

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lenvatinib (Lenvima[®])

Eisai GmbH

Modul 3 C

In Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt

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

Stand: 07.12.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
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	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
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	46
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	46
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	52
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	61
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	73
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	81
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	82
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	84
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	86
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	86
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	99
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	100
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	100
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	103
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	104
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	104
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	105
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	110

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Risikofaktoren für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms	20
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms nach TNM und FIGO.....	24
Tabelle 3-3: Risikogruppeneinteilung zur Therapieentscheidung	25
Tabelle 3-4: Epidemiologische Maßzahlen für Tumore des Gebärmutterkörpers, ICD-10 C54-C55 nach RKI.....	31
Tabelle 3-5: Inzidenz und Mortalität von Tumoren des Gebärmutterkörpers im Jahr 2016, ICD-10 C54-C55 nach ZfKD	32
Tabelle 3-6: Prognose der Inzidenz von Tumoren des Gebärmutterkörpers in Deutschland ..	33
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-8: Herleitung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation.....	37
Tabelle 3-9: Anzahl der Patientinnen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	39
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-15: Kosten pro Einheit – Natriumchlorid-Lösung	66
Tabelle 3-16: Kosten pro Einheit – Diurese mit Mannitol.....	67
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	69
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	70
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	74
Tabelle 3-20: Nebenwirkungen, die eine Dosisanpassung von Lenvatinib erfordern	88
Tabelle 3-21: Dosisanpassungen der empfohlenen Tagesdosis von Lenvatinib bei EC- Patientinnen ^a	89
Tabelle 3-22: Empfohlene Hypertonie-Behandlung	92
Tabelle 3-23: Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem EU Risk-Management-Plan....	101

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 105

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Anatomie der weiblichen Geschlechtsorgane.....	19

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAP	Apothekenabgabepreis
Abzgl.	Abzüglich
ACSC	Australian Cancer Survivor Centre
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartataminotransferase
ATC	Anaplastic Thyroid Carcinoma (anaplastisches Schilddrüsenkarzinom)
ATE	Arteriell-thromboembolisches Ereignis
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BD	Blutdruckwert
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best Supportive Care
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cm	Zentimeter
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DKH	Deutsche Krebshilfe
dl	Deziliter
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DTC	Differentiated Thyroid Carcinoma (differenziertes Schilddrüsenkarzinom)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EC	Endometrial Carcinoma (Endometriumkarzinom)
EKG	Elektrokardiogramm

EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESP	European Society of Pathology
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
EU	Europäische Union
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HCC	Hepatocellular Carcinoma (hepatozelluläres Karzinom)
HNPCC	Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (Lynch-Syndrom)
HR	Hazard Ratio
ICD	International Classification of Diseases
ICI	Immun-Checkpoint-Inhibitor
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
m ²	Quadratmeter
max	Maximum
mg	Milligramm
MGA	Megestrolacetat
min	Minimum

ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MPA	Medroxyprogesteronacetat
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
N	Normgröße
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
Nr.	Nummer
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrage)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PCO-Syndrom	Polycystic Ovary Syndrome (polyzystisches Ovarialsyndrom)
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PPE	Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PSUR	Periodic Safety Update Report (regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht)
PZN	Pharmazentralnummer
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RKI	Robert Koch-Institut
RPLS	Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom
SGB	Sozialgesetzbuch
SHBG	Sexualhormonbindendes Globulin
St	Stück
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	Tumor, (Lymph) Nodes, (Distant) Metastasis
TPC	Treatment of Physician's Choice (Therapie nach Maßgabe des Arztes)
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
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 (Weltgesundheitsorganisation)
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.

Lenvima ist in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt,

angezeigt (Eisai GmbH 2021a). Als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ bestimmt (G-BA 2021c).

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 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) wurde in Anspruch genommen und fand am 12.02.2021 mit der Vorgangsnummer 2020-B-357 in Form einer Videokonferenz mit der Geschäftsstelle des G-BA statt. Mit Schreiben vom 01.03.2021 übermittelte der G-BA der Eisai GmbH (nachfolgend „Eisai“) die vorläufige Fassung der Niederschrift zum Beratungsgespräch, Änderungswünsche und Kommentare sowie eine Stellungnahme zur ZVT Bestimmung wurden von Eisai mit Schreiben vom 15.03.2021 zurück an den G-BA gesandt (G-BA 2021b). Die Darstellungen der Position von Eisai wurden an einigen Stellen ergänzt und die finale Fassung der Niederschrift mit Schreiben des G-BA vom 31.03.2021 an Eisai geschickt (G-BA 2021c).

Vom G-BA wurde für das Anwendungsgebiet (AWG) „Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger systemischer platinhaltiger Chemotherapie eine Krankheitsprogression aufweisen und für eine kurative Operation oder Bestrahlung nicht geeignet sind“ folgende ZVT bestimmt: „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ (G-BA 2021c).

Im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes (treatment of physician's choice, TPC) betrachtet der G-BA folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren:

- „Endokrine Therapie:
 - Medroxyprogesteronacetat,
 - Megestrolacetat;
 - Systemische Chemotherapie, die auch eine Platin-basierte Re-Therapie sein kann:
 - Cisplatin (Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin),
 - Doxorubicin (Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin),
 - Carboplatin in Kombination Paclitaxel;
- sowie eine Best-Supportive-Care alleine.“

Im Nachgang zu diesem Beratungsgespräch ergab sich eine Änderung des ursprünglich geplanten AWG von „Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung von

erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, die nach vorheriger systemischer Therapie eine Krankheitsprogression aufweisen und für eine kurative Operation oder Bestrahlung nicht geeignet sind“ zu „Lenvima in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt“. Durch die Aufnahme der „Platin-basierten“ Therapie stimmt die durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) vorgenommene Wortlautänderung mit dem durch den G-BA zugrunde gelegten AWG noch mehr überein als dem von Eisai ursprünglich geplanten und in der Beratungsanforderung eingereichten AWG. Die vom G-BA definierte ZVT bleibt von den Änderungen insgesamt unberührt, da die Grundlage, auf der der G-BA die ZVT Bestimmung vorgenommen hat, bestehen bleibt.

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.

Aus Sicht von Eisai ist die ZVT für den Wirkstoff Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms (endometrial carcinoma, EC) bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, TPC unter besonderer Berücksichtigung von Doxorubicin. Weitere vom G-BA benannte Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sind als nachrangig zu betrachten. Die Bestimmung von Best Supportive Care (BSC) als Teil der ZVT durch den G-BA ist für Eisai nicht hinreichend nachvollziehbar.

Best Supportive Care

Der G-BA benennt „BSC alleine“ im Rahmen einer TPC als ZVT für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem EC, die nach vorheriger systemischer platinhaltiger Therapie eine Krankheitsprogression aufweisen und für eine kurative Operation oder Bestrahlung nicht geeignet sind. Als BSC wird gemäß G-BA diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Es handelt sich demnach um

eine Begleitbehandlung, die eine bestmögliche unterstützende Fürsorge oder optimale symptomatische Therapie bei Krebspatienten darstellt. Diese unterstützenden Behandlungsoptionen sind in den deutschen S3-Leitlinien beschrieben (LLP Onkologie 2020a, 2020b). Gemäß den S3-Leitlinien wird eine alleinige Therapie mit BSC immer dann eingesetzt, wenn mit zugelassenen und bekannten, aktiven Wirkstoffen nicht mehr therapeutisch in die zugrundeliegende Erkrankung selbst eingegriffen werden kann. Solange es der Performance-Status zulässt, besitzen systemische Therapien einen Stellenwert im palliativmedizinischen Management (LLP Onkologie 2020a).

Die Patientenpopulation im AWG von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab kommt für eine weitere systemische Therapie mit zumindest lebensverlängerndem oder sogar kurativem Ansatz, jedoch nicht mehr für lokale kurative Verfahren wie eine Operation oder Bestrahlung in Betracht. BSC ist als ZVT für die Population im AWG von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab aus Sicht von Eisai auszuschließen. Ein Vergleich von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zu BSC wird im vorliegenden Dossier nicht dargestellt.

Endokrine Therapie

Die relevanten evidenzbasierten Leitlinien legen konsistent zueinander dar, dass es für Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung nur eingeschränkte Therapiemöglichkeiten gibt (Abu-Rustum 2021; Colombo 2013; Colombo 2016; Koh 2018; LLP Onkologie 2018). In der deutschen S3-Leitlinie wird für Frauen mit nicht lokal therapierbarem EC-Rezidiv oder bei Fernmetastasierung eine systemische Chemotherapie empfohlen (LLP Onkologie 2018).

Konsens der Leitlinienautoren ist es, dass es keine Daten gibt, die zeigen, dass eine endokrine Therapie bei Frauen mit Rezidiv nach EC gegenüber anderen Therapien zu einer Verbesserung der Überlebensdauer oder der Überlebensrate oder des progressionsfreien Überlebens (progression free survival, PFS) führt (LLP Onkologie 2018). Die Effektivität einer Hormontherapie bei Rezidiv nach EC gegenüber einer systemischen Chemotherapie oder BSC ist nicht durch kontrollierte Studien belegt. Darüber hinaus kommt eine Hormontherapie lediglich für einen sehr begrenzten Patientenkreis in Frage, was auch von Seiten der Fachgesellschaften im Rahmen der mündlichen Anhörung des Nutzenbewertungsverfahrens zu Dostarlimab hervorgehoben wurde (G-BA 2021a). Darum hat eine endokrine Therapie mit Medroxyprogesteronacetat (MPA) oder Megestrolacetat (MGA) als ZVT eine nachrangige Bedeutung und wird in diesem Dossier nicht im Vergleich dargestellt.

Systemische Chemotherapie

Die Sicherheit und Effektivität einer systemischen Chemotherapie bei Rezidiv nach EC wurde in einer Vielzahl von klinischen Studien untersucht (LLP Onkologie 2018). Aus Sicht der S3-Leitlinie ist dabei die Überlegenheit eines bestimmten Chemotherapieregimes bei Frauen mit Rezidiv nicht erwiesen. Es werden aber Platinsalze, Anthrazykline und Taxane als effektivste Substanzen zur chemotherapeutischen Behandlung eines fortgeschrittenen oder

rezidivierten EC genannt. Eine bevorzugte Chemotherapiesubstanz oder eine Chemotherapie-kombination kann nicht empfohlen werden. Aktive Substanzen sind Doxorubicin, Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Paclitaxel, Docetaxel, Methotrexat, Vinblastin und Ifosfamid.

Cisplatin und Carboplatin sind Platinderivate, die gemäß Leitlinien als Bestandteil der ersten systemischen Therapie entweder in der Adjuvanz oder im Rahmen der fortgeschrittenen bzw. metastasierten Situation zum Einsatz kommen (LLP Onkologie 2018). Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab soll zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden EC bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, eingesetzt werden. In der Praxis gibt es Patientengruppen, für die eine weitere Behandlung mit einem Platinderivat in Frage kommen kann. Als ZVT für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab nach vorheriger systemischer Platin-basierter Therapie spielen diese Platin-basierten Wirkstoffe durch ihren Einsatz als erste systemische Therapie aber eine untergeordnete Rolle. Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel wird gegenwärtig als Behandlungsstandard im Rahmen der Erstlinientherapie des EC angesehen, wodurch die obigen Ausführungen zur Platin-basierten Re-Therapie deutlich unterstützt werden. Auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) betont in ihrer Stellungnahme, dass für Patientinnen nach vorheriger Platin-basierter Chemotherapie eine erneute Platin-haltige Therapie nicht immer die erste Wahl ist, insbesondere bei kurzem rezidivfreien Intervall oder bei Progress unter Therapie. Sie verweist in diesem Zusammenhang primär auf Doxorubicin-haltige Therapien (AkdÄ 2020). Diese Sichtweise wird auch von Vertretern der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) geteilt, die darauf hinweisen, dass eine Platin-basierte Re-Therapie nur für wenige Patientinnen geeignet ist (G-BA 2021a). Aus Sicht von Eisai ist in diesem Zusammenhang auch auf den erheblichen Anteil an Patientinnen mit Platin-resistenter Erkrankung hinzuweisen (Nagao 2013), der die beschriebenen Aussagen der AkdÄ und DGHO stützt.

Aufgrund der herausragenden Rolle von Doxorubicin in der Therapie von erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC, hält Eisai den vorgelegten Single-Komparator Vergleich gegenüber Doxorubicin für hinreichend geeignet, um einen relevanten Ausschnitt der in Deutschland bestehenden Versorgungsrealität abzubilden. Doxorubicin ist im EC eine der am besten untersuchten Substanzen und weist somit eine vergleichsweise hohe Evidenzbasis im AWG auf. Dies zeigt sich insbesondere an der Vielzahl von Studien, die Doxorubicin als Vergleichssubstanz enthalten (Aapro 2003; Brooks 2019; Fleming 2007; McMeekin 2015; Thigpen 1994; Thigpen 2004). Im Nutzenbewertungsverfahren zu Dostarlimab wurden vom pharmazeutischen Unternehmen darüber hinaus aktuelle Daten zur Versorgungssituation in Deutschland und in anderen Ländern präsentiert, die zeigen, dass Doxorubicin die am häufigsten eingesetzte Chemotherapie in der Behandlung des fortgeschrittenen / rezidivierenden EC ist (G-BA 2021a). Des Weiteren wird Doxorubicin als eine der wirksamsten Therapien im Rahmen der Leitlinie der European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) und European Society of Pathology (ESP) vom Dezember 2020 hervorgehoben

(Concin 2021). Die herausragende Rolle von Doxorubicin wird aus Sicht von Eisai zusätzlich durch die Nachrangigkeit der endokrinen Therapien und Platin-basierten Re-Therapien unterstrichen, die gemäß den Vertretern der Fachgesellschaften lediglich für sehr wenige Patientinnen geeignet sind (G-BA 2021a).

Im vorliegenden Dossier wird der Nachweis des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab anhand eines direkten Vergleichs gegenüber TPC mit Doxorubicin dargestellt.

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.

Im Rahmen der Erstellung des Abschnitts 3.1.2 wurden die Dokumente aus der Informationsbeschaffung für die G-BA-Beratungsanfrage verwendet (Eisai GmbH 2020). Darüber hinaus wurden das Dokument zu den Änderungsvorschlägen zur vorläufigen Niederschrift zum Beratungsgespräch sowie die vorläufige und finale Niederschrift des G-BA inkl. Stellungnahmen der Fachgesellschaften als Quellen herangezogen (AkdÄ 2020; DGGG 2021; Eisai GmbH 2021b; G-BA 2021b, 2021c).

Das vorliegende AWG wurde der Fachinformation zu Lenvatinib (Lenvima[®]) entnommen (Eisai GmbH 2021a).

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. Aapro M. S., Bolis G., van Wijk F. H. et al. 2003. *Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: Definite results of a randomized study (55872) by the EORTC Gynecological Cancer Group*. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology 14 (n.a.), S. 441–448.
2. Abu-Rustum N. R., Yashar C. M., Bradley K. et al. 2021. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]): Uterine Neoplasms Version 4.2021*. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/guidelines/category_1#site, abgerufen am: 26.11.2021.

3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2020. *Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel §7 Abs. 6. 2020-B-357*. Data on file.
4. Brooks R. A., Fleming G. F., Lastra R. R. et al. 2019. *Current recommendations and recent progress in endometrial cancer*. CA: a cancer journal for clinicians 69 (4), S. 258–279.
5. Colombo N., Creutzberg C., Amant F. et al. 2016. *ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology 27 (1), S. 16–41.
6. Colombo N., Preti E., Landoni F. et al. 2013. *Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology 24 (Supplement 6), S. vi33-vi38.
7. Concin N., Matias-Guiu X., Vergote I. et al. 2021. *ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma*. International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society 31 (1), S. 12–39.
8. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2021. *Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel §7 Abs. 6. 2020-B-357*. Data on file.
9. Eisai GmbH 2020. *Anlage I zum 5. Kapitel - Anforderungsformular für eine Beratung, Lenvatinib*. Data on file.
10. Eisai GmbH 2021a. *Fachinformation Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln. Lenvatinib. Stand November 2021*. Data on file.
11. Eisai GmbH 2021b. *Änderungsvorschläge zur vorläufigen Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-357*. Data on file.
12. Fleming G. F. 2007. *Systemic chemotherapy for uterine carcinoma: Metastatic and adjuvant*. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 25 (20), S. 2983–2990.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021a. *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel §19 Abs. 2. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: hier: Dostarlimab (D-699)*. Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 25. Oktober 2021 von 11:05 bis 12:10 Uhr - Stenografisches Wortprotokoll. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-708/2021-10-25_Wortprotokoll_Dostarlimab_D-699.pdf, abgerufen am: 26.11.2021.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021b. *Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-357. Lenvatinib zur Behandlung des Endometriumkarzinoms*. Data on file.

15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021c. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-357. Lenvatinib zur Behandlung des Endometriumkarzinoms*. Data on file.
16. Koh W.-J., Abu-Rustum N. R., Bean S. et al. 2018. *Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN 16 (2), S. 170–199.
17. Leitlinienprogramm Onkologie der DKG, DKH, AWMF (LLP Onkologie) 2018. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom: Version 1.0 - April 2018*. AWMF-Registernummer: 032/034-OL. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_1.0.pdf, abgerufen am: 26.11.2021.
18. Leitlinienprogramm Onkologie der DKG, DKH, AWMF (LLP Onkologie) 2020a. *Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung: Langversion 2.2 - September 2020*. AWMF-Registernummer: 128/001OL. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>, abgerufen am: 26.11.2021.
19. Leitlinienprogramm Onkologie der DKG, DKH, AWMF (LLP Onkologie) 2020b. *S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen: Langversion 1.3 - Februar 2020*. AWMF-Registernummer: 032/054OL. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>, abgerufen am: 26.11.2021.
20. McMeekin S., Dizon D., Barter J. et al. 2015. *Phase III randomized trial of second-line ixabepilone versus paclitaxel or doxorubicin in women with advanced endometrial cancer*. Gynecologic oncology 138 (1), S. 18–23.
21. Nagao S., Nishio S., Michimae H. et al. 2013. *Applicability of the concept of "platinum sensitivity" to recurrent endometrial cancer: the SGSG-012/GOTIC-004/Intergroup study*. Gynecologic oncology 131 (3), S. 567–573.
22. Thigpen J. T., Blessing J. A., DiSaia P. J. et al. 1994. *A randomized comparison of doxorubicin alone versus doxorubicin plus cyclophosphamide in the management of advanced or recurrent endometrial carcinoma: A gynecologic oncology group study*. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 12 (7), S. 1408–1414.
23. Thigpen J. T., Brady M. F., Homesley H. D. et al. 2004. *Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: A gynecologic oncology group study*. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 22 (19), S. 3902–3908.

