] (DDD: 18 mg)
<b>Everolimus (Afinitor®) als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib (Kisplicx®):</b>				
Everolimus (Afinitor®) (Novartis 2020)	Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt	365	5 mg	1,825 g [365*5 mg] (DDD: 10 mg)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>				
Cabozantinib (Cabometyx™) (Ipsen Pharma 2020)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	365	60 mg	21,9 g [365*60 mg] (DDD: 60 mg)
Nivolumab (Opdivo®) (BMS 2020)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie	26	240 mg	6,24 g [26*240 mg] (DDD: 17 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)
Nivolumab (Opdivo®) (BMS 2020)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie	13	480 mg	6,24 g [13*480 mg] (DDD: 17 mg)
bzw.: beziehungsweise; DDD: defined daily dose; ggf.: gegebenenfalls; g: Gramm; mg: Milligramm; VEGF: vascular endothelial growth factor				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

### Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Everolimus

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Lenvatinib und Everolimus als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib pro Patient basieren auf den Vorgaben der gültigen Fachinformation zu Lenvatinib (Kisplyx®) (Eisai GmbH 2020b). 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) 18 mg (DIMDI 2020). Laut der Fachinformation von Kisplyx® beträgt die empfohlene Dosis Lenvatinib 18 mg einmal täglich (Eisai GmbH 2020b). Die 18 mg pro Tag werden mit der Gabe einer Hartkapsel à 10 mg und zwei Hartkapseln à 4 mg erreicht. Laut der Fachinformation von Lenvatinib beträgt die empfohlene Dosis Everolimus als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib 5 mg täglich (Eisai GmbH 2020b). Für die Kombinationstherapie Lenvatinib und Everolimus ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 6,57 g Lenvatinib und 1,825 g Everolimus pro Patient (Tabelle 3-22).

### Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der ZVT pro Patient basieren auf den Vorgaben der gültigen Fachinformationen zu Cabozantinib (Cabometyx™) (Ipsen Pharma 2020) und Nivolumab (Opdivo®) (BMS 2020). Für Cabozantinib beträgt die empfohlene Dosis 60 mg einmal täglich (Ipsen Pharma 2020), was ebenfalls der DDD-Angabe gemäß der amtlichen Fassung des ATC-Index entspricht (DIMDI 2020). Daraus ergibt sich für die Therapie mit Cabozantinib ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 21,9 g pro Patient. Die empfohlene Dosis pro Gabe von Nivolumab beträgt bei Monotherapie 240 mg (bei

Verabreichung alle zwei Wochen) bzw. 480 mg (bei Verabreichung alle vier Wochen) (BMS 2020). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch für Nivolumab von 6,24 g pro Patient. Die DDD beträgt laut ATC-Index des DIMDI 17 mg (Tabelle 3-22) (DIMDI 2020).

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

*Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Lenvatinib (Kispplx <sup>®</sup> , (Eisai GmbH 2020b)), PZN 12448125	1.496,60 (4 mg Hartkapseln, 30 St)	1.412,58 [1,77 <sup>1</sup> ; 82,25 <sup>2</sup> ]
Lenvatinib (Kispplx <sup>®</sup> , (Eisai GmbH 2020b)), PZN 12448131	1.496,60 (10 mg Hartkapseln, 30 St)	1.412,58 [1,77 <sup>1</sup> ; 82,25 <sup>2</sup> ]
Everolimus (Afinitor <sup>®</sup> , (Novartis 2020)), PZN 5140102	2.882,87 (5 mg Tabletten, 30 St)	2.742,79 [1,77 <sup>1</sup> ; 138,31 <sup>2</sup> ]
Cabozantinib (Cabometyx <sup>™</sup> , (Ipsen Pharma 2020)), PZN 12358037	5.709,38 (60 mg Filmtabletten, 30 St)	5.384,82 [1,77 <sup>1</sup> ; 322,79 <sup>2</sup> ]
Nivolumab (Opdivo <sup>®</sup> , (BMS 2020)), PZN 11024601	544,32 (40 mg Infusionslösungskonzentrat, 4 ml)	513,02 [1,77 <sup>1</sup> ; 29,53 <sup>2</sup> ]
Nivolumab (Opdivo <sup>®</sup> , (BMS 2020)), PZN 11024618	1.344,24 (100 mg Infusionslösungskonzentrat, 10 ml)	1.268,66 [1,77 <sup>1</sup> ; 73,81 <sup>2</sup> ]
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer; St: Stück 1: Rabatt nach § 130 SGB V 2: Rabatt nach § 130a SGB V Preis- und Produktstand Lauer-Taxe: 15.10.2020 (Lauer-Fischer 2020)		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Berechnung der Kosten von Lenvatinib (Kispplx<sup>®</sup>), Everolimus (Afinitor<sup>®</sup>), Cabozantinib (Cabometyx<sup>™</sup>) sowie Nivolumab (Opdivo<sup>®</sup>) erfolgte auf Basis des Apothekenabgabepreises (AAP) unter Berücksichtigung der gesetzlichen Abschläge nach § 130 und § 130a SGB V. Der für das Jahr 2020 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 3-23 genannten Handelsformen (Wirkstärke und Packungsgröße) sowie anfallende Rabatte wurden ebenfalls der Lauer-Taxe entnommen (Preis- und Produktstand: 15.10.2020) (Lauer-Fischer 2020). Es wurden die kostengünstigsten Packungen in der vorliegenden Indikation in den erforderlichen Wirkstärken zur Darstellung der Einzeldosen ausgewählt.

Genereller Hinweis: Das Bundeskabinett hat eine befristete Senkung der Mehrwertsteuer beschlossen. Demnach ist die Mehrwertsteuer im Zeitraum von 01.07.2020 bis 31.12.2020 von 19 % auf 16 % abgesenkt. Die Darstellung der im Dossier vorliegenden Arzneimittelkosten erfolgt auf Basis des üblichen Mehrwertsteuersatzes von 19 %, da zum Zeitpunkt der Beschlussfassung des G-BA der temporäre Mehrwertsteuersatz von 16 % keine Relevanz mehr hat.

Der GKV-relevante Arzneimittelpreis wurde wie folgt berechnet:

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

Zuzahlungen der Patienten wurden bei der Ermittlung der GKV-Kosten entsprechend des Methodenpapiers des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V nicht berücksichtigt (G-BA 2020; IQWiG 2020).