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

Tumore des Gebärmutterkörpers zählen zu den häufigsten gynäkologischen Krebserkrankungen in der entwickelten Welt. In Deutschland sind Tumore des Gebärmutterkörpers mit etwa 11.000 Neuerkrankungen pro Jahr die fünfthäufigste Krebserkrankung bei Frauen und die häufigste der weiblichen Geschlechtsorgane. Zu den Tumoren des Gebärmutterkörpers zählen das EC mit einem Anteil von 95,64 % (ICD-10 C54) und das im vorliegenden Dossier nicht weiter betrachtete Uterussarkom mit einem Anteil von 4,36 % (ICD-10 C55) (Eisai GmbH 2021b; ZfKD 2021a). Beim EC handelt es sich um entartete Schleimhautzellen in der obersten Zellschicht des Gebärmutterkörpers, die sich unkontrolliert vermehren und in das umliegende Gewebe einwachsen und es zerstören. Die Krebszellen können weiter in die Gebärmutterhöhle und / oder die darunterliegende Muskelschicht wachsen. Im fortgeschrittenen Stadium sind auch weitere Teile der weiblichen Geschlechtsorgane (siehe Abbildung 3-1) wie Gebärmutterhals und Eierstöcke betroffen. Im fortschreitenden Verlauf können auch umliegende Organe des Beckenbereichs wie die Blase betroffen sein. Im metastasierten Stadium sind vor allem Lymphknoten, Knochen, Leber oder Lunge befallen (Krebsinformationsdienst 2020a).

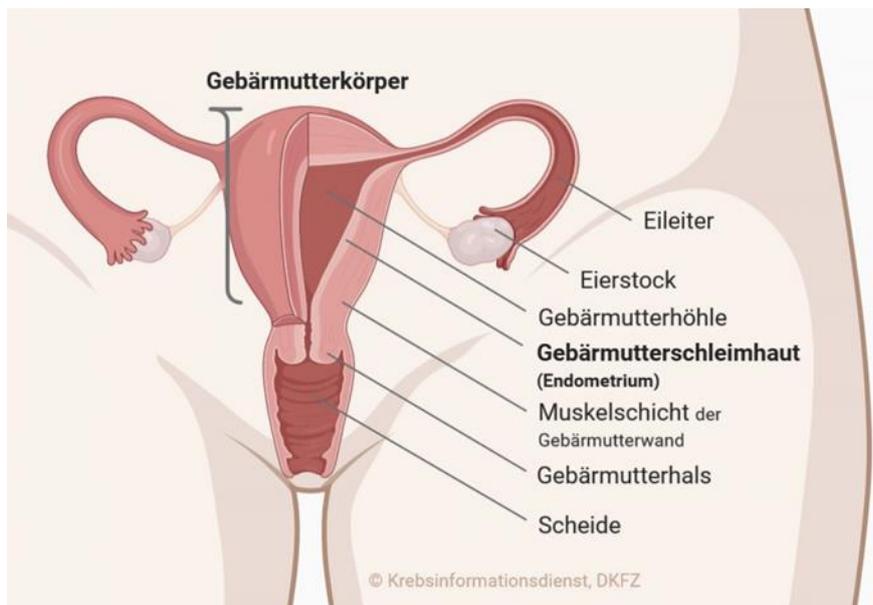


Abbildung 3-1: Anatomie der weiblichen Geschlechtsorgane

Quelle: Krebsinformationsdienst des deutschen Krebsforschungszentrums (Krebsinformationsdienst 2020a)

Laut Krebs in Deutschland sind die Karzinome des Gebärmutterkörpers histologisch meist endometrioid (von der Schleimhaut der Gebärmutter ausgehende) Adenokarzinome (LLP Onkologie 2018; RKI 2020). Darüber hinaus existieren weitere Typen des EC: muzinöses Adenokarzinom, seröses Adenokarzinom, klarzelliges Adenokarzinom, gemischtes Karzinom, undifferenziertes Karzinom, neuroendokrine Karzinome sowie andere Karzinome (LLP Onkologie 2018).

Generell wird beim EC zwischen Typ-I- sowie Typ-II-Karzinomen unterschieden. Ca. 80 % aller EC sind dem Typ-I zuzuordnen. Diese sind abhängig vom weiblichen Sexualhormon Estrogen und zumeist assoziiert mit einer günstigen Prognose. Die betroffenen Frauen sind meist zwischen 55 und 65 Jahre alt. Vorstufen von Typ-I-Karzinomen sind häufig bösartige Verdickungen der Gebärmutterschleimhaut, sogenannte atypische Endometriumhyperplasien (Krebsinformationsdienst 2020a). Typ-I-Karzinome sind zumeist gut differenziert (Grad 1 oder 2). Dem Typ-II werden ca. zehn bis 15 % aller EC zugeordnet. Diese sind estrogenunabhängig und umfassen seröse und klarzellige EC, sowie das Karzinosarkom. Betroffene Frauen erkranken meist zwischen 65 und 75 Jahren. Typ-II-Karzinome gehen mit einer schlechteren Prognose einher, da sie schlechter differenziert (Grad 3) und dadurch aggressiver sind und schneller wachsen (Krebsinformationsdienst 2020c).

Etwa 5 % aller EC beruhen auf einer monogen erblichen Disposition (erbliche oder hereditäre EC) und treten im Rahmen eines erblichen Tumorsyndroms auf. Beispiele sind das Lynch-Syndrom (hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC) und das Cowden-Syndrom (LLP Onkologie 2018).

Ursachen und Verlauf

Wie bei den meisten Tumorerkrankungen sind die genauen Ursachen, die im direkten kausalen Zusammenhang mit der Entstehung eines EC stehen, nicht bekannt. Dennoch konnten einige endogene und exogene Risikofaktoren identifiziert werden, die vor allem den estrogenabhängigen Typ-I begünstigen (siehe Tabelle 3-1). Die Hauptrisiken umfassen hierbei Faktoren, die Einfluss auf das Estrogenlevel nehmen. Die ätiologischen Faktoren für den estrogenunabhängigen Typ-II sind weniger bekannt, überschneiden sich aber teilweise mit Typ-I (Krämer 2016).

Tabelle 3-1: Risikofaktoren für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms

Endogene Risikofaktoren
Übergewicht und Adipositas
Diabetes mellitus
hohe Anzahl von Menstruationszyklen
Nulliparität
Höheres Alter (≥ 55 Jahre)
Positive Familienanamnese
Bestimmte erbliche Veranlagungen (v.a. Lynch-Syndrom)
PCO-Syndrom
Estrogensezernierende Tumoren
Atypische Endometriumhyperplasie
Exogene Risikofaktoren
Hormontherapie ohne Gestagenschutz
Tamoxifenherapie
Vorangegangene Bestrahlung im Beckenbereich
PCO-Syndrom: Polycystic Ovary Syndrome (polyzystisches Ovarialsyndrom) (ACS 2019; Krämer 2016; Krebsinformationsdienst 2020b)

Übergewicht stellt einen hohen Risikofaktor mit linearem Risiko dar (Krebsinformationsdienst 2020b). Bei einem Body-Mass-Index (BMI) zwischen 25 und 30 kg/m² besteht ein doppeltes, bei einem BMI von mehr als 30 kg/m² ein dreifach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines EC. Vor allem während der Menopause findet eine vermehrte Umwandlung von Androgenen in Estrogene im Fettgewebe statt, was zu einem erhöhten Estrogenlevel und somit einem höheren Risiko für EC führt (ACS 2019; Krebsinformationsdienst 2020b). Diabetespatientinnen (Typ 2) haben ein doppelt so hohes Risiko an EC zu erkranken. Die Stoffwechselerkrankung ist häufig mit Übergewicht assoziiert (ACS 2019). Darüber hinaus wird ein direkter Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und EC kontrovers diskutiert (Morice 2016). Als möglicher pathophysiologischer Mechanismus kommt die unter Diabetes mellitus auftretende Hyperinsulinämie in Betracht, welche entweder über direkte mitogene Effekte oder durch erhöhte Estrogenlevel in Folge einer Reduktion von Sexualhormonbindender Globuline (SHBG) EC begünstigen kann (Raglan 2019). Eine hohe Anzahl an Menstruationszyklen, bedingt durch eine frühe Menarche vor dem 12. Lebensjahr und eine

späte Menopause, wirkt sich ebenfalls negativ aus (ACS 2019). Kinderlosigkeit – insbesondere bei gleichzeitiger Infertilität – erhöht das Risiko, wohingegen Schwangerschaften sich aufgrund des erhöhten Progesteronspiegels protektiv auswirken.

Ein erhöhtes Risiko besteht außerdem bei positiver Familienanamnese, insbesondere wenn bei Verwandten ersten Grades bereits Gebärmutterkörper- und / oder Darmkrebs aufgetreten ist. Unter den erblichen Veranlagungen spielt des Weiteren v.a. das sogenannte Lynch-Syndrom eine Rolle, bei dem Betroffene aufgrund gestörter Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid, DNA)-Reparaturmechanismen und unkontrollierten Zellwachstums einem höheren Risiko für die Entwicklung eines Kolonkarzinoms bzw. eines EC ausgesetzt sind (ACS 2019). Frauen mit Lynch-Syndrom erkranken hierbei mit einer Wahrscheinlichkeit von bis zu 70 % an EC (ACS 2019). Weitere Vorerkrankungen wie das polyzystische Ovarialsyndrom, das zu einem abnormalen Hormonhaushalt mit erhöhtem Androgen- und Estrogenspiegel einhergeht, estrogenproduzierende Tumore sowie eine atypische Endometriumhyperplasie als Vorläufer des hormonabhängigen Karzinoms (Typ-I) sind mit einem erhöhten Risiko für EC assoziiert (ACS 2019).

Zu den exogenen Risikofaktoren zählen Estrogen-basierte Hormontherapien, insbesondere solche ohne Gestagenschutz. Das Risiko unter kombinierten Hormontherapien (kontinuierlich-kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapien) ist von der Gesamtanwendungsdauer, der Estrogendosis und möglicherweise der Art des Gestagens abhängig und kann erniedrigt (bei < fünf Jahren Anwendungsdauer), unverändert oder v.a. bei Langzeitanwendungen (\geq sechs bis zehn Jahren) erhöht sein (LLP Onkologie 2018). Eine Therapie mit Tamoxifen führt aufgrund der estrogenen Wirkung am Uterus ebenfalls zu einer Risikoerhöhung. Eine Bestrahlungstherapie im Beckenbereich kann die Entstehung eines EC als mögliche Spätfolge mit sich ziehen.

Aufgrund der guten Prognose liegt eine vergleichsweise geringe Mortalität vor. Die Zahl der Sterbefälle für Tumore des Gebärmutterkörpers wird für das Jahr 2017 mit ca. 2.700 beziffert. Die standardisierte Sterberate ist über die letzten Jahre konstant, die Neuerkrankungsrate ist laut Robert Koch-Institut (RKI) in den letzten Jahren leicht rückläufig, obgleich die Anzahl der Neuerkrankungen, aufgrund zunehmender gesellschaftlicher Risiken wie z.B. Adipositas, in den letzten Jahren leicht gestiegen ist (RKI 2020). 66 % der Karzinome mit gültigen Stadienangaben werden im Stadium I diagnostiziert. Eine fortgeschrittene Erkrankung (Stadien III und IV) bei Erstdiagnose liegt bei insgesamt 27 % vor. Das relative 5-Jahres-Überleben in Deutschland liegt bei etwa 78 % (RKI 2020), wobei sich ein deutlicher stadienspezifischer Gradient zeigt: während das 5-Jahres-Überleben im Stadium I bei 93 % liegt, sinkt der Anteil bei Patientinnen im Stadium III auf 49 %, im Stadium IV auf 17 %.

Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten

Die Erkrankungshäufigkeit des EC nimmt mit steigendem Alter bis zum 80. Lebensjahr kontinuierlich zu. Tumore des Gebärmutterkörpers werden am häufigsten zwischen dem 75. und dem 79. Lebensjahr diagnostiziert. Danach kommt es zu einem Abfall der Inzidenz. Das mittlere Alter bei Diagnose eines Tumors des Gebärmutterkörpers liegt gemäß RKI bei

68 Jahren (RKI 2020). An Typ-I erkranken häufig Frauen im Alter von 55 bis 65 Jahren. Von Typ-II sind eher ältere Frauen zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr betroffen (Krebsinformationsdienst 2020a).

Diagnostik

Der Großteil aller EC fällt durch abnormale Blutungen auf, die bei ca. 90 % der Patientinnen auftreten (Morice 2016). Jede sechste bis zehnte uterine Blutung bei postmenopausalen Frauen geht auf ein EC zurück (Kiechle 2016; Krämer 2016). Es gibt derzeit kein Früherkennungsprogramm asymptomatischer Frauen. Zur histologischen Abklärung abnormaler Befunde unterscheidet die deutsche S3-Leitlinie zwischen prämenopausalen und postmenopausalen Blutungen. Bei prämenopausalen uterinen Blutungen sollte aufgrund der Seltenheit von EC oder atypischen Endometriumhyperplasien bei Absenz von Risikofaktoren (u.a. suspekter Zytologie, Adipositas, Lynch-Syndrom, Diabetes, Polypen) zunächst ein konservativer Therapieversuch unternommen werden, sofern die Blutung nicht hämodynamisch relevant ist. Bei postmenopausalen Blutungen spielt den deutschen Leitlinien zufolge die im Ultraschall sichtbare endometriale Dicke eine entscheidende Rolle: Bei weniger als 3 mm ist eine endometriale Pathologie nahezu ausgeschlossen (Morice 2016).

Als Goldstandard der sicheren Diagnose gilt gemeinhin die Hysteroskopie in Kombination mit fraktionierter Abrasio (Kiechle 2016; Krämer 2016; LLP Onkologie 2018).

Etwa zwei Drittel der Karzinome des Gebärmutterkörpers werden im Union Internationale Contre le Cancer (UICC) Stadium I diagnostiziert, 7 % im Stadium II, und 17 % bzw. 10 % in Stadium III bzw. IV (RKI 2020).

Prognosefaktoren

Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 68 Jahre. Das Überleben bei Patientinnen mit Tumoren des Gebärmutterkörpers hängt stark vom Stadium bei Erstdiagnose ab. Das relative 5-Jahres-Überleben liegt im Stadium I bei 93 % und verringert sich über die Stadien hinweg bis 17 % bei Stadium IV (RKI 2020). Das mittlere Sterbealter der Erkrankung liegt bei 77 Jahren und damit ca. neun Jahre über dem mittleren Erkrankungsalter.

Der Nachweis von Lymphknotenmetastasen beim EC ist prognostisch ungünstig. Patientinnen mit solchen Metastasen sind per Definition dem Stadium III zuzurechnen (vgl. Tabelle 3-2), wobei das relative 5-Jahres-Überleben im Stadium III lediglich 49 % beträgt (RKI 2020). Patientinnen mit pelvinen und paraaortalen Lymphknotenmetastasen haben dabei ein signifikant reduziertes PFS sowie Gesamtüberleben (overall survival, OS) im Vergleich zu solchen, die nur pelvine Lymphknotenmetastasen aufweisen (LLP Onkologie 2018).

Histologische Klassifikation und Grading

Das Grading hängt beim EC vom histologischen Tumortyp ab: endometrioid und muzinöse Karzinome werden der Klassifikation der International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) entsprechend dem Anteil solider, nicht-plattenepithelialer Areale graduiert. G1-Karzinome enthalten weniger als 5 %, G2-Karzinome zwischen sechs bis 50 % und G3-Karzinome mehr als 50 %. Bei Vorkommen hochgradiger zellulärer Atypien kommt es zu einer

Höhergraduierung um jeweils einen Grad, dabei sollte aber auch die Möglichkeit eines serösen Karzinoms ausgeschlossen werden. Seröse und klarzellige Karzinome werden nicht graduiert und sind per Definition als G3 einzustufen, ebenso Karzinosarkome (LLP Onkologie 2018).

Stadieneinteilung (Staging)

Die Stadieneinteilung der EC erfolgt gemeinhin nach den aktuell gültigen Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO)- / FIGO-Klassifikationen. Dabei ist unbedingt zu beachten, dass eine endgültige Stadieneinteilung erst intra- oder postoperativ erfolgt. Die nachfolgend abgebildete Stadieneinteilung entspricht der 7. Version der sog. Tumor-Nodes-Metastasis (TNM)-Klassifikation von 2010 / 2011, an der sich die deutsche S3-Leitlinie orientiert (LLP Onkologie 2018). In der seit 2017 gültigen Version 8 der TNM-Klassifikation haben sich beim EC keine Änderungen ergeben. Eine Übersicht über die Stadieneinteilung bietet Tabelle 3-2.

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms nach TNM und FIGO

TNM-Kategorie	FIGO-Stadien	Definition
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
T1	I ¹	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
T1a	IA ¹	Tumor begrenzt auf Endometrium oder infiltriert weniger als die Hälfte des Myometriums
T1b	IB	Tumor infiltriert die Hälfte oder mehr des Myometriums
T2	II	Tumor infiltriert das Stroma der Zervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus
T3 und / oder N1	III	Lokale und / oder regionäre Ausbreitung wie nachfolgend beschrieben:
T3a	IIIA	Tumor befällt Serosa und/oder Adnexe (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
T3b	IIIB	Vaginal- oder Parametriumbefall (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
N1	IIIC	Metastasen in Becken- und/oder paraaortalen Lymphknoten ²
	IIIC1	Metastasen in Beckenlymphknoten
	IIIC2	Metastasen in paraaortalen Lymphknoten
T4	IVA	Tumor infiltriert Blasen- und/oder Rektumschleimhaut ³
M1	IVB	Fernmetastasen, einschließlich intraabdomineller Metastasen (ausgenommen Metastasen in Vagina, Beckenserosa oder Adnexen, einschließlich Metastasen in inguinalen und anderen intraabdominalen Lymphknoten als paraaortalen und / oder Beckenlymphknoten)
<p>1: Die alleinige Beurteilung von endozervikalen Drüsen soll als Stadium I klassifiziert werden. 2: Eine positive Zytologie soll gesondert diagnostiziert und ohne Änderung des Stadiums dokumentiert werden. 3: Das Vorhandensein eines bullösen Ödems genügt nicht, um einen Tumor als T4 zu klassifizieren. Infiltration der Schleimhaut von Blase oder Rektum bedarf des Nachweises durch Biopsie. FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; TNM: Tumor, (Lymph) Nodes, (Distant) Metastasis (LLP Onkologie 2018)</p>		

Behandlung

Die Therapie des EC hängt stark vom Stadium sowie des assoziierten Risikos ab (siehe Tabelle 3-3). Dabei ist noch einmal zu betonen, dass ein endgültiges Staging erst während oder nach der Operation erfolgt.

Operative Therapie

Die operative Therapie wird im Allgemeinen als Mittel der Wahl zur Behandlung des EC in den Stadien I bis III und bei atypischer Endometriumhyperplasie gesehen. Das vorrangige Ziel dabei ist die vollständige Tumorentfernung, jedoch wird dabei auch die Erfassung von Prognosefaktoren (Stadium, Grading, myometrane Invasionstiefe, Lymphknotenbefall, etc.) durchgeführt. Die primär durchgeführte operative Therapie besteht aus einer Hysterektomie

und einer beidseitigen Salpingo-Oophorektomie. Die Entnahme pelviner und paraaortaler Lymphknoten ist vom Stadium abhängig und ist bei einem Typ-I-Karzinom des Stadium pT1a mit einem Grading von 1 oder 2 aufgrund der Seltenheit von befallenen Lymphknoten nicht mehr gefordert. Im Gegenteil birgt die Lymphknotendissektion ein hohes Risiko für Komplikationen wie beispielsweise Lymphozelen (Lymphstauung) oder Lymphödeme (Kiechle 2016). Auffällige Lymphknoten sind jedoch immer zu entfernen. Bei Karzinomen mit höherem Risiko scheint die systematische Entfernung pelviner, paraaortaler und parakavaler Lymphknoten einen Vorteil zu ergeben, da dort ein erheblicher Anteil an Metastasen gefunden wurde (Kiechle 2016). Die pathologische Untersuchung der retroperitonealen Lymphknoten ist dabei auch für die weitere Behandlung wichtig, da eine Stadiumverschiebung möglich ist.

Bei endometrioiden Adenokarzinomen im vermuteten Frühstadium sollte eine operative Therapie laparoskopisch erfolgen (LLP Onkologie 2018). Auch die European Society for Medical Oncology (ESMO)-Leitlinie empfiehlt minimal-invasive Operationen zu bevorzugen (Colombo 2013; Colombo 2016).

Bei einem EC ab Stadium II wird den gängigen Leitlinien nach (Colombo 2016; LLP Onkologie 2018) keine radikale Hysterektomie mehr empfohlen, da diese gegenüber der einfachen Hysterektomie keine Vorteile im Überleben zeigt, aber mit mehr perioperativen und später auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen einhergeht.

Tabelle 3-3: Risikogruppeneinteilung zur Therapieentscheidung

Risikogruppe	Beschreibung
Niedrigrisiko	Endometrioides Karzinom Stadium I, Grad 1-2, < 50 % myometrane Invasion, keine Invasion in den lymphovaskulären Raum
Intermediäres Risiko	Endometrioides Karzinom Stadium I, Grad 1-2, \geq 50 % myometrane Invasion, keine Invasion in den lymphovaskulären Raum
Hohes bis intermediäres Risiko	Endometrioides Karzinom Stadium I, Grad 3, < 50 % myometrane Invasion, unabhängig von einer Invasion in den lymphovaskulären Raum
	Endometrioides Karzinom Stadium I, Grad 1-2, \geq 50 % eindeutige Invasion in den lymphovaskulären Raum, unabhängig vom Grad der Invasion
Hohes Risiko	Endometrioides Karzinom Stadium I, Grad 3, \geq 50 % myometrane Invasion, unabhängig von einer Invasion in den lymphovaskulären Raum
	EC Stadium II
	Endometrioides Karzinom Stadium III, kein Tumorrest
	Nicht-endometrioides Karzinom (seröses oder klarzelliges oder undifferenziertes Karzinom oder Karzinosarkom)
Fortgeschrittene Erkrankung	EC Stadium III mit Tumorrest und Stadium IVa
Metastasierte Erkrankung	EC Stadium IVb
EC: Endometrial Carcinoma (Endometriumkarzinom) (Kiechle 2016)	

Adjuvante Therapie

Ergänzend zur operativen Therapie stehen die postoperative Strahlentherapie sowie eine adjuvante Chemotherapie zur Verfügung. Auch die Gabe einer adjuvanten Therapie stützt sich auf die Risikoeinteilung des EC, wie in Tabelle 3-3 dargestellt. Sie sollte nur gegeben werden, sofern bei den Patientinnen ein nennenswertes Risiko für die Entwicklung von Rezidiven und Metastasen besteht. Sowohl die deutsche S3-Leitlinie als auch die ESMO-Leitlinie empfehlen deshalb für Karzinome mit niedrigem Risiko keine adjuvante Therapie. Vor allem bei höheren Graden (\geq Stadium III) sollte – abhängig von den vorliegenden Prognosefaktoren (Alter, befallene Lymphknoten, Grading, Stadium) – eine adjuvante Therapie eingesetzt werden. Sofern eine adjuvante Chemotherapie angezeigt ist, sollte sie gemäß S3-Leitlinie mit Carboplatin und Paclitaxel durchgeführt werden. Diese Kombination weist gegenüber der bisher häufig eingesetzten Kombination aus Cisplatin und Doxorubicin ein günstigeres Wirkungs- / Nebenwirkungsprofil auf (LLP Onkologie 2018). Der Einsatz der genannten Substanzen Carboplatin und Paclitaxel zur adjuvanten Therapie des EC erfolgt als Off-Label-Use.

Von einer postoperativen Bestrahlung des Beckens wird in der deutschen S3-Leitlinie bei Karzinomen mit geringem Risiko abgeraten (LLP Onkologie 2018). Bei hohem bis intermediärem Risiko ist eine vaginale Brachytherapie einer perkutanen Bestrahlung vorzuziehen, da diese mit einer besseren Lebensqualität einhergeht (LLP Onkologie 2018). Für höhere Risikogruppen wird eine Bestrahlung zwar empfohlen, jedoch in unterschiedlichem Ausmaß und mit geringerem Evidenzlevel (Colombo 2013; Colombo 2016; LLP Onkologie 2018). Dennoch ist eine perkutane Bestrahlung bei Patientinnen mit hohem Risiko heutzutage die Standardtherapie. Ab Tumorstadium III ist die Kombination aus Chemotherapie und Bestrahlung der Standard der Behandlung.

Rezidive / Metastasen

Die Therapieentscheidung beim fortgeschrittenen / rezidivierenden EC muss auf patienten-individueller Basis getroffen werden. Prinzipiell kommen zur Behandlung von Rezidiven eine erneute Operation bzw. Chemotherapie oder eine endokrine Therapie in Frage. Bei vorhandenen Fernmetastasen kann auf Chemotherapie zurückgegriffen werden.

Die Primärtherapie bei Rezidiven oder Metastasen ist, sofern möglich, eine komplette operative Entfernung (Krämer 2016; LLP Onkologie 2018). Bei isolierten Scheiden- oder Scheidenstumpfrezidiven nach EC sollte eine kurativ intendierte Strahlentherapie erfolgen, sofern keine Radiotherapie vorangegangen ist.

Falls eine operative Therapie bzw. Strahlentherapie als Behandlungsoption entfällt, stellt die endokrine Therapie eine alternative, gut verträgliche Therapiemöglichkeit dar. Die Ansprechraten liegen im Allgemeinen bei ca. zehn bis 30 % (Bestvina 2016; Colombo 2013; LLP Onkologie 2018; MacKay 2020), wobei auch Ansprechraten bis zu 55 % berichtet wurden (Concin 2021). Die Hormontherapie ist allerdings nur für einen sehr begrenzten Patientenkreis geeignet, was auch im Rahmen der mündlichen Anhörung des Nutzenbewertungsverfahrens zu Dostarlimab von Seiten der Fachgesellschaften betont wurde (G-BA 2021).

Leitlinienempfehlungen richten sich an Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC und endometrioider Histologie, vorzugsweise mit kleinem Tumolvolumen oder einer niedrigen Wachstumsgeschwindigkeit (Abu-Rustum 2021; Colombo 2013; Colombo 2016; Concin 2021; Koh 2018). Empfohlene Substanzen umfassen die Gestagene MPA und MGA (Colombo 2016; LLP Onkologie 2018). Darüber hinaus ist auch die Gabe von Aromatasehemmern, Tamoxifen und Fulvestrant möglich (Abu-Rustum 2021; Concin 2021; Koh 2018). Gute Ansprechraten konnten vor allem durch die Behandlung mit Gestagenen erzielt werden. Insbesondere Patientinnen mit niedriggradigen, langsam fortschreitenden, Progesteron- und Estrogenrezeptor-positiven Tumoren mit guter bis mittelgradiger Differenzierung konnten hierbei von einer Hormontherapie profitieren (Colombo 2013; Concin 2021). Eine Verbesserung der Überlebensdauer, der Überlebensrate oder des PFS unter einer endokrinen Therapie gegenüber anderen Therapien konnte jedoch bisher nicht gezeigt werden, da ein Vergleich der Hormontherapie mit systemischer Chemotherapie oder BSC in kontrollierten Studien bislang fehlt (LLP Onkologie 2018). Hormontherapien zusätzlich zu einer Chemotherapie oder Radiotherapie zeigten bisher keine Vorteile (Kokka 2010).

Sofern das Rezidiv nicht lokal therapierbar ist oder eine Fernmetastasierung vorliegt, können Patientinnen gemäß deutscher S3-Leitlinie sowie ESMO-Leitlinie mit einer systemischen Chemotherapie behandelt werden. Als aktive Monosubstanzen benennt die S3-Leitlinie Doxorubicin, Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Paclitaxel, Docetaxel, Methotrexat, Vinblastin und Ifosfamid (LLP Onkologie 2018). Generell gelten Platinsalze, Anthrazykline und Taxane in Mono- oder Kombinationstherapie als effektivste Substanzen zur chemotherapeutischen Behandlung Chemotherapie-naiver Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem EC (Concin 2021; Fleming 2007; LLP Onkologie 2018; Nagao 2015). Die Ansprechraten unter systemischer Therapie bewegen sich dabei je nach eingesetzten Substanzen zwischen 17 und 43 % (Bestvina 2016), seltener wurden auch höhere Ansprechraten von 50 bis 60 % beobachtet (Colombo 2013; Fleming 2015). Zu beachten ist, dass die Anwendung der meisten dieser Arzneistoffgruppen zugehörigen Substanzen im Rahmen eines Off-Label-Use erfolgt. Eine generelle Empfehlung eines bestimmten Therapieregimes hinsichtlich der optimalen Chemotherapiesubstanz oder Chemotherapie-kombinationen, insbesondere nach bereits vorangegangener Chemotherapie, erteilt die deutsche Leitlinie nicht. Die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel hat sich jedoch aufgrund ihrer relativ guten Verträglichkeit sowie sicheren Anwendbarkeit in der Rezidiv-Behandlung etabliert (LLP Onkologie 2018). Im Gegensatz zur zurückhaltenden Meinung der deutschen Leitlinie deklarieren europäische Leitlinien diese Kombinationstherapie als Mittel der Wahl (Colombo 2016; Concin 2021). Alle Leitlinien sind sich jedoch einig, dass derzeit noch kein Therapiestandard für die Folgetherapie besteht (Abu-Rustum 2021; LLP Onkologie 2018). Für die chemotherapeutische Behandlung von Patientinnen mit bereits vorausgegangener systemischer Chemotherapie gestaltet sich die Auswahl einer geeigneten Substanz folglich schwierig. Die Behandlung der Patientinnen im Rahmen klinischer Studien wird deshalb angeraten (Concin 2021). Gemäß europäischer Leitlinien kann eine erneute Gabe von Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel nach einem längeren behandlungsfreien Intervall (> sechs Monate oder mehr) in Erwägung gezogen werden (Concin 2021; Rubinstein 2019). Eine solche Re-Therapie mit Platin-Taxan kommt gemäß den Aussagen der Fachgesellschaften

jedoch nur für eine kleine selektionierte Patientengruppe in Betracht und stellt somit keinen therapeutischen Standard im vorliegenden AWG dar (G-BA 2021). Eine wiederholte platinbasierte Behandlung nach einem kürzeren behandlungsfreien Intervall (< sechs Monate) ist darüber hinaus mit geringeren Ansprechraten verbunden. Bei kurzem rezidivfreien Intervall oder bei Progress unter Therapie ist eine erneute Platin-basierte Behandlung aufgrund fehlender Sensitivität des Tumors deshalb nicht geeignet (Bestvina 2016; Nagao 2013; Ueda 2011). Chemoresistenzen gegenüber Platin-basierten Therapien sowie gegen Taxane und Doxorubicin sind ein lange bekanntes Problem in der Behandlung des EC (Brasseur 2017; Chaudhry 2009). Trotz potentieller Resistenzen stellen gemäß europäischer Leitlinien die wöchentliche Gabe von Paclitaxel in Kombination mit einem Anthrazyklin (vorzugsweise Doxorubicin) (Concin 2021) oder Paclitaxel als Monotherapie (Colombo 2013) mögliche weitere Optionen dar.

Charakterisierung der Zielpopulation

Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab ist zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden EC bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt (Eisai GmbH 2021a). Die Zielpopulation wurde in einer multizentrischen, randomisierten, Open-Label-Phase 3 Studie (E7080-G000-309, nachfolgend bezeichnet als Studie 309) zur Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zu TPC (Doxorubicin oder Paclitaxel Monotherapie) bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasierendem EC, die mit einer systemischen, Platin-basierten Chemotherapie vorbehandelt sind, abgebildet.

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.

Der Anteil der EC-Patientinnen, die sich zum Zeitpunkt der Diagnose im fortgeschrittenem Stadium befinden und häufig Metastasen im weiteren Erkrankungsverlauf entwickeln, liegt bei ca. 20 % (Boer 2019).

Wie bereits im Abschnitt 3.2.1 beschrieben sind für die Behandlung der Patientinnen mit fortgeschrittenem bzw. rezidiviertem EC die operative Therapie bzw. Strahlentherapie, sofern möglich, bevorzugte Optionen. Darüber hinaus ist die endokrine Therapie ein weiterer möglicher Ansatz. Abhängig von patientenindividuellen Faktoren wie der Tumorbiologie und

dem vorliegenden Rezeptorstatus kommt diese Therapieoption jedoch nur für einen Bruchteil der Patientinnen in Frage, was auch von Seiten der Fachgesellschaften bereits bestätigt wurde (G-BA 2021). Darüber hinaus ist die Zielpopulation für die Kombination von Lenvatinib und Pembrolizumab gemäß des vorliegenden AWG bereits vorbehandelt und die Entscheidung, ob die Patientinnen mit einer endokrinen Therapie behandelt werden können oder nicht bereits zugunsten einer Chemotherapie entschieden.

In der Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem EC, für die eine operative oder endokrine Therapie sowie kurativ intendierte Strahlentherapie ausscheiden, bleibt, basierend auf den obigen Darlegungen, bislang nur die Option einer systemischen Chemotherapie. Für Patientinnen ohne vorangegangene Chemotherapie werden gemäß deutscher Leitlinie häufig Platinsalze, Anthrazykline und Taxane als Mono- oder Kombinationstherapie eingesetzt und gelten auch nach europäischen Leitlinien als effektivste Substanzen (Colombo 2016; LLP Onkologie 2018). Mit Ausnahme von Cisplatin und Doxorubicin ist ein Einsatz dieser Wirkstoffe zur Behandlung des fortgeschrittenen EC jedoch nur als Off-Label-Use möglich. Zudem sind Resistenzmechanismen für gängige Chemotherapeutika aus allen drei Substanzklassen bekannt und können in der Behandlung des EC zu Chemoresistenzen führen (Brasseur 2017; Chaudhry 2009). Wie in 3.2.1 diskutiert, sprechen meist weniger als die Hälfte der Patientinnen auf eine systemische Chemotherapie an. Das bedeutet, dass für die Mehrheit dieser Patientengruppe eine alternative Therapie erforderlich wird.

Für die Folgetherapie der betroffenen Patientinnen geht sowohl aus den Leitlinien (Abu-Rustum 2021; Colombo 2016; Koh 2018; LLP Onkologie 2018) als auch aus der Literatur (Charo 2019; MacKay 2020; Makker 2017) kein Behandlungsstandard hervor. Als mögliche Behandlungsoptionen im Rahmen der Folgetherapie werden Platinsalze, Paclitaxel und Doxorubicin genannt. Eine Platin-haltige Chemotherapie ist jedoch bei Patientinnen, die innerhalb der letzten sechs Monate bereits mit Platinsalzen behandelt wurden, nicht sinnvoll. Für diesen Patientenkreis sind die potentiellen Behandlungsoptionen demnach eingeschränkt.

Zusammenfassend herrscht im AWG ein erheblicher Bedarf an Therapiemöglichkeiten. Im Rahmen der mündlichen Anhörung des Nutzenbewertungsverfahrens zu Dostarlimab wurde von den Fachgesellschaften hervorgehoben, dass es sich bei den aktuell verfügbaren Chemotherapien und endokrinen Therapien lediglich um Behelfstherapien handelt (G-BA 2021). Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab stellt eine hochwirksame und gut verträgliche Behandlungsoption dar, die zur verbesserten Versorgung von Patientinnen mit fortgeschrittenem, rezidivierendem EC beiträgt.

Mit dieser Kombinationstherapie steht somit eine zugelassene Behandlung zur Verfügung, die auch dann noch gegeben werden kann, wenn die bisher in der Praxis eingesetzten Chemotherapeutika aufgrund von Resistenzen versagen oder wegen potentieller Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können. Mit Lenvatinib als multipler Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) und Pembrolizumab als Immun-Checkpoint-Inhibitor (ICI) stehen neue Wirkstoffe zur zielgerichteten Therapie im AWG zur Verfügung, deren Wirkmechanismen sich grundlegend von den bisherig eingesetzten Wirkstoffen unterscheiden.

Als multipler TKI hemmt Lenvatinib zusätzlich zum vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptor (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) auch die Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptoren (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 1 bis 4 und wirkt auf diese Weise einer Resistenzbildung gegen VEGF / VEGFR-Inhibitoren entgegen (Sonpavde 2014; St Bernard 2005; Stjepanovic 2014). Durch die Hinzunahme von Pembrolizumab, welches die T-Zell-Reaktion einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor verstärkt, wird das Wirksamkeitsspektrum von Lenvatinib sinnvoll ergänzt. Aufgrund dieser komplementären Wirkmechanismen werden gleichzeitig das anti-inflammatorische Milieu der Tumormikroumgebung, die Nährstoffversorgung des Tumors durch eine Hemmung der Angiogenese und das Wachstum des Tumors durch eine Hemmung der Zellproliferation therapeutisch adressiert (Kato 2019). Dieser multifaktorielle Ansatz erschwert zusätzlich eine Resistenzbildung des Tumors (Taylor 2021). Hierdurch wird das verfügbare Therapiespektrum nachhaltig erweitert.

Die klinische Relevanz der Kombination von Lenvatinib mit Pembrolizumab für die betroffenen Patientinnen konnte bereits gezeigt werden (Makker 2020). Im Rahmen der Studie 309 konnten in der Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zur Monotherapie mit Doxorubicin durchweg bessere Ergebnisse in Bezug auf Überleben und Ansprechen erzielt werden (siehe hierzu auch Modul 4). Unter der Therapie mit Lenvatinib und Pembrolizumab konnte ein medianes PFS von 7,2 Monaten erreicht werden, welches signifikant länger im Vergleich zu Doxorubicin (3,7 Monate) war. Insgesamt sprachen die Patientinnen deutlich besser auf die Kombinationstherapie an. Während unter Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab eine objektive Ansprechrate (objective response rate, ORR) von 29,9 % beobachtet wurde, erreichten die Patientinnen unter Doxorubicin eine ORR von 9,8 %. Mit der Kombinationstherapie Lenvatinib und Pembrolizumab konnte gegenüber Doxorubicin zudem ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für OS erreicht werden (Hazard Ratio (HR) 0,49; 95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,39; 0,61]). Die mediane Überlebenszeit lag bei 18,5 Monaten für Patientinnen im Lenvatinib und Pembrolizumab-Arm und bei 10 Monaten für Patientinnen im Doxorubicin-Arm. Das Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie von Lenvatinib und Pembrolizumab entspricht dem Profil der Einzelsubstanzen und kann als insgesamt vorhersehbar und beherrschbar eingestuft werden.