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 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 Fachinformation 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 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>				
Lenvatinib (Kisplyx®) (Eisai GmbH 2020b)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	Endokrine Funktion: TSH	1x vor Behandlungsbeginn und 8 Wochen nach Behandlungsbeginn, danach alle 3 Monate	5
<b>Everolimus (Afinitor®) als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib (Kisplyx®):</b>				
Everolimus (Afinitor®) (Novartis 2020)	Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt	-	-	-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>				
Cabozantinib (Cabometyx™) (Ipsen Pharma 2020))	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	-	-	-
Nivolumab (Opdivo®) (BMS 2020)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie	Infusionsbehandlung mit monoklonalem Antikörper	Alle 2 Wochen bzw. alle 4 Wochen	26 bzw. 13
bzw.: beziehungsweise; etc.: et cetera; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; VEGF: vascular endothelial growth factor				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

### Lenvatinib

Die Angaben zu notwendigen zusätzlichen GKV-Leistungen wurden der aktuell gültigen Fachinformation von Lenvatinib (Kisplyx®) entnommen (Eisai GmbH 2020b). Die Schilddrüsenfunktion muss vor Einleitung und in regelmäßigen Abständen während der

Behandlung mit Lenvatinib überwacht werden. Eine Bestimmung des TSH-Wertes vor Beginn der Behandlung, nach acht Wochen und dann alle drei Monate, insgesamt fünf Bestimmungen, werden daher angesetzt (Eisai GmbH 2020b).

### Everolimus

Für den Wirkstoff Everolimus fallen keine zusätzlichen Kosten an, die über die üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen und berücksichtigt werden müssten (Novartis 2020).

### Cabozantinib

Für den Wirkstoff Cabozantinib fallen keine zusätzlichen Kosten an, die über die üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen und berücksichtigt werden müssten (Ipsen Pharma 2020).

### Nivolumab

Nivolumab wird alle zwei Wochen über einen Zeitraum von 30 Minuten (oder alle vier Wochen über einen Zeitraum von 60 Minuten) intravenös infundiert. Über ein Jahr ergeben sich so 26 bzw. 13 Infusionsbehandlungen (BMS 2020).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-24 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 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Schilddrüsenfunktion TSH (EBM 32101)	3,00
Infusion (Dauer mindestens 10 Minuten, EBM 02100)	7,36
Intravasale Infusionstherapie mit monoklonalen Antikörperpräparaten (Dauer 60 Minuten, EBM 02101)	18,13
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Einzelkosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ergeben sich aus den im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) hinterlegten Werten (KBV 2020).

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

Geben Sie in Tabelle 3-26 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-24 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-25 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>			
Lenvatinib (Kispplx®) (Eisai GmbH 2020b)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	TSH (5x)	15,00€
<b>Everolimus (Afinitor®) als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib (Kispplx®):</b>			
Everolimus (Afinitor®) (Novartis 2020)	Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt	-	-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>			
Cabozantinib (Cabometyx™) (Ipsen Pharma 2020)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	-	-
Nivolumab (Opdivo®) (BMS 2020)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie	Infusionsbehandlung mit monoklonalem Antikörper (26x)	191,36€
Nivolumab (Opdivo®) (BMS 2020)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie	Infusionsbehandlung mit monoklonalem Antikörper (13x)	235,69€
bzw.: beziehungsweise; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; VEGF: vascular endothelial growth factor			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-27 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>					
Lenvatinib (Kisplyx <sup>®</sup> ) (Eisai GmbH 2020b)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	51.559,17	15,00	-	51.574,17
<b>Everolimus (Afinitor<sup>®</sup>) als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib (Kisplyx<sup>®</sup>):</b>					
Everolimus (Afinitor <sup>®</sup> ) (Novartis 2020)	Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt	33.370,61	-	-	33.370,61
<b>Kombinationstherapie Lenvatinib (Kisplyx<sup>®</sup>) und Everolimus (Afinitor<sup>®</sup>)</b>					
Lenvatinib (Kisplyx <sup>®</sup> ) (Eisai GmbH 2020b) Everolimus (Afinitor <sup>®</sup> ) (Novartis 2020)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	84.929,78	15,00	-	84.944,78

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>					
Cabozantinib (Cabometyx™) (Ipsen Pharma 2020)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	65.515,31	-	-	65.515,31
Nivolumab (Opdivo®) (BMS 2020)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie	79.308,84	191,36 (für 26 Gaben je 30 Minuten)	-	79.500,20
Nivolumab (Opdivo®) (BMS 2020)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie	79.308,84	235,69 (für 13 Gaben je 60 Minuten)	-	79.544,53
bzw.: beziehungsweise; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; VEGF: Vascular endothelial growth factor (Eisai GmbH 2020a)					

Der Rechenweg für die in Tabelle 3-27 dargestellten Jahrestherapiekosten wird im Folgenden genauer erläutert.

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

### Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Everolimus

Laut der Fachinformation von Lenvatinib beträgt die empfohlene Dosis Lenvatinib 18 mg einmal täglich (Eisai GmbH 2020b). Die 18 mg pro Tag werden anhand von einer Hartkapsel à 10 mg und zwei Hartkapseln à 4 mg erreicht. Eine Packung Lenvatinib Hartkapseln der Wirkstärke 10 mg als auch der Wirkstärke 4 mg enthalten jeweils 30 Hartkapseln. Demnach errechnet sich ein Jahresverbrauch von 24,33 ( $2 \cdot 365 / 30$ ) Packungen der Wirkstärke 4 mg und 12,17 ( $1 \cdot 365 / 30$ ) Packungen der Wirkstärke 10 mg pro Patient. Wie in Tabelle 3-23 dargestellt, betragen die Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für Lenvatinib 1.412,58 € für eine Packung der Wirkstärke 4 mg bzw. der Wirkstärke 10 mg. Hinzu kommen für ein Behandlungsjahr zusätzlich notwendige GKV-Leistungen mit kumulierten Kosten von 15,00 €. Für den jährlichen Verbrauch ergeben sich für Lenvatinib somit Gesamtkosten in Höhe von 51.574,17 € pro Jahr und Patient.

Laut der Fachinformation von Lenvatinib beträgt die empfohlene Dosis Everolimus als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib 5 mg täglich (Eisai GmbH 2020b). Die wirtschaftlichste, verordnungsfähige Packung ist Everolimus der Wirkstärke 5 mg mit 30 Tabletten. Demnach errechnet sich ein Jahresverbrauch von 12,17 ( $1 \cdot 365 / 30$ ) Packungen der Wirkstärke 5 mg pro Patient. Wie in Tabelle 3-23 dargestellt, betragen die Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für eine 30 Stück Packung Everolimus der Wirkstärke 5 mg 2.742,79 €. Multipliziert mit dem jährlichen Verbrauch ergeben sich für Everolimus Gesamtkosten in Höhe von 33.370,61 € ( $12,17 \cdot 2.742,79$  €) pro Jahr und Patient.