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.

Daten zu Prävalenz und Inzidenz des Gebärmutterkörperkrebses werden im Folgenden anhand der vom RKI und Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) veröffentlichten Daten dargestellt. Die Inzidenz lag 2016 bei 11.090 Frauen für Karzinome des Gebärmutterkörpers (siehe Tabelle 3-4) (RKI 2020). Die Daten des ZfKD zeigen für 2016 eine Inzidenz von 10.928 Fällen (ZfKD 2021a). Für das Jahr 2020 wird vom RKI eine Inzidenz von 11.200 Fällen prognostiziert. Somit steigt die rohe Erkrankungsrate leicht von 26,6 je 100.000 Personen für das Jahr 2016 auf 27,7 für das Jahr 2020 an. Das mittlere Erkrankungsalter im Jahr 2016 beträgt 68 Jahre.

Tabelle 3-4: Epidemiologische Maßzahlen für Tumore des Gebärmutterkörpers, ICD-10 C54-C55 nach RKI

Inzidenz	2015	2016	Prognose für 2020
Neuerkrankungen	10.990	11.090	11.200
Rohe Erkrankungsrate ¹	26,5	26,6	27,7
Standardisierte Erkrankungsrate ^{1,2}	16,2	16,5	16,0
Mittleres Erkrankungsalter ³	69	68	
Mortalität	2015	2016	2017
Sterbefälle	2.602	2.600	2.707
Rohe Sterberate ¹	6,3	6,2	6,5
Standardisierte Sterberate ^{1,2}	3,0	3,0	3,1
Mittleres Sterbealter ³	77	77	77
Prävalenz und Überlebensraten		5 Jahre	10 Jahre
Prävalenz		45.700	83.300
Absolute Überlebensrate (2015-2016) ⁴		70 (66-72)	57 (52-61)
Relative Überlebensrate (2015-2016) ⁴		78 (75-82)	74 (69-79)
1: je 100.000 Personen 2: altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung 3: Median 4: in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer) Modifiziert nach (RKI 2020)			

Da der Berichtsband des RKI unter Tumore des Gebärmutterkörpers sowohl den ICD-10 Code C54 (Bösartige Neubildung des Corpus uteri, EC) als auch C55 (Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet; Uterussarkom) kombiniert darstellt, werden die Daten des ZfKD zur Bestimmung des Anteils des EC herangezogen (ZfKD 2021a). Für das Jahr 2016 liegt der Anteil von C54 an allen Karzinomen des Gebärmutterkörpers bei 95,64 % (siehe Tabelle 3-5). Wird dieser Anteil auf die Vorausberechnung für das Jahr 2020 übertragen, kann die Inzidenz des EC mit 10.712 (11.200*0,9564) beziffert werden.

Tabelle 3-5: Inzidenz und Mortalität von Tumoren des Gebärmutterkörpers im Jahr 2016, ICD-10 C54-C55 nach ZfKD

	Gebärmutterkörper (C54-C55)	Gebärmutterkörper, Corpus Uteri (C54)	Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet; Uterussarkom (C55)
Neuerkrankungen 2016	10.928	10.451	477
Anteil Neuerkrankungen an C54-C55	100 %	95,64 %	4,36 %
Sterbefälle 2016	2.600	1.581	1.019
Anteil Sterbefälle an C54-C55	100 %	60,81 %	39,19 %
Modifiziert nach (ZfKD 2021a, 2021b)			

Tumore des Gebärmutterkörpers gehen größtenteils mit einer guten Prognose einher, was sich auch in der Mortalität widerspiegelt. Im Jahr 2016 wurden 2.600 Sterbefälle verzeichnet, was einer rohen Sterberate von 6,2 je 100.000 Personen entspricht. Für das Jahr 2017 werden 2.707 Sterbefälle berechnet, was einer rohen Sterberate von 6,5 je 100.000 Personen entspricht (siehe Tabelle 3-4). Allerdings ist auch hier zu beachten, dass Uterussarkome in die Berechnung einfließen. Mit Fokus auf den für dieses Dossier relevanten ICD-10 Code, C54, ergibt sich aus den Daten des ZfKD, dass im Jahr 2016 von allen Sterbefällen aufgrund von Tumoren des Gebärmutterkörpers ein Anteil von 60,81 % auf C54 entfallen (siehe Tabelle 3-5) (ZfKD 2021b). Wird dieser Anteil wiederum auf die Zahlen von 2017 übertragen, ergeben sich 1.647 Sterbefälle aufgrund von EC ($2.707 \cdot 0,6081$). Wie in Abschnitt 3.2.1 bereits dargestellt, liegt das mittlere Sterbealter der Erkrankung bei 77 Jahren und damit ca. neun Jahre über dem mittleren Erkrankungsalter. Ca. zwei Drittel der Karzinome des Gebärmutterkörpers werden im UICC Stadium I diagnostiziert, 7 % im Stadium II, und 17 % bzw. 10 % in Stadium III bzw. IV (RKI 2020).

Das Überleben bei Patientinnen mit Tumoren des Gebärmutterkörpers hängt stark vom Stadium bei Erstdiagnose ab. Das relative 5-Jahres-Überleben liegt im Stadium I bei 93 % und verringert sich über die Stadien hinweg bis 17 % bei Stadium IV (RKI 2020).

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.

Es sind keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz des EC in den nächsten Jahren zu erwarten. Diese sind vor allem in Ländern zu beobachten, in denen schnelle sozioökonomische Veränderungen stattfinden (Lortet-Tieulent 2018). Darüber hinaus spielen Faktoren wie die Nutzung von Kontrazeptiva und postmenopausaler Hormonersatztherapie,

sowie Übergewicht und Diabetes eine wichtige Rolle bei möglichen Veränderungen der Inzidenz (siehe Tabelle 3-1). Die genannten Faktoren sind in Deutschland für eine mögliche wesentliche Änderung der Prävalenz und Inzidenz in den nächsten fünf Jahren nicht bedeutend, da sich die Prävalenz dieser Faktoren in Deutschland seit Jahren nicht in dem Ausmaß verändern, als das wesentliche der Inzidenz des EC in der nahen Zukunft zu erwarten wären (BZgA 2019; Goffrier 2017; RKI 2017).

Hinsichtlich der 5-Jahres-Prävalenz gibt das RKI keine Prognose für EC an. In Tabelle 3-4 ist sowohl die 5-Jahres- als auch 10-Jahres-Prävalenz für Tumore des Gebärmutterkörpers angegeben.

Für die Prognose der Inzidenz von Tumoren des Gebärmutterkörpers wird eine eigene Berechnung auf Basis der RKI-Daten aus dem Jahr 2016 und der RKI-Prognose für 2020 durchgeführt (Eisai GmbH 2021b; RKI 2020). Die Steigerung der Neuerkrankungen vom Jahr 2016 auf die prognostizierten Neuerkrankungen im Jahr 2020 beträgt ca. 0,99 % (11.200/11.090). Daraus errechnet sich eine jährliche Steigerungsrate zwischen 2016 und 2020 von ca. 0,25 %. Für die Berechnung der Prognose der Inzidenz wird der (ungerundete) Wert dieser Steigerungsrate zugrunde gelegt, ausgehend von der Inzidenz des Jahres 2016 des RKI (RKI 2020) sowie des ZfKD (ZfKD 2021a).

Tabelle 3-6: Prognose der Inzidenz von Tumoren des Gebärmutterkörpers in Deutschland

Jahr	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Inzidenz RKI	11.200	11.228	11.256	11.284	11.312	11.340	11.368
Inzidenz ZfKD	11.036	11.063	11.090	11.117	11.144	11.172	11.200

Werte wurden mit dem ungerundeten Wert der Steigerungsrate hergeleitet.
 RKI: Robert Koch-Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten
 Quelle: (Eisai GmbH 2021b; RKI 2020; ZfKD 2021a)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Lenvima ist in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt	1.280 – 1729	1.130 – 1.526
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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 Lenvima in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden EC bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt (Eisai GmbH 2021a).

Zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation sind demnach mehrere Schritte notwendig, die im Folgenden kurz skizziert und im Anschluss detailliert ausgeführt werden:

- Neuerkrankungen pro Jahr
- Behandlung mit systemischer Therapie

- Auftreten von Rezidiven

Bei den Berechnungen wird im Folgenden immer aufgerundet und mit dem gerundeten Wert weitergerechnet.

Neuerkrankungen pro Jahr

Die Inzidenz für das Jahr 2021 beträgt wie in Abschnitt 3.2.3 (siehe Tabelle 3-6) beschrieben zwischen 11.063 und 11.228. Aus den Daten des ZfKD geht hervor, dass in den Altersgruppen unter 25 Jahren kein EC aufgetreten ist (ZfKD 2021a). In den oben genannten Zahlen sind jedoch sowohl C54 als auch C55 (Uterussarkome) enthalten. Letztere machen laut ZfKD 4,36 % aller Karzinome des Gebärmutterkörpers aus, sodass noch 95,64 % der 11.063 bis 11.228 Neuerkrankungen auf EC entfallen (10.581 bis 10.738 Neuerkrankungen) (ZfKD 2021a). Es sei hier darauf hingewiesen, dass die Inzidenz des EC auch andere Karzinome (z.B. C54.2, Neubildungen des Myometriums) einschließt, die allerdings nur einen Bruchteil der gesamten Fälle ausmachen. Aufgrund dessen ist von einer Überschätzung der Zielpopulation auszugehen.

Behandlung mit systemischer Therapie und Auftreten von Rezidiven

Von diesen Neuerkrankungen befinden sich ca. 80 % der Patientinnen bei Diagnosestellung in der Gruppe mit niedrigem Risikoprofil (low-risk EC) (Boer 2019), wohingegen 20 % in die Gruppe mit höherem Risikoprofil (high-risk EC) fallen. Frauen mit Hochrisiko-Krankheitsmerkmalen weisen eine erhöhte Inzidenz von Fernmetastasen und krebisbedingtem Tod auf. Diese Unterscheidung ist wichtig, da sie therapieentscheidend ist.

Patientinnen mit niedrigem Risiko

Die 80 % (n=8.465 bis 8.591) der Patientinnen mit einem niedrigen Risiko bekommen keine systemische Therapie, sondern sollen den Leitlinien nach operativ behandelt werden. Es ist davon auszugehen, dass ca. 6,4 % dieser Patientinnen ein Rezidiv erleiden (n=546) (Huijgens 2013). Daten des Australian Cancer Survivor Centres (ACSC) PeterMac gehen von einer Rezidivrate von fünf bis 10 % aus (n_{min}=423 bis n_{max}=859) (ACSC 2018). Für diese 546 Patientinnen sollte als nächste Behandlungsoption nun eine systemische Behandlung angewendet werden, wobei mangels Evidenz die Annahme getroffen wird, dass alle Patientinnen für eine systemische Therapie infrage kommen. Diese Annahme führt zu einer Überschätzung der Zielpopulation, da für einen Teil der Patientinnen eine systemische Therapie aufgrund vorliegender Komorbiditäten oder anderweitiger Risikofaktoren nicht mehr angezeigt sein dürfte.

Von den Patientinnen mit niedrigem Risiko werden demnach nach Auftreten eines Rezidivs 546 Patientinnen mit einer systemischen Therapie behandelt. Experten gehen davon aus, dass ca. 60 % dieser Patientinnen eine erneute systemische Therapie benötigen, jedoch davon wiederum nur 60 % fit genug sind, diese auch tatsächlich zu erhalten. Da diesbezüglich keine veröffentlichten Zahlen existieren, wird für diese Herleitung angenommen, dass alle oben genannten Patientinnen für eine weitere systemische Therapie in Frage kommen. Dies führt äquivalent zum vorherigen Herleitungsschritt zu einer deutlichen Überschätzung der

Zielpopulation. Dementsprechend beziffert sich die Anzahl der Patientinnen mit niedrigem Risiko, die für eine Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab in Frage kommen, auf 546 ($n_{\min}=423$ bis $n_{\max}=859$).

Patientinnen mit hohem Risiko

Für die 20 % der Patientinnen mit einem hohen Risikoprofil bei Diagnose ($n=2.116$ bis 2.148) ist eine systemische Behandlung angezeigt. Wiederum wird davon ausgegangen, dass diese bei allen Patientinnen tatsächlich erfolgt, obwohl dies zu einer deutlichen Überschätzung der Zielpopulation führt. Die Rezidivrate bei Patientinnen mit hohem Risikoprofil liegt bei 40,5 % (Huijgens 2013). Dies bedeutet, dass 863 der behandelten Patientinnen mit hohem Risiko ein Rezidiv entwickeln werden. Per se kämen diese Patientinnen für eine Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab in Frage, jedoch sind diese Patientinnen aufgrund der vorangegangenen Krankheitsgeschichte bereits älter (ca. 75 Jahre alt) und weisen vermutlich mehrere Risikofaktoren für das EC auf. Es ist daher davon auszugehen, dass nicht alle Patientinnen für eine weitere systemische Therapie in Frage kommen, Experten gehen hier von ca. 60 % der Patientinnen aus. In Ermangelung veröffentlichter Daten diesbezüglich wird für diese Herleitung jedoch mit allen Patientinnen gerechnet, die theoretisch in Frage kommen, was zu einer Überschätzung der Zielpopulation führt. Somit beziffert sich die Anzahl der Patientinnen mit hohem Risiko bei Diagnosestellung, für die eine Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab indiziert ist, auf 863.

Die oben angeführten Rezidivraten von 6,4 % bzw. 40,5 % bei Patientinnen mit niedrigem bzw. hohem Risiko bei Erstdiagnose entsprechen den in der S3-Leitlinie genannten 13 % (LLP Onkologie 2018).

Insgesamt kann die Zielpopulation im hier angeführten AWG von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab mit $546+863=1.409$ Patientinnen angegeben werden ($n_{\min}=1.280$, $n_{\max}=1.729$).

Es sei darauf hingewiesen, dass im ersten Jahr der Zulassung mehr Patientinnen mit der Kombination Lenvatinib und Pembrolizumab behandelt werden können, da aus den prävalenten Fällen ebenfalls Patientinnen in das AWG fallen können. Aus Mangel an Daten zur Stadienverteilung der prävalenten EC sowie dem Mangel an Daten zur Verteilung der Risikogruppen innerhalb der prävalenten Fälle ist eine Herleitung der Zahlen aus den prävalenten Fällen nicht möglich. Langfristig wird die Zahl der jährlich für die Kombinationstherapie Lenvatinib und Pembrolizumab in Frage kommenden Patientinnen jedoch den oben genannten Zahlen entsprechen.

Wie bereits beschrieben existieren keine validen Zahlen zum Anteil der systemischen Behandlung bei Patientinnen mit EC sowie zum Anteil der Patientinnen, die nach vorangegangener systemischer Behandlung nicht mehr für eine kurative Operation oder eine Bestrahlung infrage kommen.

Anteil der GKV-Patienten

Der Anteil der Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) wurde aus der aktuellsten amtlichen Mitgliederstatistik (BMG 2021) sowie den aktuellen Bevölkerungszahlen (Destatis 2021) berechnet. Da die aktuellste Bevölkerungszahl für Juni 2021 ausgewiesen wird, wird für die Anzahl der Patienten in der GKV die Mitgliederzahl in diesem Monat herangezogen. Demnach beträgt der Anteil der Versicherten in der GKV aktuell 88,28 %. Somit beträgt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 1.244 Personen ($1.409 \cdot 0,8828$), mit einer Spannweite der Schätzung von 1.130 bis 1.526.

Zusammenfassung: Herleitung der Zielpopulation

Tabelle 3-8: Herleitung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation

	Untergrenze	Mittelwert	Obergrenze
Inzidenz Karzinome des Gebärmutterkörpers (C54 und C55)	11.063	11.146	11.228
Anteil Patientinnen mit C54	95,64 %	95,64 %	95,64 %
Anzahl Patientinnen mit C54	10.581	10.660	10.738
Anteil Patientinnen mit low-risk EC	80,00 %	80,00 %	80,00 %
Anzahl Patientinnen mit low-risk EC	8.465	8.528	8.591
Anteil Patientinnen mit Rezidiv bei low-risk EC	5,00 %	6,40 %	10,00 %
Anzahl Patientinnen mit Rezidiv bei low-risk EC	423	546	859
Anteil low-risk Patientinnen mit systemischer Behandlung nach Rezidiv	100,00 %	100,00 %	100,00 %
Anzahl low-risk Patientinnen mit systemischer Behandlung nach Rezidiv	423	546	859
Anteil überlebender low-risk Patientinnen nach erster systemischer Behandlung	100,00 %	100,00 %	100,00 %
Anzahl überlebender low-risk Patientinnen nach erster systemischer Behandlung	423	546	859
Anteil low-risk Patientinnen mit systemischer Behandlung nach Rezidiv und erster systemischer Behandlung	100,00 %	100,00 %	100,00 %
Anzahl low-risk Patientinnen mit systemischer Behandlung nach Rezidiv und erster systemischer Behandlung	423	546	859
Anteil Patientinnen mit high-risk EC	20,00 %	20,00 %	20,00 %
Anzahl Patientinnen mit high-risk EC	2.116	2.132	2.148
Anteil high-risk Patientinnen mit adjuvanter systemischer Behandlung	100,00 %	100,00 %	100,00 %
Anzahl high-risk Patientinnen mit adjuvanter systemischer Behandlung	2.116	2.132	2.148

	Untergrenze	Mittelwert	Obergrenze
Anteil Patientinnen mit Rezidiv bei high-risk EC	40,50 %	40,50 %	40,50 %
Anzahl Patientinnen mit Rezidiv bei high-risk EC	857	863	870
Anteil überlebender high-risk Patientinnen nach erster systemischer Behandlung	100,00 %	100,00 %	100,00 %
Anzahl überlebender high-risk Patientinnen nach erster systemischer Behandlung	857	863	870
Anteil high-risk Patientinnen mit systemischer Behandlung nach Rezidiv und erster systemischer Behandlung	100,00 %	100,00 %	100,00 %
Anzahl high-risk Patientinnen mit systemischer Behandlung nach Rezidiv und erster systemischer Behandlung	857	863	870
<hr/>			
Anzahl low- und high-risk Patientinnen mit systemischer Behandlung nach Rezidiv und erster systemischer Behandlung	1.280	1.409	1.729
Anteil Patienten in der GKV	88,28 %	88,28 %	88,28 %
Anzahl Patientinnen in der GKV	1.130	1.244	1.526
EC: Endometrial Carcinoma (Endometriumkarzinom); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung (Eisai GmbH 2021b)			

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: Anzahl der Patientinnen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Lenvatinib (Lenvima®)	Erwachsene mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	1.130 – 1.526
EC: Endometrial Carcinoma (Endometriumkarzinom); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Unter Berücksichtigung der Prävalenz und Inzidenz sowie den Ausführungen unter 3.2.4 ist für 1.130 bis 1.526 Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, ein bedeutsamer Zusatznutzen zu erwarten. Es sei noch einmal darauf hingewiesen, dass hierbei von einer Überschätzung der Zahlen auszugehen ist, da keine validen Daten zum Anteil der systemischen Behandlung bei Patientinnen mit EC sowie zum Anteil der Patientinnen, die nach vorhergegangener systemischer Behandlung nicht mehr für eine kurative Operation oder eine Bestrahlung in Frage kommen, vorliegen.

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.

Für die für Abschnitt 3.2 erforderlichen Daten und Angaben wurde eine orientierende bibliographische Recherche durchgeführt. Zur Beschreibung der Erkrankung (Abschnitt 3.2.1) und des therapeutischen Bedarfs (Abschnitt 3.2.2) erfolgte am 16.03.2021 und am 10.05.2021 eine orientierende Suche nach nationalen und internationalen Leitlinien, die Informationen zu EC liefern. Die Aktualität der identifizierten Leitlinien wurde am 14.10.2021 überprüft und ggf. wurden veraltete Leitlinien gegen aktuelle Versionen ausgetauscht. Folgende Leitlinien wurden im Rahmen der Recherche identifiziert:

- Colombo N., Preti E., Landoni F. et al., 2013: Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (Colombo 2013)
- Colombo N., Creutzberg C., Amant F. et al., 2016: ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up (Colombo 2016)
- Concin N.; Matias-Guiu X.; Vergote I. et al., 2021: ESGO / ESTRO / ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma (Concin 2021)
- Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) (Leitlinienprogramm Onkologie), 2018: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom (LLP Onkologie 2018)
- Koh W-J.; Abu-Rustum N. R.; Bean S. et al., 2018: Uterine Neoplasms, Version 1.2018, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (Koh 2018)
- Abu-Rustum N. R.; Yashar C. M.; Bradley K. et al., 2021: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]): Uterine Neoplasms, Version 4.2021 (Abu-Rustum 2021)

Suchbegriffe waren „Endometriumkarzinom“, „Gebärmutterkörperkrebs“, „endometrial cancer“, „endometrial carcinoma“, „uterus cancer“.

Zur Beantwortung spezifischer Fragestellungen erfolgten Handrecherchen über den Zeitraum vom 10.03.2021 bis 14.10.2021 über Suchmaschinen im Internet mit relevanten Schlagwörtern, z.B. „Klassifikation“, „(Histo)Pathologie“, „Rezidive“, „fortgeschrittenes Endometriumkarzinom“, „metastasiertes Endometriumkarzinom“, 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 EC
- therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.

Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland (Abschnitt 3.2.3) und der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) wurden am 10.03.2020 und 10.05.2021 auf den Internetseiten

- des ZfKD,
- des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) und
- des Statistischen Bundesamtes

Daten heruntergeladen bzw. recherchiert.

Die Aktualität von Internetdokumenten wurde am 26.11.2021 überprüft und diese, wenn nötig, ausgetauscht.

Ergänzend hierzu wurde zwischen dem 10.03.2021 und 10.05.2021 eine Recherche über Suchmaschinen im Internet mit relevanten Schlagwörtern, z.B. „endometrial cancer“, „endometrial carcinoma“, „epidemiology“, „incidence“, „prevalence“, „Epidemiologie“, „Endometriumkarzinom“, „Gebärmutterkörperkrebs“, „Inzidenz“ und „Prävalenz“, durchgeführt. Die Recherche erfolgte nicht systematisch. Treffer wurden online gescreent. Die Aktualität von Internetdokumenten wurde am 26.11.2021 überprüft und diese, wenn nötig, ausgetauscht.

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. Abu-Rustum N. R., Yashar C. M., Bradley K. et al. 2021. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Uterine Neoplasms Version 4.2021*. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/guidelines/category_1#site, abgerufen am: 26.11.2021.
2. American Cancer Society (ACS) 2019. *Endometrial Cancer Risk Factors*. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>, abgerufen am: 26.11.2021.
3. Australian Cancer Survivorship Centre (ACSC) 2018. *Follow-up of survivors of endometrial cancer*. Verfügbar unter: https://www.petermac.org/sites/default/files/media-uploads/ACSC_HPFACTsheet_EndometrialCancer.pdf, abgerufen am: 26.11.2021.
4. Bestvina C. M. und Fleming G. F. 2016. *Chemotherapy for Endometrial Cancer in Adjuvant and Advanced Disease Settings*. *The oncologist* 21 (10), S. 1250–1259.
5. Boer S. M. de, Powell M. E., Mileskin L. et al. 2019. *Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial*. *The Lancet Oncology* 20 (9), S. 1273–1285.
6. Brasseur K., Gévry N. und Asselin E. 2017. *Chemoresistance and targeted therapies in ovarian and endometrial cancers*. *Oncotarget* 8 (3), S. 4008–4042.
7. Bundesgesundheitsministerium (BMG) 2021. *Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand: Monatswerte Januar - September 2021*. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_September_2021_bf.pdf, abgerufen am: 26.11.2021.
8. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) 2019. *Neue BZgA-Studiendaten: Verhütungsverhalten Erwachsener*. Verfügbar unter: <https://www.bzga.de/aktuelles/2019-09-19-neue-bzga-studiendaten-verhuetungsverhalten-erwachsener/>, abgerufen am: 26.11.2021.
9. Charo L. M. und Plaxe S. C. 2019. *Recent advances in endometrial cancer: a review of key clinical trials from 2015 to 2019*. *F1000Research* 8, S. 1–13.
10. Chaudhry P. und Asselin E. 2009. *Resistance to chemotherapy and hormone therapy in endometrial cancer*. *Endocrine-related cancer* 16 (2), S. 363–380.
11. Colombo N., Creutzberg C., Amant F. et al. 2016. *ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 27 (1), S. 16–41.
12. Colombo N., Preti E., Landoni F. et al. 2013. *Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 24 (Supplement 6), S. vi33-vi38.

13. Concin N., Matias-Guiu X., Vergote I. et al. 2021. *ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma*. International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society 31 (1), S. 12–39.
14. Eisai GmbH 2021a. *Fachinformation Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln. Lenvatinib. Stand November 2021*. Data on file.
15. Eisai GmbH 2021b. *Lenvatinib (Lenvima®) Modul 3 - Herleitung der Zielpopulation*. Data on file.
16. Fleming G. F. 2007. *Systemic chemotherapy for uterine carcinoma: Metastatic and adjuvant*. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 25 (20), S. 2983–2990.
17. Fleming G. F. 2015. *Second-Line Therapy for Endometrial Cancer: The Need for Better Options*. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 33 (31), S. 3535–3540.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel §19 Abs. 2. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: hier: Dostarlimab (D-699)*. Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 25. Oktober 2021 von 11:05 bis 12:10 Uhr - Stenografisches Wortprotokoll. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-708/2021-10-25_Wortprotokoll_Dostarlimab_D-699.pdf, abgerufen am: 26.11.2021.
19. Goffrier B., Schulz M. und Bätzing-Feigenbaum J. 2017. *Diabetes Mellitus. Inzidenz und Prävalenz steigen in Deutschland*. Deutsches Ärzteblatt 114 (15), S. A748.
20. Huijgens A. N. J. und Mertens, H. J. M. M. 2013. *Factors predicting recurrent endometrial cancer*. Facts, views & vision in ObGyn 5 (3), S. 179–186.
21. Kato Y., Tabata K., Kimura T. et al. 2019. *Lenvatinib plus anti-PD-1 antibody combination treatment activates CD8+ T cells through reduction of tumor-associated macrophage and activation of the interferon pathway*. PloS one 14 (2), S. 1-18.
22. Kiechle M. 2016. *Endometriumkarzinom – Diagnostik und therapeutische Konzepte*. Verfügbar unter: <https://www.trillium.de/zeitschriften/trillium-krebsmedizin/archiv/ausgaben-2016/heft-32016/endometriumkarzinom-diagnostik-und-therapeutische-konzepte/html-version.html>, abgerufen am: 26.11.2021.
23. Koh W.-J., Abu-Rustum N. R., Bean S. et al. 2018. *Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN 16 (2), S. 170–199.
24. Kokka F., Brockbank E., Oram D. et al. 2010. *Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer*. The Cochrane database of systematic reviews 2014 (12), S. 1-51.
25. Krämer B., Taran F.-A. und Brucker S. Y. 2016. *Die operative Therapie des Endometriumkarzinoms*. Frauenheilkunde up2date 10 (01), S. 35–46.

26. Krebsinformationsdienst 2020a. *Endometriumkarzinom: Krebs des Gebärmutterkörpers*. Verfügbar unter:
<https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/endometriumkarzinom/index.php>,
abgerufen am: 26.11.2021.
27. Krebsinformationsdienst 2020b. *Endometriumkarzinom: Risikofaktoren, Vorbeugung und Früherkennung: Risikofaktoren für ein Endometriumkarzinom*. Verfügbar unter:
<https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/endometriumkarzinom/risikofaktoren-frueherkennung.php>, abgerufen am: 26.11.2021.
28. Krebsinformationsdienst 2020c. *Therapie des Endometriumkarzinoms: Behandlungsverfahren und Nebenwirkungen*. Verfügbar unter:
<https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/endometriumkarzinom/behandlung.php>,
abgerufen am: 26.11.2021.
29. Leitlinienprogramm Onkologie der DKG, DKH, AWMF (LLP Onkologie) 2018. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom: Version 1.0 - April 2018. AWMF-Registernummer: 032/034-OL*. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_1.0.pdf, abgerufen am: 26.11.2021.
30. Lortet-Tieulent J., Ferlay J., Bray F. et al. 2018. *International Patterns and Trends in Endometrial Cancer Incidence, 1978-2013*. Journal of the National Cancer Institute 110 (4), S. 354–361.
31. MacKay H. J., Freixinos V. R. und Fleming G. F. 2020. *Therapeutic Targets and Opportunities in Endometrial Cancer: Update on Endocrine Therapy and Nonimmunotherapy Targeted Options*. American Society of Clinical Oncology Educational Book 40 (n.a.), S. 245–255.
32. Makker V., Green A. K., Wenham R. M. et al. 2017. *New therapies for advanced, recurrent, and metastatic endometrial cancers*. Gynecologic oncology research and practice 4 (19), S. 1–12.
33. Makker V., Taylor M. H., Aghajanian C. et al. 2020. *Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer*. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 38 (26), S. 2981–2992.
34. Morice P., Leary A., Creutzberg C. et al. 2016. *Endometrial cancer*. The Lancet 387 (10023), S. 1094–1108.
35. Nagao S., Nishio S., Michimae H. et al. 2013. *Applicability of the concept of "platinum sensitivity" to recurrent endometrial cancer: the SGSG-012/GOTIC-004/Intergroup study*. Gynecologic oncology 131 (3), S. 567–573.
36. Nagao S., Nishio S., Okada S. et al. 2015. *What is an appropriate second-line regimen for recurrent endometrial cancer? Ancillary analysis of the SGSG012/GOTIC004/Intergroup study*. Cancer chemotherapy and pharmacology 76 (2), S. 335–342.

37. Raglan O., Kalliala I., Markozannes G. et al. 2019. *Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature*. International journal of cancer 145 (7), S. 1719–1730.
38. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) (RKI) 2020. *Krebs in Deutschland für 2015/2016: 12. Ausgabe. Korrigierte Fassung vom 17.08.2020*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 26.11.2021.
39. Robert Koch-Institut (RKI) 2017. *Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland*. Journal of Health Monitoring 2 (2), S. 21–28.
40. Rubinstein M., Halpenny D., Makker V. et al. 2019. *Retreatment with carboplatin and paclitaxel for recurrent endometrial cancer: A retrospective study of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience*. Gynecologic oncology reports 28 (n.a.), S. 120–123.
41. 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.
42. 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.
43. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2021. *Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2021*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2021.html?view=main>, abgerufen am: 26.11.2021.
44. Stjepanovic N. und Capdevila J. 2014. *Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: specific role of lenvatinib*. Biologics: targets & therapy 8 (n.a.), S. 129–139.
45. Taylor M. H., Schmidt E. V., Dutcus C. et al. 2021. *The LEAP program: lenvatinib plus pembrolizumab for the treatment of advanced solid tumors*. Future oncology (London, England) 17 (6), S. 637–647.
46. Ueda Y., Miyake T., Egawa-Takata T. et al. 2011. *Second-line chemotherapy for advanced or recurrent endometrial carcinoma previously treated with paclitaxel and carboplatin, with or without epirubicin*. Cancer chemotherapy and pharmacology 67 (4), S. 829–835.
47. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2021a. *Datenbankabfrage - C54-C55 Inzidenz. Fallzahlen im Jahr 2016: Stand 16.03.2021*. Verfügbar unter: www.krebsdaten.de/abfrage, abgerufen am: 26.11.2021.
48. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2021b. *Datenbankabfrage - C54-C55 Mortalität. Fallzahlen im Jahr 2016*. Verfügbar unter: www.krebsdaten.de/abfrage, abgerufen am: 26.11.2021.

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 3-10 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 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Lenvatinib (LENVIMA®) (Eisai GmbH 2021a)	Erwachsene mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Kontinuierlich, einmal täglich oral	365	1
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib (LENVIMA®)				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) (MSD SHARP & DOHME GMBH 2021)	Erwachsene mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Zyklisch: einmal alle drei Wochen intravenös	17	1
		Zyklisch: einmal alle sechs Wochen intravenös	9	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Monotherapien):				
Megestrolacetat (MEGESTAT) (PharmaSwiss 2014)	Zur palliativen Behandlung von Patienten mit rezidivierenden, hoch differenzierten (G1 / G2), Rezeptorpositiven Endometriumkarzinomen	Kontinuierlich, einmal täglich oral	365	1
Medroxyprogesteronacetat (MPA HEXAL®) (Hexal AG 2021)	Zur palliativen Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom	Kontinuierlich, ein- bis dreimal täglich oral	365	1

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)
Cisplatin (Cisplatin-Lösung Ribosepharm) (Hikma Pharma GmbH 2018)	Zur palliativen Therapie von Patienten mit metastasierenden und lokal rezidivierenden Endometriumkarzinomen	Zyklisch: einmal alle drei Wochen intravenös	17	1
		Zyklisch: einmal alle vier Wochen intravenös	13	1
Doxorubicin (Doxorubicin HEXAL® 2 mg/ml) (Hexal AG 2020)	Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom	Zyklisch: einmal alle drei Wochen intravenös	17	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Kombinationstherapie): Cisplatin + Doxorubicin				
Cisplatin (z.B. Cisplatin Accord) (Accord Healthcare B.V. 2021)	Zur palliativen Therapie von Patienten mit metastasierenden und lokal rezidivierenden Endometriumkarzinomen	Zyklisch: einmal alle drei Wochen intravenös	17	1
		Zyklisch: einmal alle vier Wochen intravenös	13	1
Doxorubicin (Doxorubicin HEXAL® 2 mg/ml) (Hexal AG 2020)	Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom	Zyklisch: einmal alle drei Wochen intravenös	17	1
		Zyklisch: einmal alle vier Wochen intravenös	13	1
Kombinationstherapie Paclitaxel + Carboplatin				
Paclitaxel, (z.B. Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Carlson 2003; LLP Onkologie 2018)	„Off-Label-Use“-Therapie: Keine Zulassung im AWG	Zyklisch: einmal alle drei Wochen intravenös	17	1
		Zyklisch: einmal alle vier Wochen intravenös	13	1
	„Off-Label-Use“-Therapie: Keine Zulassung im AWG	Zyklisch: einmal alle drei Wochen intravenös	17	1

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)
Carboplatin (z.B. Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Carlson 2003; LLP Onkologie 2018)		Zyklisch: einmal alle vier Wochen intravenös	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>AWG: Anwendungsgebiet; mg: Milligramm; ml: Milliliter</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Pembrolizumab

Die Angaben in Tabelle 3-10 zu Lenvatinib und Pembrolizumab als Bestandteil der Kombinationstherapie wurden den aktuell gültigen Fachinformationen von Lenvatinib (Lenvima®) mit Stand November 2021 und Pembrolizumab (KEYTRUDA®) mit Stand November 2021 entnommen (Eisai GmbH 2021a; MSD SHARP & DOHME GMBH 2021).

Den Fachinformationen entsprechend, wird Lenvatinib einmal täglich oral eingenommen, während Pembrolizumab entweder einmal alle drei oder einmal alle sechs Wochen intravenös verabreicht wird. Für beide Wirkstoffe ist keine maximale Therapiedauer angegeben: Die Behandlung mit Lenvatinib soll so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis eine nicht akzeptable Toxizität auftritt (Eisai GmbH 2021a). Die Behandlung mit Pembrolizumab soll bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität erfolgen (MSD SHARP & DOHME GMBH 2021). Daraus resultieren 365 Behandlungstage mit Lenvatinib und 17 Behandlungstage (bei Gabe alle drei Wochen) bzw. neun Behandlungstage (bei Gabe alle sechs Wochen) mit Pembrolizumab pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Angaben in Tabelle 3-10 wurden den aktuell gültigen Fachinformationen von MGA (PharmaSwiss 2014) mit Stand November 2014, MPA (Hexal AG 2021) mit Stand Januar 2021, Cisplatin (Hikma Pharma GmbH 2018) mit Stand Dezember 2018 bzw. Juni 2021 (Accord Healthcare B.V. 2021), sowie Doxorubicin (Hexal AG 2020) mit Stand August 2020 bzw. Juni 2021 (STADAPHARM GmbH 2021) entnommen. Darüber hinaus wurde für die Kombinationstherapie Paclitaxel mit Carboplatin das Dosierungsschema der S3-Leitlinie (LLP Onkologie 2018) bzw. der Publikation von Carlson entnommen (Carlson 2003).