Die Gesamtkosten der Kombinationstherapie von Lenvatinib und Everolimus ergeben sich aus der Summe der Einzelkosten für Lenvatinib und Everolimus und betragen 84.944,78 € pro Patient und Jahr.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Cabozantinib***

Laut Fachinformation von Cabozantinib beträgt die empfohlene Dosis 60 mg einmal täglich (Ipsen Pharma 2020). Die wirtschaftlichste, verordnungsfähige Packung ist Cabozantinib der Wirkstärke 60 mg mit 30 Tabletten. Demnach errechnet sich ein Jahresverbrauch von 12,17 ( $1 \cdot 365 / 30$ ) Packungen der Wirkstärke 60 mg pro Patient. Wie in Tabelle 3-23 dargestellt, betragen die Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für eine 30 Stück Packung Cabozantinib der Wirkstärke 60 mg 5.384,82 €. Multipliziert mit dem jährlichen Verbrauch ergeben sich für Cabozantinib Gesamtkosten in Höhe von 65.515,31 € ( $12,17 \cdot 5.384,82$  €) pro Jahr und Patient.

#### ***Nivolumab***

Die empfohlene Dosis von Nivolumab ist gemäß Fachinformation 240 mg (bei einer Verabreichung alle zwei Wochen) bzw. 480 mg (bei einer Verabreichung alle vier Wochen) (BMS 2020). Die 240 mg Nivolumab werden erreicht, indem man zwei Durchstechflaschen mit 100 mg Nivolumab Infusionslösungskonzentrat und eine Durchstechflasche mit 40 mg Nivolumab Infusionslösungskonzentrat verwendet. Für das Erreichen der 480 mg Nivolumab wird die Menge entsprechend verdoppelt. Demnach errechnet sich ein Jahresverbrauch von 26 Packungen der Wirkstärke 40 mg und 52 Packungen der Wirkstärke 100 mg pro Patient (sowohl für die zweiwöchige als auch für die vierwöchige Behandlung). Wie in Tabelle 3-23 dargestellt, betragen die Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für Nivolumab 513,02 € für eine Packung der Wirkstärke 40 mg und 1.268,66 € für eine Packung Nivolumab der Wirkstärke 100 mg. Hinzu kommen für ein Behandlungsjahr zusätzlich notwendige GKV-Leistungen mit kumulierten Kosten von 191,36 € (bei einer zweiwöchigen Behandlung) bzw. 235,69 € (bei einer vierwöchigen Behandlung). Für den jährlichen Verbrauch ergeben sich für Nivolumab somit Gesamtkosten in Höhe von 79.500,20 € (Behandlung alle zwei Wochen) bzw. 79.544,53 € (Behandlung alle vier Wochen) pro Jahr und Patient.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Zielpopulation von Lenvatinib (Kispplx<sup>®</sup>) in Kombination mit Everolimus umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem RCC nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung (Eisai GmbH 2020b). Auf Basis der in Abschnitt 3.2.3 dargestellten epidemiologischen Daten zur Inzidenz und Prävalenz wurde die GKV-Zielpopulation für das Jahr 2020 in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet. Diese umfasst 1.769 bis 3.533 Patienten.

Im Rahmen einer Untersuchung der KVB wurden im Jahr 2014 Daten zu Verordnungen aller niedergelassenen Ärzte unterschiedlicher Fachgruppen in Bayern für Patienten mit RCC erfasst (KVB 2014). Demnach erhielten im Quartal 4/2013 insgesamt 88 Patienten eine systemische Zweitlinientherapie und davon 65 Patienten eine der zu diesem Zeitpunkt zugelassene Zweitlinientherapie nach Vortherapie mit einer gegen VEGF gerichteten Therapie. Hiervon erhielten 20 Patienten Axitinib (31 %), 24 Patienten Everolimus (37 %), sechs Patienten Pazopanib (9 %) und jeweils fünf Patienten Sorafenib (8 %) bzw. Sunitinib (8 %).

Seit der Erhebung im Jahr 2014 hat sich allerdings viel verändert: Im April 2016 wurde mit Nivolumab der erste PD-1 Checkpoint-Inhibitor zur Behandlung des fortgeschrittenen RCC nach Vortherapie zugelassen (BMS 2020). Zudem ist neben Lenvatinib noch ein weiterer TKI – Cabozantinib – für die Zweitlinie zugelassen (Ipsen Pharma 2020). Sowohl Nivolumab als auch Cabozantinib wurden in den letzten Jahren auch in der Erstlinie zugelassen, was Auswirkungen auf die Empfehlungen der Zweitlinientherapie hatte (s. Abschnitt 3.2.2). Darüber hinaus wird Everolimus als Monotherapie nicht mehr zur Behandlung des fortgeschrittenen RCC nach Vortherapie mit einer gegen VEGF gerichteten Therapie empfohlen, sodass sich derzeit die zu erwartenden Marktanteile von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus nicht zuverlässig abschätzen lassen.

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

#### *Patienten- und Arztpräferenzen*

Patienten- und Arztpräferenzen bei einer Therapieentscheidung können einen Einfluss auf die Versorgungsanteile haben. Da hierzu derzeit keine Daten vorliegen, ist eine datengestützte

Berücksichtigung der Patienten- und Arztpräferenzen in einer Berechnung der Versorgungsanteile nicht möglich.

#### *Kontraindikationen*

Gemäß der aktuell gültigen Fachinformation von Kispplx® (Lenvatinib) mit Stand November 2020 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 GmbH 2020b). Ebenso ist gemäß der aktuell gültigen Fachinformation von Afinitor® (Everolimus) mit Stand Juni 2020 eine Behandlung mit Everolimus bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Rapamycin-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile nicht angezeigt (Novartis 2020). Genauere Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sowie den Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation finden sich in Abschnitt 3.4.1. Zum Anteil der Patienten in der Indikation, die an einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Lenvatinib bzw. Everolimus oder gegen die in der Fachinformation zu Lenvatinib bzw. Everolimus unter 6.1 gelisteten Wirkstoffe leiden, sowie zum Anteil der Frauen in Stillzeit liegen derzeit keine Daten vor. Aus diesem Grund ist eine datengestützte Berücksichtigung dieser Kontraindikationen in einer Berechnung der Versorgungsanteile nicht möglich.

#### *Therapieabbrüche*

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten in der Zulassungsstudie 205 zum Datenschnitt 31.07.2015 bei 13 von 51 Patienten (25,5 %) auf (siehe Modul 4). In Studien zu realen Versorgungsszenarien lag der Anteil der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zwischen 4,1 % und 10 % (Peer 2018; Volkova 2020; Wiele 2019). Inwieweit sich diese Werte auch im Versorgungsalltag in Deutschland wiederfinden, kann zu diesem Zeitpunkt nicht beurteilt werden.

#### *Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich*

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

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

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

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

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 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: Die Angaben zu den genauen Behandlungsmodi und Tagesdosen von Lenvatinib und Everolimus als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib wurden der aktuell gültigen Fachinformation von Lenvatinib (Kispilyx<sup>®</sup>) mit Stand November 2020 entnommen. Angaben zum genauen Behandlungsmodus und der Tagesdosis der ZVT wurden den jeweils aktuellen Fachinformationen entnommen. Die Fachinformationen wurden dem Fachinfo-Service entnommen. Die Recherche erfolgte am 15.04.2020 bzw. am 09.12.2020.