Äquivalent zu anderen Dossiers wird im Falle fehlender Angaben zur maximalen Therapiedauer trotz der patientenindividuell unterschiedlichen Therapiedauer als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen. Dies wurde im vorliegenden Dossier sowohl für das zu bewertende Arzneimittel in Kombination mit Pembrolizumab als auch für die ZVT umgesetzt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Lenvatinib (LENVIMA®) (Eisai GmbH 2021a)	Erwachsene mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Kontinuierlich, einmal täglich oral	365
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib (LENVIMA®)			
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) (MSD SHARP & DOHME GMBH 2021)	Erwachsene mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Zyklisch: einmal alle drei Wochen intravenös	17
		Zyklisch: einmal alle sechs Wochen intravenös	9

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Monotherapie):			
Megestrolacetat (MEGESTAT) (PharmaSwiss 2014)	Zur palliativen Behandlung von Patienten mit rezidivierenden, hoch differenzierten (G1 / G2), Rezeptor-positiven Endometriumkarzinomen	Kontinuierlich, einmal täglich oral	365
Medroxyprogesteronacetat (MPA HEXAL®) (Hexal AG 2021)	Zur palliativen Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom	Kontinuierlich, ein- bis dreimal täglich oral	365
Cisplatin (Cisplatin-Lösung Ribosepharm) (Hikma Pharma GmbH 2018)	Zur palliativen Therapie von Patienten mit metastasierenden und lokal rezidivierenden Endometriumkarzinomen	Zyklisch: einmal alle drei Wochen intravenös	17
		Zyklisch: einmal alle vier Wochen intravenös	13
Doxorubicin (Doxorubicin HEXAL® 2 mg/ml) (Hexal AG 2020)	Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom	Zyklisch: einmal alle drei Wochen intravenös	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Kombinationstherapien): Cisplatin + Doxorubicin			
Cisplatin (z.B. Cisplatin Accord) (Accord Healthcare B.V. 2021)	Zur palliativen Therapie von Patienten mit metastasierenden und lokal rezidivierenden Endometriumkarzinomen	Zyklisch: einmal alle drei Wochen intravenös	17
		Zyklisch: einmal alle vier Wochen intravenös	13
Doxorubicin (Doxorubicin HEXAL® 2 mg/ml) (Hexal AG 2020)	Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom	Zyklisch: einmal alle drei Wochen intravenös	17
		Zyklisch: einmal alle vier Wochen intravenös	13
Kombinationstherapie Paclitaxel + Carboplatin			
Paclitaxel, (z.B. Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Carlson 2003; LLP Onkologie 2018)	„Off-Label-Use“-Therapie: Keine Zulassung im AWG	Zyklisch: einmal alle drei Wochen intravenös	17
		Zyklisch: einmal alle vier Wochen intravenös	13
Carboplatin (z.B. Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Carlson 2003; LLP Onkologie 2018)	„Off-Label-Use“-Therapie: Keine Zulassung im AWG	Zyklisch: einmal alle drei Wochen intravenös	17
		Zyklisch: einmal alle vier Wochen intravenös	13

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<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>AWG: Anwendungsgebiet; mg: Milligramm; ml: Milliliter</p>			

Lenvatinib (Lenvima[®]) soll gemäß der aktuell gültigen Fachinformation wie in Tabelle 3-10 dargestellt kontinuierlich einmal täglich eingenommen werden (Eisai GmbH 2021a). Daraus ergeben sich pro Patient 365 Behandlungstage pro Jahr (Tabelle 3-11). Bei Pembrolizumab ist eine Behandlung entweder alle drei oder alle sechs Wochen vorgesehen, woraus sich 17 Behandlungstage (für die Behandlung alle drei Wochen) bzw. neun Behandlungstage (für die Behandlung alle sechs Wochen) pro Patient pro Jahr ergeben (MSD SHARP & DOHME GMBH 2021). MGA und MPA werden gemäß den Fachinformationen wie in Tabelle 3-10 dargestellt einmal täglich eingenommen (Hexal AG 2021; PharmaSwiss 2014). Daraus ergeben sich pro Patient 365 Behandlungstage pro Jahr (Tabelle 3-11). Für Cisplatin als Monotherapie sieht die Fachinformation eine Behandlung alle drei bis vier Wochen vor (Hikma Pharma GmbH 2018), woraus 17 bzw. 13 Behandlungstage pro Patient pro Jahr hervorgehen. Bei der Monotherapie mit Doxorubicin wird gemäß der Fachinformation mit einer Gabe alle drei Wochen gerechnet (Hexal AG 2020), woraus sich 17 Behandlungstage pro Jahr pro Patient ergeben. Für die Kombinationstherapie von Cisplatin mit Doxorubicin ist eine Behandlung alle drei bis vier Wochen vorgesehen, woraus 13 bzw. 17 Behandlungstage pro Patient pro Jahr hervorgehen. Für die Kombinationstherapie Paclitaxel mit Carboplatin ist in den Fachinformationen aufgrund der fehlenden Zulassung nicht vermerkt, wie die Verabreichung stattfinden soll. Es werden hier deshalb zwei alternative Quellen herangezogen: Die S3-Leitlinie, die mit einer Verabreichung alle drei Wochen rechnet, sowie eine Publikation von Carlson, die von einem vierwöchigen Zyklus berichtet (Carlson 2003; LLP Onkologie 2018). Für beide Wirkstoffe resultieren daraus 13 bzw. 17 Behandlungstage pro Patient pro Jahr. Die Behandlungen erfolgen für alle Wirkstoffe kontinuierlich, solange ein klinischer Nutzen besteht, oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung bzw. bis inakzeptable Toxizitäten oder Nebenwirkungen auftreten.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: 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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Lenvatinib (LENVIMA®) (Eisai GmbH 2021a)	Erwachsene mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	365	20 mg	7.300,0 mg [365*20 mg]
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib (LENVIMA®)				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) (MSD SHARP & DOHME GMBH 2021)	Erwachsene mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	17	200 mg	3.400,0 mg [17*200 mg]
		9	400 mg	3.600,0 mg [9*400 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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Monotherapien):				
Megestrolacetat (MEGESTAT) (PharmaSwiss 2014)	Zur palliativen Behandlung von Patienten mit rezidivierenden, hoch differenzierten (G1 / G2), Rezeptorpositiven Endometriumkarzinomen	365	80 - 320 mg	29.200,0 – 116.800,0 mg [365*80 mg; 365*320 mg]
Medroxyprogesteronacetat (MPA HEXAL®) (Hexal AG 2021)	Zur palliativen Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom	365	300 - 600 mg	109.500,0 – 219.000,0 mg [365*300 mg; 365*600 mg]
Cisplatin (Cisplatin-Lösung Ribosepharm) (Hikma Pharma GmbH 2018)	Zur palliativen Therapie von Patienten mit metastasierenden und lokal rezidivierenden Endometriumkarzinomen	13	88 - 211,2 mg	1.144,0 - 2.745,6 mg [13*88 mg; 13*211,2 mg]
		17	88 - 211,2 mg	1.496,0 - 3.590,4 mg [17*88 mg; 17*211,2 mg]
Doxorubicin (Doxorubicin HEXAL® 2 mg/ml) (Hexal AG 2020)	Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom	17	88 - 140,8 mg	1.496,0 - 2.393,6 mg [17*88 mg; 17*140,8 mg]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Kombinationstherapien): Cisplatin + Doxorubicin				
Cisplatin (z.B. Cisplatin Accord) (Accord Healthcare B.V. 2021)	Zur palliativen Therapie von Patienten mit metastasierenden und lokal rezidivierenden Endometriumkarzinomen	13	35,2 mg	457,6 mg [13*35,2 mg]
		17	35,2 mg	598,4 mg [17*35,2 mg]
Doxorubicin (Doxorubicin HEXAL® 2 mg/ml) (Hexal AG 2020)	Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom	13	52,8 - 105,6 mg	686,4 - 1.372,8 mg [13*52,8 mg; 13*105,6 mg]
		17	52,8 - 105,6 mg	897,6 - 1.795,2 mg [17*52,8 mg; 17*105,6 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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Kombinationstherapie Paclitaxel + Carboplatin				
Paclitaxel, (z.B. Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Carlson 2003; LLP Onkologie 2018)	„Off-Label-Use“-Therapie: Keine Zulassung im AWG	13	308 mg	4.004,0 mg [13*308 mg]
		17	308 mg	5.236,0 mg [17*308 mg]
Carboplatin (z.B. Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Carlson 2003; LLP Onkologie 2018)	„Off-Label-Use“-Therapie: Keine Zulassung im AWG	13	634,3 - 761,2 mg	8.245,9 - 9.895,6 mg [13*634,3 mg; 13*761,2 mg]
		17	634,3 - 888,1 mg	10.783,1 - 15.097,7 mg [17*634,3 mg; 17*888,1 mg]
AWG: Anwendungsgebiet; mg: Milligramm; ml: Milliliter				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 Pembrolizumab

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Lenvatinib und Pembrolizumab als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib pro Patient basieren auf den Vorgaben der gültigen Fachinformation zu Lenvatinib (Lenvima®) (Eisai GmbH 2021a). Laut der Fachinformation von Lenvima® beträgt die empfohlene Dosis Lenvatinib 20 mg einmal täglich (Eisai GmbH 2021a). Die 20 mg pro Tag werden mit der Gabe von zwei Hartkapseln à 10 mg erreicht. Laut der Fachinformation von Pembrolizumab beträgt die empfohlene Dosis Pembrolizumab als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen (MSD SHARP & DOHME GMBH 2021). Die 200 mg Pembrolizumab werden mit zwei Durchstechflaschen à 4 ml (je ml: 25 mg Pembrolizumab) erreicht, die 400 mg entsprechend mit vier Durchstechflaschen à 4 ml. Für die Kombinationstherapie Lenvatinib und Pembrolizumab ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 7.300,0 mg Lenvatinib und 3.400,0 mg Pembrolizumab (bei

einer Behandlung alle drei Wochen) bzw. 3.600,0 mg Pembrolizumab (bei einer Behandlung alle sechs Wochen) pro Patient (Tabelle 3-12).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der ZVT pro Patient basieren auf den Vorgaben der gültigen Fachinformationen.

Für MGA wird eine Dosis zwischen 80 und 320 mg angegeben, die mit der Gabe von 0,5 bis zwei Tabletten à 160 mg erreicht wird (PharmaSwiss 2014). Für MGA ergibt sich demnach ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 29.200,0 bis 116.800,0 mg.

Für MPA wird zur Behandlung des fortgeschrittenen EC eine Dosis von 300 bis 600 mg angegeben (Hexal AG 2021). Da eine Teilung der Tabletten in dosisgleiche Hälften laut Fachinformation möglich ist, kann die Dosis durch die Gabe von eineinhalb Tabletten mit 250 mg bzw. der Gabe von einer halben Tablette mit 250 mg und einer ganzen Tablette mit 500 mg erreicht werden. Die exakte Dosis von 300 bzw. 600 mg wird somit minimal überschritten. Der jährliche Durchschnittsverbrauch liegt bei MPA bei 109.500,0 bis 219.000,0 mg.

Für Cisplatin als Monotherapie sieht die Fachinformation eine Behandlung mit 50 bis 120 mg pro m² Körperoberfläche (KOF) alle drei bis vier Wochen vor (Hikma Pharma GmbH 2018). Wie unten noch einmal ausführlich dargelegt, wird in diesem Dossier mit einer durchschnittlichen KOF von 1,76 m² gerechnet, womit eine Dosis von 88 bis 211,2 mg zur Behandlung notwendig wird. Dies resultiert bei einer Behandlung alle drei Wochen in einem jährlichen Durchschnittsverbrauch von 1.496,0 bis 3.590,4 mg, oder bei einer Behandlung alle vier Wochen in einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.144,0 bis 2.745,6 mg.

Für die Monotherapie mit Doxorubicin wird in der Fachinformation eine Dosierung von 50 bis 80 mg pro m² KOF alle 21 Tage angegeben (Hexal AG 2020). Hier gilt es zu beachten, dass Fachinformationen anderer Hersteller auch andere Dosierungsintervalle angeben. Für die Berechnungen im vorliegenden Dossier wurden die Angaben so gewählt, dass sie die breiteste Spanne beinhalten. Somit ist eine Dosis von 88 bis 140,8 mg alle drei Wochen notwendig, was zu einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.496,0 bis 2.393,6 mg führt.

Die Kombinationstherapie von Cisplatin mit Doxorubicin ist nicht für die Behandlung des EC zugelassen, jedoch kann aus den Fachinformationen entnommen werden, wie die Dosierung in einer Kombinationstherapie zu erfolgen hat. So soll Cisplatin mit 20 mg pro m² KOF (Accord Healthcare B.V. 2021) und Doxorubicin mit 30 bis 60 mg pro m² KOF (Hexal AG 2020) alle drei bis vier Wochen verabreicht werden. Daraus resultieren für die durchschnittliche Patientin in Deutschland ein einmaliger Verbrauch von 35,2 mg Cisplatin sowie 52,8 bis 105,6 mg Doxorubicin. Je nach Häufigkeit der Gabe beläuft sich der Jahresdurchschnittsverbrauch somit für Cisplatin auf 598,4 mg (alle drei Wochen) bzw. 457,6 mg (alle vier Wochen) und für Doxorubicin auf 897,6 bis 1.795,2 mg (alle drei Wochen) bzw. 686,4 bis 1.372,8 mg (alle vier Wochen).

Bei dem Einsatz der Kombinationstherapie Paclitaxel und Carboplatin in der vorliegenden Indikation handelt es sich um einen Off-Label-Use, weshalb in den Fachinformationen keine Dosierung für diese Indikation angegeben ist. Für das Dosierungsschema wird deshalb die S3-Leitlinie herangezogen, die eine Dosierung von jeweils 175 mg Paclitaxel pro m² KOF sowie in Bezug auf Carboplatin eine Dosierung anhand des Wertes der Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) von 5 bis 6 alle drei Wochen angibt (LLP Onkologie 2018). Zusätzlich wird in der Fachliteratur auch eine Dosierung von 175 mg Paclitaxel pro m² KOF sowie in Bezug auf Carboplatin eine Dosierung anhand des AUC-Wertes von 5 bis 7 alle vier Wochen angegeben (Carlson 2003). Somit ergibt sich für den Jahresdurchschnitt für Paclitaxel bei einer Gabe alle drei Wochen 5.236,0 mg und bei einer Gabe alle vier Wochen 4.004,0 mg. Für Carboplatin ergibt sich nach dem Dosierungsschema der S3-Leitlinie ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 10.783,1 bis 15.097,7 mg und bei einer Gabe alle vier Wochen 8.245,9 bis 9.895,6 mg.

Berechnung der KOF bzw. der AUC

Für Wirkstoffe, die individuell entsprechend dem Körpergewicht (KG) oder der KOF dosiert werden, wurden Durchschnittswerte für Erwachsene in Deutschland unter Verwendung von Daten des Mikrozensus 2017 des Statistischen Bundesamtes berechnet (Destatis 2018). Danach beträgt das durchschnittliche KG einer erwachsenen Frau 68,7 kg und die durchschnittliche Körpergröße liegt bei 166 cm. Daraus wurde nach der Formel von Du Bois & Du Bois (Du Bois 1989; Jaehde 2006) die durchschnittliche KOF mit 1,76 m² berechnet:

$$\text{Körperoberfläche [m}^2\text{]} = \text{Körpergewicht [kg]}^{0,425} * \text{Körpergröße [cm]}^{0,725} * 0,007184$$

Bei Dosierungen über die AUC erfolgt die Berechnung anhand der Calvert Formel (Calvert 1989; MedScape 2021):

$$\text{Dosis} = \text{AUC-Wert} * (\text{glomeruläre Filtrationsrate (GFR)} + 25)$$

Über die GFR lässt sich die Nierenfunktion grob abschätzen und wird anhand folgender Formel berechnet (DocCheck Medical Services GmbH 2021):

$$\text{GFR} = \text{Geschlecht} * ([140 - \text{Alter}] / \text{Serumkreatinin}) * (\text{Gewicht} / 72)$$

Für Frauen wird die Variable „Geschlecht“ durch den Faktor 0,85 ersetzt. Laut Statistischem Bundesamt betrug das durchschnittliche Alter für Frauen in Deutschland im Jahr 2019 45,8 Jahre (BiB 2021). Für den Laborparameter Serumkreatinin wird der Referenzbereich für Frauen mit 0,5 bis 1,0 mg/dl angegeben (DocCheck Medical Services GmbH 2021). Daraus ergibt sich für Frauen ein durchschnittlicher Serumkreatininwert von 0,75 mg/dl. Für das durchschnittliche KG werden auch für diese Berechnung die Daten des Mikrozensus 2017 herangezogen (Frauen 68,7 kg) (Destatis 2018).

Entsprechend ergibt sich eine durchschnittliche GFR von 101,9 ml/Minute für Frauen, mit der sich der Jahresverbrauch ermitteln lässt.

Bei der Berechnung der erforderlichen Mengen wurde dem G-BA gefolgt, eventuell entstehenden Verwurf rechnerisch mit einzubeziehen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 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 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	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)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Lenvatinib (LENVIMA [®] , (Eisai GmbH 2021a)), PZN 11010728	1.853,21 (10 mg Hartkapseln, 30 St)	1.748,88 [1,77 ¹ ; 102,56 ²]
Pembrolizumab (KEYTRUDA [®] (MSD SHARP & DOHME GMBH 2021)), PZN 10749897	3.037,06 (100 mg Infusionslösungskonzentrat, 4 ml)	2.865,12 [1,77 ¹ ; 170,17 ²]
Megestrolacetat (MEGESTAT) (PharmaSwiss 2014), PZN 6152679	493,96 (160 mg Tabletten, 30 St)	465,45 [1,77 ¹ ; 26,74 ²]
Medroxyprogesteronacetat (MPA HEXAL [®]) (Hexal AG 2021), PZN 3255841	104,57 (250 mg Tabletten, 50 St)	97,62 [1,77 ¹ ; 5,18 ²]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	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)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Medroxyprogesteronacetat (MPA HEXAL®) (Hexal AG 2021), PZN 3255870	355,49 (500 mg Tabletten, 100 St)	334,65 [1,77 ¹ ; 19,07 ²]
Cisplatin (Cisplatin-Lösung Ribosepharm) (Hikma Pharma GmbH 2018), PZN 4609301	18,00 (10 mg Infusionslösungskonzentrat)	15,90 [1,77 ¹ ; 0,33 ²]
Cisplatin (Cisplatin-Lösung Ribosepharm) (Hikma Pharma GmbH 2018), PZN 4609324	47,46 (50 mg Infusionslösungskonzentrat)	43,96 [1,77 ¹ ; 1,73 ²]
Doxorubicin (Doxorubicin HEXAL® 2 mg/ml) (Hexal AG 2020), PZN 10267431	40,04 ³ (10 mg Infusionslösungskonzentrat)	38,27 [1,77 ¹]
Doxorubicin (Doxorubicin HEXAL® 2 mg/ml) (Hexal AG 2020), PZN 10267448	150,99 ³ (50 mg Infusionslösungskonzentrat)	149,22 [1,77 ¹]
Doxorubicin (Doxorubicin HEXAL® 2 mg/ml) (Hexal AG 2020), PZN 10267454	285,52 ³ (100 mg Infusionslösungskonzentrat)	283,75 [1,77 ¹]
Doxorubicin (DOXO-cell 2mg/ml) (STADAPHARM GmbH 2021), PZN 7356964	418,08 ³ (150 mg Infusionslösungskonzentrat)	416,31 [1,77 ¹]
Paclitaxel, (Paclitaxel Tillomed 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Tillomed Pharma GmbH 2019), PZN 12571481	101,89 (30 mg Infusionslösungskonzentrat)	95,81 [1,77 ¹ ; 4,31 ²]
Paclitaxel, (Paclitaxel PhaRes6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Pharma Resources GmbH 2019), PZN 15265247	889,74 (300 mg Infusionslösungskonzentrat)	846,27 [1,77 ¹ ; 41,70 ²]

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	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)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Carboplatin (Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Fresenius Kabi 2020a), PZN 877370	34,38 (50 mg Infusionslösungskonzentrat)	31,50 [1,77 ¹ ; 1,11 ²]
Carboplatin (Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Fresenius Kabi 2020a), PZN 877387	82,79 (150 mg Infusionslösungskonzentrat)	77,62 [1,77 ¹ ; 3,40 ²]
Carboplatin (Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Fresenius Kabi 2020a), PZN 877393	227,97 (450 mg Infusionslösungskonzentrat)	215,91 [1,77 ¹ ; 10,29 ²]
Carboplatin (Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Fresenius Kabi 2020a), PZN 877418	300,57 (600 mg Infusionslösungskonzentrat)	285,06 [1,77 ¹ ; 13,74 ²]
<p>1: Rabatt nach § 130 SGB V 2: Rabatt nach § 130a SGB V 3: Bei Festbetragsarzneimitteln kann nach § 130a Abs. 3b SGB V ein 10 %-iger Abschlag anfallen. Aufgrund ablösender Regelungen seitens der Hersteller fällt dieser jedoch nicht bei allen Präparaten an und es können abweichende Kosten bei der GKV entstehen. Zur Auswahl des günstigsten Präparats wurden für Arzneimittel mit Festbetrag die Angaben für Rabatte aus der Lauer-Taxe berücksichtigt.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch; St: Stück</p> <p>Preis- und Produktstand Lauer-Taxe: 01.10.2021 (Lauer-Fischer 2021)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Berechnung der Kosten von Lenvatinib (Lenvima[®]) und Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) sowie den Wirkstoffen der ZVT erfolgte auf Basis des Apothekenabgabepreises (AAP) unter Berücksichtigung der gesetzlichen Abschläge nach § 130 und § 130a SGB V. Der für das Jahr 2021 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 3-13 genannten Handelsformen (Wirkstärke und Packungsgröße)

sowie anfallende Rabatte wurden ebenfalls der Lauer-Taxe entnommen (Preis- und Produktstand: 01.10.2021) (Lauer-Fischer 2021). Es wurden die kostengünstigsten Packungen in der vorliegenden Indikation in den erforderlichen Wirkstärken zur Darstellung der Einzeldosen ausgewählt.