Abschnitt 3.3.3: Die Preisangaben wurden der großen Deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) mit Stand 15.10.2020 entnommen (Lauer-Fischer 2020). Die Berechnungsgrundlage der gesetzlichen Rabatte basiert auf §§ 130 und 130a SGB V. Es erfolgte eine Anpassung des Mehrwertsteuersatzes von 16 % auf 19 %.

Abschnitt 3.3.4: Für die Ermittlung der eventuell zusätzlich notwendigen Leistungen wurden die Angaben in den Fachinformationen von Lenvatinib (Kispilyx<sup>®</sup>), Everolimus (Afinitor<sup>®</sup>), Cabozantinib (Cabometyx<sup>™</sup>) sowie Nivolumab (Opdivo<sup>®</sup>) überprüft.

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

Abschnitt 3.3.6: Den Angaben liegen eigene Berechnungen zugrunde.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2020. *Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand November 2020.* Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 09.12.2020.
2. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2020. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020.* Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2020.pdf>, abgerufen am: 26.10.2020.
3. Eisai GmbH 2020a. Berechnung der Jahrestherapiekosten. Data on file.
4. Eisai GmbH 2020b. *Fachinformation Kisplyx® 4 mg/10 mg Hartkapseln: Stand November 2020.* Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 09.12.2020.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. *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/40-268-4251/2017-03-16\\_AM-RL-XII\\_Lenvatinib\\_D-257\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4251/2017-03-16_AM-RL-XII_Lenvatinib_D-257_TrG.pdf), abgerufen am: 20.11.2020.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. *Verfahrensordnung. In der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 16. Juli 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger BANz AT 01.12.2020 B3, in Kraft getreten am 2. Dezember 2020.* Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2308/VerfO\\_2020-07-16\\_iK-2020-12-02.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2308/VerfO_2020-07-16_iK-2020-12-02.pdf), abgerufen am: 11.12.2020.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. *Allgemeine Methoden: Version 6.0 vom 05.11.2020.* Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>, abgerufen am: 11.11.2020.
8. Ipsen Pharma GmbH (Ipsen Pharma) 2020. *Fachinformation Cabometyx™ 20/40/60 mg Filmtabletten: Stand April 2020.* Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 09.12.2020.
9. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2020. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Fassung mit Wirkung vom 1. Oktober 2020.* Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>, abgerufen am: 09.10.2020.
10. Kassenärztliche Vereinigung Bayerns (KVB) 2014. *Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms in Bayern: Welche Substanz? Welche Sequenz?* Verfügbar unter:

<https://www.curacampus.de/campus-web/app/medienfile.9300437.e87aef85-485b-42a3-9c2e-52520d9bb0dc.original.pdf;jsessionid=5ED8AB35DC7D4ECFD52FD800889A901B/Onkologie%20-%20Vereinbarung%20-%20Nierenzellkarzinom.pdf>, abgerufen am: 26.10.2020.

11. Lauer-Fischer 2020. *Preis- und Produktstand 15.10.2020*. Data on file.
12. Novartis Pharma GmbH (Novartis) 2020. *Fachinformation Afinitor® 2,5/5/10 mg Tabletten: Stand Juni 2020*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 09.12.2020.
13. Peer A., Kolin M., Rouvinov K. et al. 2018. *Advanced Treatment Line (ATL) with Lenvatinib and Everolimus (Len+Eve) for Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC); Analysis of a National Early Access Program (EAP)*. Verfügbar unter: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2018-congress/Advanced-Treatment-Line-ATL-with-Lenvatinib-and-Everolimus-Len-Eve-for-Metastatic-Renal-Cell-Carcinoma-mRCC-Analysis-of-a-National-Early-Access-Program-EAP>, abgerufen am: 26.10.2020.
14. Volkova M. I., Abdelgafur A. M., Aivazov M. T. et al. 2020. *Efficacy and safety of lenvatinib in combination with everolimus in metastatic renal cell carcinoma resistant to antiangiogenic targeted therapy: Russian multicenter observational study ROSLERCM* Abstract Number: 644, Poster Board: E8. Data on file.
15. Wiele A., Ross J., Chahoud J. et al. 2019. *Lenvatinib (Len) alone or in combination with Everolimus (Eve) in heavily pretreated patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) after immune checkpoint inhibitors (ICI) and VEGFR-targeted therapies: A single-institution experience*. *Annals of Oncology* 30 (Suppl. 5), S. v390.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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 Kispplx® (Lenvatinib) mit Stand November 2020 übernommen (Eisai GmbH 2020a).

## **Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen**

Die Behandlung mit Kisplyx® sollte von einem qualifizierten Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Tumorbehandlung besitzt.

## **Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

### *Dosierung und Dauer der Anwendung*

Die empfohlene Tagesdosis von Lenvatinib beträgt 18 mg (eine 10 mg Kapsel und zwei 4 mg Kapseln) einmal täglich in Kombination mit 5 mg Everolimus einmal täglich. Die Tagesdosis von Lenvatinib und, falls erforderlich, von Everolimus ist dem Bedarf entsprechend gemäß der Dosis/dem Behandlungsplan anzupassen.

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

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

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

### *Art der Anwendung*

Lenvatinib ist zum Einnehmen. Die Kapseln sollen jeden Tag etwa zur gleichen Tageszeit, mit einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten, eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Kapseln können unzerkaut mit Wasser geschluckt werden. Pflegepersonen dürfen die Kapseln nicht öffnen, um den wiederholten Kontakt mit dem Kapselinhalt zu vermeiden.

Alternativ können die Lenvatinib-Kapseln, ohne sie zu brechen oder zu zerkleinern, in ein kleines Glas mit einem Esslöffel Wasser oder Apfelsaft gegeben werden, um eine Suspension herzustellen. Die Kapseln müssen mindestens 10 Minuten in der Flüssigkeit belassen und mindestens 3 Minuten gerührt werden, damit sich die Kapselhüllen auflösen. Die Suspension muss dann getrunken werden. Anschließend muss die gleiche Menge Wasser oder Apfelsaft (ein Esslöffel) in das Glas gegeben und das Glas einige Male damit geschwenkt werden. Die zusätzliche Flüssigkeit ist ebenfalls zu trinken.

### *Dosisanpassung*

Die Behandlung von Nebenwirkungen kann eine Therapieunterbrechung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Kombinationstherapie erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Leichte bis mittelschwere Nebenwirkungen (z. B. Grad 1 oder 2) erfordern im Allgemeinen keine Unterbrechung der Kombinationstherapie, es sei denn, sie sind für den

Patienten trotz des optimalen Behandlungsmanagements nicht tolerierbar. Schwere (z. B. Grad 3) oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen erfordern eine Unterbrechung der Kombinationstherapie bis zur Besserung der Nebenwirkung auf Grad 0 – 1 oder bis zur Rückkehr zum Ausgangszustand.

Bei Toxizitäten, bei denen man davon ausgeht, dass sie in Zusammenhang mit Lenvatinib stehen (siehe Tabelle 3-28), muss nach Abklingen / Besserung einer Nebenwirkung auf Grad 0 – 1 oder bis zur Rückkehr zum Ausgangszustand die Behandlung mit einer reduzierten Lenvatinib-Dosis gemäß den Empfehlungen in Tabelle 3-29 fortgesetzt werden.

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

Bei Toxizitäten, bei denen man davon ausgeht, dass sie in Zusammenhang mit Lenvatinib und Everolimus stehen, muss zuerst die Lenvatinib-Dosis reduziert werden (siehe Tabelle 3-29), bevor die Everolimus-Dosis reduziert wird.

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

Die Schweregrade basieren auf den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI).

Tabelle 3-28: Nebenwirkungen, die eine Anpassung der Lenvatinib-Dosis erfordern

Nebenwirkung	Schweregrad	Maßnahme	Dosisreduktion und Fortsetzung der Lenvatinib-Behandlung
Hypertonie	Grad 3 (trotz optimaler antihypertensiver Therapie)	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0, 1 oder 2. Siehe detaillierte Hinweise in Tabelle 3 in Abschnitt 4.4. der Fachinformation
	Grad 4	Beenden der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
Proteinurie	≥ 2 g / 24 Stunden	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf weniger als 2 g / 24 Stunden
Nephrotisches Syndrom	-----	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
Nierenfunktionsstörungen oder Niereninsuffizienz	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0 – 1 oder zum Ausgangszustand
	Grad 4*	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung

Nebenwirkung	Schweregrad	Maßnahme	Dosisreduktion und Fortsetzung der Lenvatinib-Behandlung
Herzinsuffizienz	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0 – 1 oder Rückbildung zum Ausgangszustand
	Grad 4	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
PRES/RPLS	Jeder Grad	Unterbrechung der Behandlung	Bei Abklingen auf Grad 0 – 1 ist eine Fortsetzung der Behandlung mit reduzierter Dosis zu erwägen.
Hepatotoxizität	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0 – 1 oder Rückbildung zum Ausgangszustand
	Grad 4*	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
Arterielle Thromboembolien	Jeder Grad	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
Blutungen	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0 – 1
	Grad 4	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
Gastrointestinale Perforation oder Fistel	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0 – 1 oder Rückbildung zum Ausgangszustand
	Grad 4	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
Nichtgastro-intestinale Fistel	Grad 4	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
QT-Zeit-Verlängerung	> 500 ms	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf < 480 ms oder Rückbildung zum Ausgangszustand
Diarrhoe	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0 – 1 oder Rückbildung zum Ausgangszustand
	Grad 4 (trotz medikamentöser Behandlung)	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
<p>g: Gramm; ms: Millisekunden; PRES: Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom; RPLS: Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom</p> <p>*: Laborwertabweichungen (Grad 4), die als nicht lebensbedrohlich eingestuft werden, können wie schwere Nebenwirkungen (z. B. Grad 3) behandelt werden.</p> <p>(Eisai GmbH 2020a)</p>			

Tabelle 3-29: Dosisanpassungen der empfohlenen Lenvatinib-Tagesdosis<sup>a</sup>

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

mg: Milligramm  
a: Es liegen nur wenige Daten für Dosen unter 8 mg vor.  
(Eisai GmbH 2020a)

### *Spezielle Patientengruppen*

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

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

#### *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 der Fachinformation, Andere spezielle Patientengruppen.

#### *Patienten mit Leberfunktionsstörungen*

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

#### *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 10 mg Lenvatinib mit 5 mg Everolimus einmal täglich. Je nach individueller Verträglichkeit können weitere Dosisanpassungen erforderlich sein. Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz wurden nicht untersucht, sodass die Anwendung von Lenvatinib bei diesen Patienten nicht empfohlen wird. Siehe auch Abschnitt 4.8 der Fachinformation, Andere spezielle Patientengruppen.

#### *Ältere Patienten*

Es ist keine Anpassung der Anfangsdosis auf Grund des Alters erforderlich. Über die Anwendung bei Patienten  $\geq 75$  Jahre liegen nur begrenzte Daten vor. Siehe auch Abschnitt 4.8 der Fachinformation, Andere spezielle Patientengruppen.

#### *Kinder und Jugendliche*

Lenvatinib darf bei Kindern im Alter unter 2 Jahren nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit aus 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 der Fachinformation, Andere spezielle Patientengruppen).

#### *Körpergewicht unter 60 kg*

Eine Anpassung der Anfangsdosis auf der Grundlage des Körpergewichts ist nicht erforderlich. Zu Patienten mit einem Körpergewicht unter 60 kg und RCC liegen bisher nur begrenzte Daten vor (siehe auch Abschnitt 4.8 der Fachinformation, Andere spezielle Patientengruppen).

#### *Patienten mit hohem ECOG-Leistungsstatus*

Patienten mit einem ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Leistungsstatus von 2 oder höher waren von der RCC-Studie ausgeschlossen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Patienten wurde nicht bewertet.

### **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**

#### *Hypertonie*

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über eine in der Regel früh im Behandlungsverlauf auftretende Hypertonie berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). 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 Behandlungsunterbrechungen oder Dosisreduktionen von Lenvatinib möglichst zu vermeiden. Die Behandlung mit Antihypertensiva sollte begonnen werden, sobald das Vorliegen einer Hypertonie bestätigt ist.

Der Blutdruck sollte nach der ersten Behandlungswoche mit Lenvatinib kontrolliert werden, anschließend in den ersten 2 Monaten alle 2 Wochen und dann sollte die Kontrolle monatlich erfolgen. Die Wahl der antihypertensiven Behandlung sollte individuell auf die klinische Situation des Patienten abgestimmt werden und sich an dem medizinischen Standard orientieren. Bei bisher normotensiven Patienten sollte eine Monotherapie mit einem Standard-Antihypertensivum begonnen werden, sobald eine Hypertonie festgestellt wird. Bei denjenigen Patienten, die bereits eine antihypertensive Medikation erhalten, kann die Dosis des angewendeten Arzneimittels erhöht werden, wenn es angemessen ist, oder es können zusätzlich ein oder mehrere Arzneimittel einer anderen Klasse von Antihypertensiva gegeben werden. Sofern erforderlich, sollte die Behandlung der Hypertonie nach den Empfehlungen in Tabelle 3-30 durchgeführt werden.