Der GKV-relevante Arzneimittelpreis für Medikamente, die keinem Festbetrag unterliegen, wurde wie folgt berechnet:

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

Der GKV-relevante Arzneimittelpreis für Medikamente, die dagegen einem Festbetrag unterliegen, wurde wie folgt berechnet:

GKV-relevanter Arzneimittelpreis = Festbetrag - (Apotheken-Abschlag + Generikarabatt)

Aufgrund ablösender Regelungen seitens der Hersteller fällt der Generikarabatt jedoch nicht bei allen Präparaten an und es können abweichende Kosten bei der GKV entstehen. Bei Doxorubicin liegt der Herstellerabgabepreis mehr als 30 % unter dem Festbetrag, weshalb nach Absatz 3b § 130a SGB V kein Abschlag anfällt.

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 2021; 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 3-14 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 3-14: 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
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Lenvatinib (LENVIMA®) (Eisai GmbH 2021a)	Erwachsene mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Ösophagoskopie	1x initial	1
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib (LENVIMA®):				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) (MSD SHARP & DOHME GMBH 2021)	Erwachsene mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1 x pro Anwendung	17 bzw. 9
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten	1 x pro Anwendung	17 bzw. 9
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Monotherapien):				
Megestrolacetat (MEGESTAT) (PharmaSwiss 2014)	Zur palliativen Behandlung von Patienten mit rezidivierenden, hoch differenzierten (G1 / G2),	Bestimmung GOT	1 x pro Quartal	4
		Bestimmung GPT	1 x pro Quartal	4

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
	Rezeptor-positiven Endometriumkarzinomen	Bestimmung GGT	1 x pro Quartal	4
		Bestimmung Bilirubin	1 x pro Quartal	4
Medroxyprogesteronacetat (MPA HEXAL®) (Hexal AG 2021)	Zur palliativen Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom	Bestimmung Calcium	1 x pro Quartal	4
		Bestimmung GOT	1 x pro Quartal	4
		Bestimmung GPT	1 x pro Quartal	4
		Bestimmung GGT	1 x pro Quartal	4
		Bestimmung Bilirubin	1 x pro Quartal	4
		Bestimmung Glukose	1 x pro Quartal	4
		Schwangerschaftsnachweis ¹	1x initial	1
Cisplatin (Cisplatin-Lösung Ribosepharm) (Hikma Pharma GmbH 2018)	Zur palliativen Therapie von Patienten mit metastasierenden und lokal rezidivierenden Endometriumkarzinomen	Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1 x pro Anwendung	13 bzw. 17
		Forcierte Diurese mit Mannitol (Prämedikation)	1 x pro Anwendung	13 bzw. 17
		Prä- und Posthydratation	1 x pro Anwendung	13 bzw. 17
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten	1 x pro Anwendung	13 bzw. 17
Doxorubicin (Doxorubicin HEXAL® 2 mg/ml) (Hexal AG 2020)	Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom	Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1 x pro Anwendung	17
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten	1 x pro Anwendung	17

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

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Kombinationstherapien): Cisplatin + Doxorubicin				
Cisplatin (Cisplatin-Lösung Ribosepharm) (Hikma Pharma GmbH 2018)	Zur palliativen Therapie von Patienten mit metastasierenden und lokal rezidivierenden Endometriumkarzinomen	Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1 x pro Anwendung	13 bzw. 17
		Prä- und Posthydratation	1 x pro Anwendung	13 bzw. 17
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten	1 x pro Anwendung	13 bzw. 17
Doxorubicin (Doxorubicin HEXAL® 2 mg/ml) (Hexal AG 2020)	Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom	Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1 x pro Anwendung	13 bzw. 17
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten	1 x pro Anwendung	13 bzw. 17
Kombinationstherapie Paclitaxel + Carboplatin				
Paclitaxel, (z.B. Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Fresenius Kabi 2020b)	„Off-Label-Use“-Therapie: Keine Zulassung im AWG	Prämedikation Dexamethason 20 mg	1 x pro Anwendung	13 bzw. 17
		Prämedikation Antihistaminikum	1 x pro Anwendung	13 bzw. 17
		Prämedikation Cimetidin	1 x pro Anwendung	13 bzw. 17
		Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1 x pro Anwendung	13 bzw. 17
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten	1 x pro Anwendung	13 bzw. 17
Carboplatin (z.B. Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Fresenius Kabi 2020a)	„Off-Label-Use“-Therapie: Keine Zulassung im AWG	Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	1 x pro Anwendung	13 bzw. 17
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten	1 x pro Anwendung	13 bzw. 17
1: Schwangerschaftsnachweis (EBM 32132) ist nur bei prä- und perimenopausalen Patientinnen notwendig bzw. wenn der Eintritt der Menopause als nicht gesichert gilt.				

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
AWG: Anwendungsgebiet; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; mg: Milligramm; ml: Milliliter				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den aktuell gültigen Fachinformationen der Wirkstoffe entnommen.

Lenvatinib

Für den Wirkstoff Lenvatinib fallen zusätzliche Kosten für eine Ösophagoskopie im Rahmen des Screenings auf Ösophagusvarizen vor Therapiebeginn an. Darüber hinaus fallen keine weiteren Kosten an, die über die üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen und berücksichtigt werden müssten (Eisai GmbH 2021a).

Pembrolizumab

Pembrolizumab wird entweder alle drei oder alle sechs Wochen über einen Zeitraum von 30 Minuten intravenös infundiert. Über ein Jahr ergeben sich so 17 bzw. neun Infusionsbehandlungen (MSD SHARP & DOHME GMBH 2021). Darüber hinaus ist entsprechend der Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig (MSD SHARP & DOHME GMBH 2021).

Megestrolacetat

MGA soll gemäß der Fachinformation nicht bei schweren Leberfunktionsstörungen verabreicht werden (PharmaSwiss 2014). Da nur schwere Störungen erkannt werden sollen, wird mit einer regelmäßigen Überprüfung einmal pro Quartal gerechnet.

Medroxyprogesteronacetat

Die Fachinformation zu MPA listet unter „4.3 Gegenanzeigen“: „(...) Hyperkalzämie, schwere Leberfunktionsstörungen, unbehandelter oder nicht ausreichend behandelter Diabetes mellitus, verhaltener Abort (...)“ (Hexal AG 2021). Es wird eine regelmäßige Überprüfung von Leberfunktion, Calciumspiegel und Blutzucker einmal pro Quartal veranschlagt. Eine Schwangerschaft sollte vor Behandlungsbeginn ausgeschlossen werden.

Cisplatin

Für die Verabreichung von Cisplatin ist die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung notwendig (Hikma Pharma GmbH 2018).

Zudem ist vor und nach der Anwendung von Cisplatin gemäß Fachinformation für eine ausreichende Prä- bzw. Posthydratation zu sorgen, um eine schwerwiegende Nierenfunktionsstörung zu verhindern. Etwa zwei bis zwölf Stunden vor der Anwendung von Cisplatin ist eine Prähydratation mit 0,5 bis 2,0 Litern/m² KOF einer isotonischen Natriumchloridlösung (0,9 %) als Infusion über einen Zeitraum von mindestens zwei bis drei Stunden durchzuführen. Bei einer KOF von 1,76 m² werden demnach 0,88 bis 3,52 Liter notwendig. Nach der Anwendung von Cisplatin ist für die folgenden sechs bis 24 Stunden für eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr mit 2 bis 3 Litern/m² KOF einer Lösung aus 0,9 % Natriumchlorid und 5 % Glucose im Verhältnis 1:1,5 vorgesehen (Hikma Pharma GmbH 2018). Bei einer durchschnittlichen KOF von 1,76 m² beträgt die Flüssigkeitszufuhr somit 3,52 bis 5,28 Liter. Insgesamt werden somit 4,4 bis 8,8 Liter Kochsalzlösung pro Gabe benötigt. Pro Patient fallen pro Jahr bei einer Gabe alle vier bzw. alle drei Wochen somit zwischen 13x15,13 €=196,69 € bis 13x29,34 €=381,42 € bzw. 17x15,13 €=257,21 € bis 17x29,34 €=498,78 € an.

Tabelle 3-15: Kosten pro Einheit – Natriumchlorid-Lösung

ISOTONISCHE Natriumchlorid-Lösung Infusionslösung (Demo Pharmac)		
Inhalt der Packung	10x1.000 ml (N2)	10x500 ml (N2)
Herstellerabgabepreis	18,66 €	11,53 €
Apothekenverkaufspreis	35,47 €	22,72 €
Abzgl. Apothekenrabatt	1,77 €	1,77 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel	1,12 €	0,69 €
Abzgl. Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel	-	-
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	32,58 €	20,89 €
Kosten je Flasche	3,26 €	2,09 €
Kosten pro Leistung	15,13 € - 29,34 €	
Abzgl.: Abzüglich; ml: Milliliter; N: Normgröße (Lauer-Fischer 2021)		

Zudem ist gemäß Fachinformation von Cisplatin eine forcierte Diurese notwendig, wenn die Dosierung über 60 mg/m² KOF liegt. Die forcierte Diurese wird durch die intravenöse Gabe von 40 ml/m² einer 20 %-igen D-Mannitol-Lösung unmittelbar vor der ersten Gabe der Cisplatin-Lösung herbeigeführt. Erst wenn eine minimale Diurese von 250 ml innerhalb 30 Minuten sichergestellt ist, darf mit der Infusion der Cisplatin-Lösung begonnen werden

(Hikma Pharma GmbH 2018). Bei einer durchschnittlichen KOF von $1,76 \text{ m}^2$ werden demnach 70,4 ml 20 %-ige Mannitollösung benötigt. Für den Jahresdurchschnitt wird äquivalent zum Wirkstoff selbst mit 13 bzw. 17 Zyklen pro Jahr gerechnet, womit $13 \times 9,11 \text{ €} = 118,43 \text{ €}$ bzw. $17 \times 9,11 \text{ €} = 154,87 \text{ €}$ pro Jahr für die Mannitollösung zu veranschlagen sind.

Tabelle 3-16: Kosten pro Einheit – Diurese mit Mannitol

Mannitol Infusionslösung 20, Serumwerk Bernburg AG	
Inhalt der Packung	10*250 ml (N2)
Herstellerabgabepreis	61,30 €
Apothekenverkaufspreis	106,22 €
Abzgl. Apothekenrabatt	5,31 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel	3,68 €
Abzgl. Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel	6,13 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	91,10 €
Kosten je Flasche	9,11 €
Kosten pro Leistung	9,11 €
Abzgl.: Abzüglich; ml: Milliliter; N: Normgröße (Lauer-Fischer 2021)	

Doxorubicin

Für Doxorubicin ist entsprechend der Fachinformation die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung notwendig (Hexal AG 2020). Zudem fallen für Doxorubicin die Kosten für eine Infusion mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten an.

Kombinationstherapie Cisplatin und Doxorubicin

Für die Kombinationstherapie Cisplatin und Doxorubicin fallen die gleichen zusätzlichen Leistungen an wie bei den jeweiligen Monotherapien, mit zwei Ausnahmen. Zum Einen ist bei der Gabe von Cisplatin keine forcierte Diurese mit Mannitol notwendig, da die Dosis unter 60 mg/m^2 KOF liegt. Zudem kann Cisplatin in der Kombinationstherapie als Kurzinfusion verabreicht werden, da die Dosierung 20 mg/m^2 KOF nicht übersteigt.

Paclitaxel

Dexamethason 20 mg

Gemäß Fachinformation muss bei allen Patienten vor der Anwendung von Paclitaxel eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und (Histamin H₂-Rezeptor) H₂-Antagonisten erfolgen (Pharma Resources GmbH 2019; Tillomed Pharma GmbH 2019). Hierzu zählt die Prämedikation mit 20 mg Dexamethason, die bei oraler Anwendung ca. 12 und sechs Stunden oder bei intravenöser Anwendung 30 bis 60 Minuten vor der Paclitaxel-Gabe zu verabreichen ist. Zur Quantifizierung der Kosten dieser zusätzlichen GKV-Leistung wird auf den G-BA Beschluss zu Pembrolizumab verwiesen – dieser beziffert die Kosten mit 5,20 €

Kosten pro Leistung und Patient (G-BA 2019). Bei einer Anzahl von 13 bzw. 17 Zyklen pro Patient ergeben sich daher Kosten von 67,60 bzw. 88,40 €.

Antihistaminika

Gemäß Fachinformation muss bei allen Patienten vor der Anwendung von Paclitaxel eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H₂-Antagonisten erfolgen (Pharma Resources GmbH 2019; Tillomed Pharma GmbH 2019). Hierzu zählt die intravenöse Prämedikation mit 50 mg/Tag Diphenhydramin, die 30 bis 60 Minuten vor der Paclitaxel-Gabe zu verabreichen ist. Alternativ kann ein anderes entsprechendes Antihistaminikum gegeben werden. Zur Quantifizierung der Kosten dieser zusätzlichen GKV-Leistung wird auf den G-BA Beschluss zu Pembrolizumab verwiesen – dieser beziffert die Kosten mit 5,93 € pro Leistung und Patient für das Antihistaminikum Dimetinden (G-BA 2019). Bei einer Anzahl von 13 bzw. 17 Zyklen pro Patient ergeben sich daher Kosten von 77,09 bzw. 100,81 €.

H2-Antagonisten

Gemäß Fachinformation muss bei allen Patienten vor der Anwendung von Paclitaxel eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H₂-Antagonisten erfolgen (Pharma Resources GmbH 2019; Tillomed Pharma GmbH 2019). Hierzu zählt die intravenöse Prämedikation mit 300 mg Cimetidin oder 50 mg Ranitidin, die 30 bis 60 Minuten vor der Paclitaxel-Gabe zu verabreichen ist. Für die vorliegende Kostenberechnung wird eine Prämedikation mit Cimetidin angenommen, da ranitidinhaltige Arzneimittel derzeit außer Vertrieb sind. Die wirtschaftlichste Packung Cimetidin enthält zehn Ampullen mit je 200 mg Cimetidin zu einem Festbetrag von 21,55 € (PZN: 04109633) (Lauer-Fischer 2021). Abzüglich des Apothekenrabatts von 1,77 € betragen die Kosten für die GKV pro Packung entsprechend 19,78 €. Um die Wirkstärke 300 mg zu erreichen sind zwei Ampullen notwendig, sodass eine Packung für fünf Anwendungen reicht. Bei einer Anzahl von 13 bzw. 17 Zyklen pro Patient ergeben sich daher Kosten von 51,43 bzw. 67,25 €.

Paclitaxel wird in der Dosierung 175 mg/m² KOF laut Fachinformation durch eine Infusion über drei Stunden verabreicht, weshalb zusätzliche GKV-Kosten für eine Infusion über mindestens 60 Minuten anfallen.

Carboplatin

Für Carboplatin ist entsprechend der Fachinformation die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung notwendig (Fresenius Kabi 2020a). Zudem sind für Carboplatin Kosten für eine Infusion mit mindestens 10 Minuten zu veranschlagen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) ¹	71,00
Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe) ¹	81,00
Ösophagoskopie (EBM-Ziffer 09317)	36,60
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,45
Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,36
Bestimmung GOT (EBM 32069)	0,25
Bestimmung GPT (EBM 32070)	0,25
Bestimmung GGT (EBM 32071)	0,25
Bestimmung Bilirubin (EBM 32058)	0,25
Bestimmung Calcium (EBM 32082)	0,25
Bestimmung Glukose (EBM 32057)	0,25
Schwangerschaftsnachweis (EBM 32132)	1,30
1: Sonstige GKV-Leistungen EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GKV Spitzenverband 2021; Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2021)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-17 dargestellten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog (Stand: 4. Quartal 2021) und der Anlage 3 zur Hilfstaxe für Apotheken (Stand: 2021) entnommen (G-BA 2021; GKV Spitzenverband 2021; Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2021).