Tabelle 3-30: Empfohlene Hypertonie-Behandlung

Blutdruckwerte (BD)	Empfohlene Maßnahme
Systolischer BD $\geq 140$ mmHg bis $< 160$ mmHg oder diastolischer BD $\geq 90$ mmHg bis $< 100$ mmHg	Weiterbehandlung mit Lenvatinib und Beginn einer antihypertensiven Therapie, sofern diese nicht bereits erfolgt ODER Weiterbehandlung mit Lenvatinib und Erhöhung der Dosis der aktuellen antihypertensiven Therapie oder Gabe einer zusätzlichen antihypertensiven Therapie.
Systolischer BD $\geq 160$ mmHg oder diastolischer BD $\geq 100$ mmHg trotz optimaler antihypertensiver Therapie	Vorübergehendes Absetzen von Lenvatinib Wenn der systolische BD $\leq 150$ mmHg, der diastolische BD $\leq 95$ mmHg ist und der Patient mindestens 48 Stunden lang eine konstante Dosis einer antihypertensiven Therapie erhalten hat, kann die Behandlung mit Lenvatinib mit reduzierter Dosis fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).
Lebensbedrohliche Folgen (maligne Hypertonie, neurologisches Defizit oder hypertensive Krise)	Eine Notfallbehandlung ist indiziert. Lenvatinib absetzen und eine adäquate medizinische Behandlung durchführen.
BD: Blutdruckwert; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule (Eisai GmbH 2020a)	

### *Aneurysmen und Arterien-dissektionen*

Die Verwendung von VEGF-Signalweg-Hemmern bei Patienten mit oder ohne Hypertonie kann die Entstehung von Aneurysmen und/ oder Arterien-dissektionen begünstigen. Vor Beginn

der Behandlung mit Lenvatinib sollte dieses Risiko bei Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie oder Aneurysmen in der Vorgeschichte sorgfältig abgewogen 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 oralen Kontrazeptiva angewendet wird.

#### *Proteinurie*

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

#### *Niereninsuffizienz und Nierenfunktionsstörung*

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

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

#### *Herzinsuffizienz*

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über eine Herzinsuffizienz (< 1 %) und eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). 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 posteriors Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS)*

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

### *Hepatotoxizität*

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde am häufigsten über einen Anstieg von Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase und Bilirubin im Blut als Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Leber berichtet. Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von Leberversagen und akute Hepatitis berichtet (< 1 %; siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Die Fälle von Leberversagen wurden im Allgemeinen bei Patienten mit fortgeschrittenen Lebermetastasen berichtet. Die Leberfunktionswerte sollten vor Beginn der Behandlung kontrolliert werden, anschließend sollte die Kontrolle in den ersten 2 Monaten alle 2 Wochen und danach monatlich während der Behandlung erfolgen. Bei einer Hepatotoxizität ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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

### *Arterielle Thromboembolien*

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

### *Blutungen*

In klinischen Studien sind schwerwiegende tumorbedingte Blutungen, einschließlich tödlich verlaufender Blutungen, aufgetreten und wurden auch aus Erfahrungen nach dem

Inverkehrbringen berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation, „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“). 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 Tumorinvasion / -infiltration von wichtigen Blutgefäßen (wie z. B. der Arteria carotis) sollte berücksichtigt werden, weil durch Schrumpfen / Nekrose des Tumors infolge 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 Auftreten von Blutungen kann eine Behandlungsunterbrechung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Tabelle 3-12).

#### *Gastrointestinale Perforation oder Fistelbildung*

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

#### *Nichtgastrointestinale Fisteln*

Die Patienten können während der Behandlung mit Lenvatinib einem erhöhten Risiko für die Bildung von Fisteln ausgesetzt sein. In klinischen Studien und gemäß Erfahrungen 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 Tumorregression oder -nekrose auf. Frühere Operationen oder Radiotherapien können Risikofaktoren sein, die hierzu 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) muss die Behandlung mit Lenvatinib dauerhaft abgesetzt werden. Über den Nutzen einer Behandlungsunterbrechung oder Dosisreduktion zur Kontrolle 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.

### *QT-Zeit-Verlängerung*

Eine Verlängerung der QT-/QTc-Zeit wurde häufiger bei Patienten berichtet, die mit Lenvatinib behandelt wurden, als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Bei allen Patienten, unter besonderer Berücksichtigung derjenigen mit kongenitalem Long-QT-Syndrom, Myokardinsuffizienz und Bradyarrhythmien, und bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie die QT-Zeit verlängern (z. B. Antiarrhythmika der Klasse Ia und III), sollten regelmäßig Elektrokardiogramme durchgeführt werden. Lenvatinib sollte vorübergehend abgesetzt werden, wenn sich QT-Zeit-Verlängerungen von über 500 ms entwickeln. Nach Rückbildung der QTc-Zeit-Verlängerung auf <480 ms oder zum Ausgangswert kann die Lenvatinib-Behandlung mit einer reduzierten Dosis fortgesetzt werden.

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

### *Störung der Suppression des Thyreoideastimulierenden Hormons / Schilddrüsenfunktionsstörung*

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

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

### *Diarrhoe*

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

### *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.

### *Kieferosteonekrose*

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von Kieferosteonekrose berichtet. In manchen berichteten Fällen handelte es sich um Patienten, die eine vorherige oder gleichzeitige antiresorptive Knochentherapie und/oder andere Angiogenese-Hemmer wie z. B. Bevacizumab, TKI oder mTOR-Inhibitoren erhalten hatten. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Lenvatinib entweder gleichzeitig mit oder im Anschluss an antiresorptive Medikamente und/oder Angiogenese-Hemmer verabreicht wird. Invasive Dentaleingriffe stellen einen bekannten Risikofaktor dar. Vor der Behandlung mit Lenvatinib sollten eine zahnärztliche Untersuchung und eine angemessene Zahnvorsorge in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die zuvor intravenöse Bisphosphonate erhalten haben oder diese derzeit erhalten, sollten invasive Dentaleingriffe nach Möglichkeit vermieden werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

### *Spezielle Patientengruppen*

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

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

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### *Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Frauen*

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

### *Schwangerschaft*

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

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

### *Stillzeit*

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

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

### *Fertilität*

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

## **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

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

## **Überdosierung**

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

## **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### *Auswirkung anderer Arzneimittel auf Lenvatinib*

#### Chemotherapeutika

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

### *Auswirkung von Lenvatinib auf andere Arzneimittel*

#### CYP3A4-Substrate

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).

**Weitere ausführliche Informationen sind bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Lenvatinib unbedingt zu beachten. Die für den Stand dieses Nutzendossiers relevante Fachinformation (Stand: November 2020) ist Modul 5 beigelegt. Für die in der Fachinformation zu Kisplyx® in den Abschnitten 4.2 und 4.8 vorgenommenen Verweise ist bitte die vollständige, aktuelle und verbindliche Fachinformation zu Lenvima® (Lenvatinib in der Therapie des radiojod-refraktären, differenzierten Schilddrüsenkarzinoms bzw. des hepatozellulären Karzinoms) unbedingt entsprechend zu beachten. Die für den Stand dieses Nutzendossiers relevante Fachinformation von Lenvima® (Stand: November 2020) ist ebenfalls 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 II des European Public Assessment Reports (EPAR) – Product Information übernommen (EMA 2019).

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

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

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

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

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

Die folgende Beschreibung in Tabelle 3-31 wurde der aktuellen Version des EU Risk Management Plan Version 11.4 für Kispplx<sup>®</sup> / Lenvima<sup>®</sup> (Lenvatinib) der European Medicines Agency (EMA) (Stand 26.02.2020) entnommen (EMA 2020).

Tabelle 3-31: Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem EU Risk-Management-Plan

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
<b>Identifizierte Risiken</b>		
Proteinurie und nephrotisches Syndrom	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.8</li> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4, in denen Empfehlungen zur Kontrolle des Urins auf Proteine und Behandlung der Proteinurie oder des nephrotischen Syndroms aufgeführt sind.</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 4</li> </ul>	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studien 201, 211, 303, 218, 307
Nierenversagen und Nierenfunktionsstörung	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.8</li> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4, in denen Empfehlungen zum Management der Risikofaktoren und zur Behandlung von Nierenversagen und Nierenfunktionsstörung aufgeführt sind.</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 4</li> </ul>	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studien 201, 211, 303, 218, 307
Herzinsuffizienz	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.8</li> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4, in denen Empfehlungen zur Überwachung und zur Behandlung einer Herzinsuffizienz aufgeführt sind.</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 4</li> </ul>	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studien 201, 211, 303, 218, 307
Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 4</li> </ul>	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studien 201, 211, 303, 218, 307
Hepatotoxizität	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.8</li> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4, in denen Empfehlungen zur Kontrolle der Leberfunktion und zur Behandlung einer Hepatotoxizität aufgeführt sind.</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 4</li> </ul>	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studien 201, 211, 303, 218, 307, 508
Blutungen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 4</li> </ul>	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studien 201, 211, 303, 218, 307
Arteriell-thromboembolisches Ereignis (ATE)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.8</li> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.4, in dem die Empfehlung zum Absetzen der Behandlung bei Auftreten einer arteriellen Thromboembolie aufgeführt ist.</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 4</li> </ul>	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studien 201, 211, 303, 218, 307

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Pharmakovigilanzaktivitäten</b>
Verlängerung der QTc-Zeit	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.8</li> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4, in denen Empfehlungen zur Kontrolle der Elektrolyte und zur Behandlung der QT-Zeit-Verlängerung aufgeführt sind.</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 4</li> </ul>	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studien 201, 211, 303, 218, 307
Hypothyreose	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.8</li> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.4, in dem Empfehlungen zur Kontrolle der Schilddrüsenfunktion aufgeführt sind</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 4</li> </ul>	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studien 201, 211, 303, 218, 307
Gastrointestinale Perforation und Fistelbildung	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8</li> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.2, in dem Empfehlungen zu Dosisanpassungen / zum Absetzen aufgeführt sind</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 4</li> </ul>	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studien 201, 211, 303, 218, 307
Fisteln, die nicht den Gastrointestinaltrakt betreffen und Pneumothorax	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.8</li> <li>• 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.</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 4</li> </ul>	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studien 201, 211, 303, 218, 307
<b>Potenzielle Risiken</b>		
Venöses thromboembolisches Ereignis (VTE)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.8</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 4</li> </ul>	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studien 201, 211, 303, 218, 307
Abnormaler Schwangerschaftsausgang, Ausscheidung in die Muttermilch	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.6</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 2</li> </ul>	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine
Fertilität von Männern und Frauen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.6</li> </ul>	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine
Knochen- und Zahnanomalien bei Kindern und Jugendlichen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 5.3</li> </ul>	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studie 207

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
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.	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studien 201, 211, 303, 218, 307
Erkrankungen, die einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) ähneln	Nicht zutreffend.	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studien 201, 211, 303, 218, 307
Überdosierung (Everolimus als Begleitmedikation)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation Abschnitt 4.2</li> <li>Gebrauchsinformation Abschnitt 2</li> </ul>	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine
<b>Fehlende Informationen</b>		
Anwendung bei schweren Leberfunktionsstörungen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation Abschnitt 4.2</li> <li>Gebrauchsinformation Abschnitt 2</li> </ul>	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine
Anwendung bei schweren Nierenfunktionsstörungen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation Abschnitt 4.2</li> <li>Gebrauchsinformation Abschnitt 2</li> </ul>	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine
Langzeitanwendung	Nicht zutreffend	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: ISS
ATE: Arteriell-thromboembolisches Ereignis; EU: Europäische Union; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; ISS: Integrated Summary of Safety; PRES: Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom; VTE: Venöses thromboembolisches Ereignis (EMA 2020)		

*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 abweichende weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung zu benennen.

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

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

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

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

- Fachinformation Kispplx<sup>®</sup> (Eisai GmbH 2020a)
- Fachinformation Lenvima<sup>®</sup> (Eisai GmbH 2020b)
- Kispplx: EPAR Product Information (EMA 2019)
- Kispplx: EU Risk Management Plan für Lenvima/Kispplx (Lenvatinib) (EMA 2020)

### **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 GmbH 2020a. *Fachinformation Kispplx<sup>®</sup> 4 mg/10 mg Hartkapseln: Stand November 2020.* Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 09.12.2020.
2. Eisai GmbH 2020b. *Fachinformation Lenvima<sup>®</sup> 4 mg/10 mg Hartkapseln: Stand November 2020.* Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 09.12.2020.
3. European Medicines Agency (EMA) 2019. *Assessment Report for Kispplx / lenvatinib (EPAR) Product Information: Anhänge I - III.* Data on file.
4. European Medicines Agency (EMA) 2020. *EU Risk Management Plan for Lenvima/Kispplx (Lenvatinib)* EMEA/H/C/003727/R/0031. Data on file.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-32: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
<b>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Lenvatinib)</b>			
1	Blutdruckmessung	Der Blutdruck <u>sollte</u> vor der Behandlung mit Lenvatinib gut eingestellt werden und Patienten mit bekannter Hypertonie <u>sollten</u> 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 Behandlungsunterbrechungen oder Dosisreduktionen von Lenvatinib möglichst zu vermeiden. Die Behandlung mit Antihypertensiva <u>sollte</u> begonnen werden, sobald das Vorliegen einer Hypertonie bestätigt ist. Der Blutdruck <u>sollte</u> nach der ersten Behandlungswoche mit Lenvatinib kontrolliert werden, anschließend in den ersten 2 Monaten alle 2 Wochen und dann <u>sollte</u> die Kontrolle monatlich erfolgen. Die Wahl der	Nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		antihypertensiven Behandlung <u>sollte</u> individuell auf die klinische Situation des Patienten abgestimmt werden und sich an dem medizinischen Standard orientieren. (S. 2, Abschnitt 4.4 Hypertonie)	
2	Überwachung einer kardialen Dekompensation	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). Die Patienten <u>sollten</u> 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. (S.3, Abschnitt 4.4 Herzinsuffizienz)	Nein
3	Überwachung der Nierenfunktion	Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Nierenfunktionsstörungen und Niereninsuffizienz berichtet (siehe Abschnitt 4.8, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Als Hauptrisikofaktor wurde eine Dehydrierung und/oder Hypovolämie aufgrund von gastrointestinaler Toxizität ermittelt. Die gastrointestinale Toxizität <u>muss</u> aktiv behandelt werden, um das Risiko einer Nierenfunktionsstörung oder einer Niereninsuffizienz zu reduzieren. Bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, welche auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, ist Vorsicht geboten, da die Kombinationsbehandlung möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für eine akute Niereninsuffizienz verbunden ist. Möglicherweise ist eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Bei schwerer Nierenfunktionsstörung <u>muss</u> die Anfangsdosis von Lenvatinib angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2). (S.3, Abschnitt 4.4 Niereninsuffizienz und Nierenfunktionsstörung)	Ja
4	Testung auf Proteinurie	Der Urin <u>sollte</u> 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).	Nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von nephrotischem Syndrom berichtet. Bei Auftreten eines nephrotischen Syndroms <u>muss</u> Lenvatinib abgesetzt werden. (S.3, Abschnitt 4.4 Proteinurie)	
5	Testung der Leberfunktionswerte	Die Leberfunktionswerte <u>sollten</u> vor Beginn der Behandlung kontrolliert werden, anschließend <u>sollte</u> die Kontrolle in den ersten 2 Monaten alle 2 Wochen und danach monatlich während der Behandlung erfolgen. (S.3, Abschnitt 4.4 Hepatotoxizität)	Nein
6	Durchführen von Elektrokardiographien (EKG)	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), <u>sollten</u> regelmäßig Elektrokardiogramme durchgeführt werden. (S.4, Abschnitt 4.4 QT-Zeit-Verlängerung)	Nein
7	Messung der Elektrolyte	Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie, Hypokalzämie oder Hypomagnesiämie können das Risiko für eine QT-Zeit-Verlängerung erhöhen und daher <u>sollten</u> Elektrolytabweichungen bei allen Patienten vor dem Beginn der Behandlung überwacht und korrigiert werden. Ferner <u>sollten</u> während der Behandlung regelmäßige EKG-Kontrollen und Untersuchungen der Elektrolyte (Magnesium, Kalium und Kalzium) erwogen werden. Die Kalziumspiegel im Blut <u>sollten</u> mindestens einmal monatlich kontrolliert werden und bei Bedarf <u>sollte</u> während der Lenvatinib-Behandlung eine Kalziumsupplementierung erfolgen. (S.4, Abschnitt 4.4 Abschnitt QT-Zeit-Verlängerung)	Nein
8	Überwachung der Schilddrüsenfunktion	Die Schilddrüsenfunktion <u>muss</u> vor Einleitung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Lenvatinib überwacht werden. (S.4, Abschnitt 4.4 Störung der Suppression des Thyreoideastimulierenden Hormons/Schilddrüsenfehlfunktion)	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
<b>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Everolimus als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib)</b>			
9	Überwachung der Nierenfunktion	Die Nierenfunktion <u>sollte</u> überwacht werden, vor allem, wenn die Patienten zusätzliche Risikofaktoren haben, die die Nierenfunktion weiter verschlechtern könnten. Die Überwachung der Nierenfunktion, einschließlich Messungen von Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN), Protein im Urin oder Serum-Kreatinin, wird vor Behandlungsbeginn mit Afinitor und danach in regelmäßigen Intervallen <u>empfohlen</u> . (S.3, Abschnitt 4.4 Fälle von Nierenversagen; Labortests und Überwachung – Nierenfunktion)	Nein
10	Überwachung der Nüchtern glukose	Eine Überwachung der Nüchtern glukose vor Behandlungsbeginn mit Afinitor und danach in regelmäßigen Intervallen wird <u>empfohlen</u> . (S.3, Abschnitt 4.4 Labortests und Überwachung – Serum glukose)	Nein
11	Überwachung der Serum lipide	Es wird sowohl die Überwachung von Cholesterin und der Triglyzeride im Blut vor Behandlungsbeginn mit Afinitor und danach in regelmäßigen Intervallen, als auch die Behandlung mit einer angemessenen medikamentösen Therapie <u>empfohlen</u> . (S.3, Abschnitt 4.4 Labortests und Überwachung – Serum lipide)	Nein
12	Differential- blutbild	Eine Kontrolle des Differentialblutbildes vor Behandlungsbeginn mit Afinitor und danach in regelmäßigen Intervallen wird <u>empfohlen</u> . (S.3, Abschnitt 4.4 Labortests und Überwachung – Hämatologische Parameter)	Nein

Unabhängig von den Angaben in der obigen Tabelle 3-32, die auf die Regelungen in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V abstellen, sind, wie oben in Abschnitt 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung angeführt, weitere ausführliche Informationen bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Lenvatinib unbedingt zu beachten. Die für den Stand dieses Nutzendossiers relevante Fachinformation (Stand: November 2020) ist Modul 5 beigelegt. Für die in der Fachinformation zu Kispalyx® in den Abschnitten 4.2 und 4.8 vorgenommenen Verweise ist bitte die vollständige, aktuelle und verbindliche Fachinformation zu Lenvima® (Lenvatinib in der Therapie des radiojod-refraktären, differenzierten Schilddrüsenkarzinoms bzw. des hepatozellulären Karzinoms) unbedingt entsprechend zu beachten. Die für den Stand dieses Nutzendossiers relevante Fachinformation von Lenvima® (Stand: November 2020) ist ebenfalls Modul 5 beigelegt.

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Lenvatinib: November 2020 (Eisai GmbH 2020a, 2020b)

Everolimus: Juni 2020 (Novartis 2020)

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.*

Es wurden keine zwingend erforderlichen Leistungen identifiziert, die nicht bereits Bestandteil des EBM sind.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

EBM 4. Quartal 2020, Fassung mit Wirkung vom 01.10.2020 (KBV 2020)

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Eisai GmbH 2020a. *Fachinformation Kisplyx<sup>®</sup> 4 mg/10 mg Hartkapseln: Stand November 2020*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 09.12.2020.
2. Eisai GmbH 2020b. *Fachinformation Lenvima<sup>®</sup> 4 mg/10 mg Hartkapseln: Stand November 2020*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 09.12.2020.
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2020. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Fassung mit Wirkung vom 1. Oktober 2020*. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>, abgerufen am: 09.10.2020.
4. Novartis Pharma GmbH (Novartis) 2020. *Fachinformation Afinitor<sup>®</sup> 2,5/5/10 mg Tabletten: Stand Juni 2020*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 09.12.2020.