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (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 3-18: 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
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Lenvatinib (LENVIMA®) (Eisai GmbH 2021a)	Erwachsene mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Ösophagoskopie ¹ (1x)	36,60
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib (LENVIMA®)			
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) (MSD SHARP & DOHME GMBH 2021)	Erwachsene mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) (17x)	1.207,00
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (17x)	126,65
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) (9x)	639,00
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (9x)	67,05
Zweckmäßige Vergleichstherapie:			
Megestrolacetat (MEGESTAT) (PharmaSwiss 2014)	Zur palliativen Behandlung von Patienten mit rezidivierenden, hoch differenzierten (G1 / G2), Rezeptor-positiven Endometriumkarzinomen	Bestimmung GOT (4x)	1,00
		Bestimmung GPT (4x)	1,00
		Bestimmung GGT (4x)	1,00
		Bestimmung Bilirubin (4x)	1,00

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

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
Medroxyprogesteronacetat (MPA HEXAL®) (Hexal AG 2021)	Zur palliativen Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom	Bestimmung Calcium (4x)	1,00
		Bestimmung GOT (4x)	1,00
		Bestimmung GPT (4x)	1,00
		Bestimmung GGT (4x)	1,00
		Bestimmung Bilirubin (4x)	1,00
		Bestimmung Glukose (4x)	1,00
		Schwangerschaftsnachweis ¹ (1x)	1,30
Cisplatin (Cisplatin-Lösung Ribosepharm) (Hikma Pharma GmbH 2018)	Zur palliativen Therapie von Patienten mit metastasierenden und lokal rezidivierenden Endometriumkarzinomen	Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (17x bzw. 13x)	1.377,00 € bzw. 1.053,00 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol (Prämedikation) (17x bzw. 13x)	154,87 € bzw. 118,43 €
		Prä- und Posthydratation (17x bzw. 13x)	257,21 – 498,78 € bzw. 196,69 – 381,42 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (17x bzw. 13x)	312,12 € bzw. 238,68 €
Doxorubicin (Doxorubicin HEXAL® 2 mg/ml) (Hexal AG 2020)	Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom	Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (17x)	1.377,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (17x)	126,65 €

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Kombinationstherapien): Cisplatin + Doxorubicin			
Cisplatin (Cisplatin-Lösung Ribosepharm) (Hikma Pharma GmbH 2018)	Zur palliativen Therapie von Patienten mit metastasierenden und lokal rezidivierenden Endometriumkarzinomen	Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (17x bzw. 13x)	1.377,00 € bzw. 1.053,00 €
		Prä- und Posthydratation (17x bzw. 13x)	257,21 – 498,78 € bzw. 196,69 – 381,42 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (17x bzw. 13x)	126,65 € bzw. 96,85 €
Doxorubicin (Doxorubicin HEXAL® 2 mg/ml) (Hexal AG 2020)	Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom	Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (17x bzw. 13x)	1.377,00 € bzw. 1.053,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (17x bzw. 13x)	126,65 € bzw. 96,85 €
Kombinationstherapie Paclitaxel + Carboplatin			
Paclitaxel, (z.B. Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Fresenius Kabi 2020b)	„Off-Label-Use“-Therapie: Keine Zulassung im AWG	Prämedikation Dexamethason 20 mg (17x bzw. 13x)	88,40 € bzw. 67,60 €
		Prämedikation Antihistaminikum (17x bzw. 13x)	100,81 € bzw. 77,09 €
		Prämedikation Cimetidin (17x bzw. 13x)	67,25€ bzw. 51,43€
		Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (17x bzw. 13x)	1.377,00 € bzw. 1.053,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (17x bzw. 13x)	312,12 € bzw. 238,68 €
Carboplatin (z.B. Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Fresenius Kabi 2020a)	„Off-Label-Use“-Therapie: Keine Zulassung im AWG	Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (17x bzw. 13x)	1.377,00 € bzw. 1.053,00 €

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
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (17x bzw. 13x)	126,65 € bzw. 96,85 €
<p>1: nur initial zu Therapiebeginn AWG: Anwendungsgebiet; GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; mg: Milligramm; ml: Milliliter</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-19: 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
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Lenvatinib (LENVIMA®) (Eisai GmbH 2021a)	Erwachsene mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	42.550,25	<u>1. Jahr:</u> 36,60 <u>Folgejahre:</u> -	-	<u>1. Jahr:</u> 42.586,85 <u>Folgejahre:</u> 42.550,25
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib (LENVIMA®):					
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) (MSD SHARP & DOHME GMBH 2021)	Erwachsene mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt	<u>Gabe alle drei Wochen:</u> 97.414,08	<u>Gabe alle drei Wochen:</u> 126,65	<u>Gabe alle drei Wochen:</u> 1.207,00	<u>Gabe alle drei Wochen:</u> 98.747,73
		<u>Gabe alle sechs Wochen:</u> 103.144,32	<u>Gabe alle sechs Wochen:</u> 67,05	<u>Gabe alle sechs Wochen:</u> 639,00	<u>Gabe alle sechs Wochen:</u> 103.850,37

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Monotherapien):					
Megestrolacetat (MEGESTAT) (PharmaSwiss 2014)	Zur palliativen Behandlung von Patienten mit rezidivierenden, hoch differenzierten (G1 / G2), Rezeptorpositiven Endometriumkarzinomen	1.710,24 – 6.843,79	4,00	-	1.714,24 – 6.847,79
Medroxyprogesteronacetat (MPA HEXAL®) (Hexal AG 2021)	Zur palliativen Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom	1.068,94 – 1.577,79	<u>1. Jahr:</u> 7,30 <u>Folgejahre:</u> 6,00	-	<u>1. Jahr:</u> 1.076,24 – 1.585,09 <u>Folgejahre:</u> 1.074,94 – 1.583,79
Cisplatin (Cisplatin-Lösung Ribosepharm) (Hikma Pharma GmbH 2018)	Zur palliativen Therapie von Patienten mit metastasierenden und lokal rezidivierenden Endometriumkarzinomen	<u>Gabe alle drei Wochen:</u> 1.494,64 – 3.529,88	<u>Gabe alle drei Wochen:</u> 724,20 – 965,77	<u>Gabe alle drei Wochen:</u> 1.377,00	<u>Gabe alle drei Wochen:</u> 3.595,84 – 5.872,65
		<u>Gabe alle vier Wochen:</u> 1.142,96 – 2.699,32	<u>Gabe alle vier Wochen:</u> 553,80 – 738,53	<u>Gabe alle vier Wochen:</u> 1.053,00	<u>Gabe alle vier Wochen:</u> 2.749,76 – 4.490,85
Doxorubicin (Doxorubicin HEXAL® 2 mg/ml) (Hexal AG 2020)	Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom	4.823,75 – 7.077,27	126,65	1.377,00	6.327,40 – 8.580,92

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Kombinationstherapien): Cisplatin + Doxorubicin					
Cisplatin (Cisplatin-Lösung Ribosepharm) (Hikma Pharma GmbH 2018)	Zur palliativen Therapie von Patienten mit metastasierenden und lokal rezidivierenden Endometriumkarzinomen	<u>Gabe alle drei Wochen:</u> 747,32	<u>Gabe alle drei Wochen:</u> 383,86 – 625,43	<u>Gabe alle drei Wochen:</u> 1.377,00	<u>Gabe alle drei Wochen:</u> 2.508,18 – 2.749,75
		<u>Gabe alle vier Wochen:</u> 571,48	<u>Gabe alle vier Wochen:</u> 293,54 – 478,27	<u>Gabe alle vier Wochen:</u> 1.053,00	<u>Gabe alle vier Wochen:</u> 1.918,02 – 2.102,75
Doxorubicin (Doxorubicin HEXAL® 2 mg/ml) (Hexal AG 2020)	Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom	<u>Gabe alle drei Wochen:</u> 3.187,33 – 5.474,34	<u>Gabe alle drei Wochen:</u> 126,65	<u>Gabe alle drei Wochen:</u> 1.377,00	<u>Gabe alle drei Wochen:</u> 4.690,98 – 6.977,99
		<u>Gabe alle vier Wochen:</u> 2.437,37 – 4.186,26	<u>Gabe alle vier Wochen:</u> 96,85	<u>Gabe alle vier Wochen:</u> 1.053,00	<u>Gabe alle vier Wochen:</u> 3.587,22 – 5.336,11
Kombinationstherapie Paclitaxel + Carboplatin					
Paclitaxel, (z.B. Paclitaxel Tillomed 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Tillomed Pharma GmbH 2019)	„Off-Label-Use“-Therapie: Keine Zulassung im AWG	<u>Gabe alle drei Wochen:</u> 16.015,36	<u>Gabe alle drei Wochen:</u> 568,58	<u>Gabe alle drei Wochen:</u> 1.377,00	<u>Gabe alle drei Wochen:</u> 17.960,94
		<u>Gabe alle vier Wochen:</u> 12.247,04	<u>Gabe alle vier Wochen:</u> 434,80	<u>Gabe alle vier Wochen:</u> 1.053,00	<u>Gabe alle vier Wochen:</u> 13.734,84
Carboplatin (z.B. Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Fresenius Kabi 2020a)	„Off-Label-Use“-Therapie: Keine Zulassung im AWG	<u>Gabe alle drei Wochen:</u> 5.381,52 – 6.701,06	<u>Gabe alle drei Wochen:</u> 126,65	<u>Gabe alle drei Wochen:</u> 1.377,00	<u>Gabe alle drei Wochen:</u> 6.885,17 – 8.204,71
		<u>Gabe alle vier Wochen:</u> 4.115,28 – 5.613,66	<u>Gabe alle vier Wochen:</u> 96,85	<u>Gabe alle vier Wochen:</u> 1.053,00	<u>Gabe alle vier Wochen:</u> 5.265,13 – 6.763,51
AWG: Anwendungsgebiet; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter					

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
(Eisai GmbH 2021b)					

Der Rechenweg für die in Tabelle 3-19 dargestellten Jahrestherapiekosten wird im Folgenden genauer erläutert.

Aufgrund der kontinuierlichen Gabe von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab sowie der ZVT wird die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr mit 365 berücksichtigt. Es erfolgt kein Aufrunden der Packungen pro Jahr.

Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Pembrolizumab

Laut der Fachinformation von Lenvatinib beträgt die empfohlene Dosis Lenvatinib 20 mg einmal täglich (Eisai GmbH 2021a). Die 20 mg pro Tag werden anhand von zwei Hartkapseln à 10 mg erreicht. Eine Packung Lenvatinib Hartkapseln der Wirkstärke 10 mg enthält jeweils 30 Hartkapseln. Demnach errechnet sich ein Jahresverbrauch von 24,3 ($2 \cdot 365 / 30$) Packungen der Wirkstärke 10 mg pro Patient. Wie in Tabelle 3-13 dargestellt, betragen die Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für Lenvatinib 1.748,88 € für eine Packung der Wirkstärke 10 mg. Es ergeben sich zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen in Höhe von 36,60 € für das erste Jahr. Für den jährlichen Verbrauch ergeben sich für Lenvatinib somit Jahrestherapiekosten in Höhe von 42.586,85 € für das erste Jahr und 42.550,25 € für die Folgejahre pro Patient.

Laut der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis Pembrolizumab als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib 200 mg alle drei Wochen bzw. 400 mg alle sechs Wochen (MSD SHARP & DOHME GMBH 2021). In der wirtschaftlichsten, verordnungsfähigen Packung ist eine Durchstechflasche mit Pembrolizumab der Wirkstärke 100 mg enthalten. Demnach errechnet sich ein Jahresverbrauch von 34 ($2 \cdot 17$) bzw. 36 ($4 \cdot 9$) Packungen pro Patient. Wie in Tabelle 3-13 dargestellt, betragen die Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für eine Packung Pembrolizumab 2.865,12 €. Darüber hinaus fallen für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je nach Behandlungsschema jährlich Kosten von 67,05 € bis 126,65 € pro Patient an. Daneben sind für die Kosten der sonstigen GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) je nach Behandlungsschema 639,00 € bis 1.207,00 € anzusetzen. Es ergeben sich demnach je nach Behandlungsschema Jahrestherapiekosten in Höhe von 98.747,73 € bis 103.850,37 € pro Patient.

Die Jahrestherapiekosten der Kombinationstherapie von Lenvatinib und Pembrolizumab ergeben sich aus der Summe der Einzelkosten für Lenvatinib und Pembrolizumab und betragen

je nach Behandlungsjahr bzw. Behandlungsschema mit Pembrolizumab 141.297,98 bis 146.437,22 € pro Patient.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Megestrolacetat

Laut Fachinformation von MGA beträgt die empfohlene Dosis 80 bis 320 mg einmal täglich. Die wirtschaftlichste, verordnungsfähige Packung ist MGA der Wirkstärke 160 mg mit 30 Tabletten. Je nach Dosis errechnet sich demnach ein Jahresverbrauch von 6,08 Packungen ($0,5 \cdot 365/30$) der Wirkstärke 160 mg pro Patient (bei Dosierung 80 mg) oder 24,3 Packungen ($2 \cdot 365/30$) für die Dosierung 320 mg täglich. Wie in Tabelle 3-13 dargestellt, betragen die Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für eine 30 Stück Packung MGA der Wirkstärke 160 mg 465,45 €. Multipliziert mit dem jährlichen Verbrauch und abzgl. der jährlichen zusätzlich notwendigen GKV-Kosten von 4,00 € ergeben sich für MGA Jahrestherapiekosten in Höhe von 1.714,24 € bis 6.847,79 € pro Patient.

Medroxyprogesteronacetat

Die empfohlene Dosis von MPA ist gemäß Fachinformation täglich 300 bis 600 mg. Gemäß Fachinformation können die Tabletten à 250 mg und 500 mg in gleiche Dosen geteilt werden. Die Dosis wird somit entweder mit eineinhalb Tabletten mit 250 mg oder mit einer halben Tablette à 250 mg sowie einer Tablette à 500 mg erreicht. Die wirtschaftlichsten, verordnungsfähigen Packungen enthalten 50 Tabletten für die Wirkstärke 250 mg und 100 Tabletten für die Wirkstärke 500 mg. Je nach Dosis errechnet sich demnach ein Jahresverbrauch von 10,95 Packungen à 250 mg (für die Dosierung 300 mg täglich) bzw. 3,7 Packungen à 250 mg und 3,7 Packungen à 500 mg (für die Dosierung 600 mg täglich). Wie in Tabelle 3-13 dargestellt, betragen die Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für MPA 97,62 € für eine Packung der Wirkstärke 250 mg und 334,65 € für eine Packung MPA der Wirkstärke 500 mg. Hinzu kommen für ein Behandlungsjahr zusätzlich notwendige GKV-Leistungen mit kumulierten Kosten von 7,30 € (im ersten Jahr) bzw. 6,00 € (in den Folgejahren). Für den jährlichen Verbrauch ergeben sich für MPA somit Jahrestherapiekosten in Höhe von 1.076,24 € bis 1.585,09 € im ersten Jahr bzw. 1.074,94 € bis 1.583,79 € in den Folgejahren pro Jahr und Patient.

Cisplatin

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von Cisplatin als Monotherapie 50 bis 120 mg pro m² KOF alle 21 Tage, was mit der durchschnittlichen KOF von 1,76 m² für Frauen in einer Dosis von 88 bis 211,2 mg pro Behandlung resultiert. Die wirtschaftlichsten, verordnungsfähigen Packungen enthalten jeweils eine Durchstechflasche à 10 mg bzw. 50 mg. Bei einer Therapie alle drei Wochen beträgt der Jahresverbrauch abhängig von der Dosierung 1.496,0 bis 3.590,4 mg, bzw. bei einer Behandlung alle vier Wochen 1.144,0 bis 2.745,6 mg. Wie in Tabelle 3-13 dargestellt betragen die Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für die Wirkstärke 10 mg 15,90 € und für die Wirkstärke 50 mg 43,96 €. Dazu kommen bei einer Behandlung alle drei Wochen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von 724,20 bis 965,77 € sowie 1.377,00 € für sonstige GKV-Leistungen. Bei einer Therapie alle vier Wochen liegen die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei

553,80 bis 738,53 € und die sonstigen GKV-Leistungen bei 1.053,00 €. Insgesamt ergeben sich damit Jahrestherapiekosten für die Monotherapie mit Cisplatin in Höhe von 3.595,84 bis 5.872,65 € (Behandlung alle drei Wochen) bzw. 2.749,76 bis 4.490,85 € (Behandlung alle vier Wochen).

Doxorubicin

Für Doxorubicin als Monotherapie beträgt die empfohlene Dosis laut Fachinformation 50 bis 70 mg pro m² KOF alle 21 Tage, die mit der oben angegebenen durchschnittlichen KOF von 1,76 m² für Frauen in einer Dosis von 88 bis 140,8 mg pro Behandlung resultiert. Die wirtschaftlichsten, verordnungsfähigen Packungen in den für die Dosierung notwendigen Wirkstärken bestehen aus je einer Durchstechflasche à 100 mg bzw. 150 mg Doxorubicin. Für die Behandlung alle drei Wochen werden demnach 17 Packungen im Jahr verbraucht. Aus Tabelle 3-13 geht hervor, dass die Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für Doxorubicin in der Wirkstärke 100 mg 283,75 € sowie für die Wirkstärke 150 mg 416,31 € betragen. An zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen fallen 126,65 € an, die, ebenso wie die sonstigen GKV-Leistungen in Höhe von 1.377,00 €, berücksichtigt werden müssen. Damit ergeben sich für die Monotherapie mit Doxorubicin insgesamt Jahrestherapiekosten von 6.327,40 bis 8.580,92 €.

Kombinationstherapie Cisplatin und Doxorubicin

Die Jahrestherapiekosten für die Kombinationstherapie von Cisplatin und Doxorubicin unterscheiden sich von den Kosten der Monotherapien, da eine Behandlung alle drei oder vier Wochen möglich ist (entgegen der Monotherapie von Doxorubicin), und zudem die Dosierungen niedriger sind als bei den einzelnen Monotherapien.

So empfiehlt die Fachinformation von Cisplatin für eine Kombinationstherapie eine Dosis von 20 mg pro m² KOF alle drei bis vier Wochen (entspricht 35 mg bei einer durchschnittlichen KOF von 1,76 m²). Die wirtschaftlichste, verordnungsfähige Packung ist für Cisplatin die Packung mit der Wirkstärke 50 mg. Wie oben beschrieben, betragen die Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für die Wirkstärke 50 mg 43,96 €. Als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen müssen bei einer Behandlung alle drei Wochen Kosten in Höhe von 383,86 bis 625,43 € und bei einer Behandlung alle vier Wochen in Höhe von 293,54 bis 478,27 € neben den sonstigen GKV-Leistungen (1.377,00 € bzw. 1.053,00 € bei einer Behandlung alle drei bzw. vier Wochen) berücksichtigt werden. Insgesamt belaufen sich die Jahrestherapiekosten für Cisplatin in der Kombinationstherapie mit Doxorubicin auf 2.508,18 bis 2.749,75 € bei einer Behandlung alle drei Wochen bzw. auf 1.918,02 bis 2.102,75 € bei einer Behandlung alle vier Wochen.

Für Doxorubicin als Bestandteil einer Kombinationstherapie wird eine Dosis von 30 bis 60 mg pro m² KOF alle drei bis vier Wochen empfohlen (resultiert in 52,8 bis 105,6 mg bei einer durchschnittlichen KOF von 1,76 m²). Die wirtschaftlichsten, verordnungsfähigen Packungen sind für Doxorubicin die Packungen mit den Durchstechflaschen von 10 mg, 50 mg sowie 100 mg. Wie in Tabelle 3-13 dargestellt belaufen sich die Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für Doxorubicin in der Wirkstärke 10 mg auf

38,27 €, für die Wirkstärke 50 mg auf 149,22 €, sowie für die Wirkstärke 100 mg auf 283,75 €. Hinzu kommen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 126,65 € bzw. 96,85 € bei einer Behandlung alle drei bzw. vier Wochen, sowie sonstige GKV-Leistungen in Höhe von 1.377,00 € (alle drei Wochen) bzw. 1.053,00 € (alle vier Wochen). Somit ergeben sich Jahrestherapiekosten für Doxorubicin als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Cisplatin in Höhe von 4.690,98 bis 6.977,99 € (Behandlung alle drei Wochen) bzw. 3.587,22 bis 5.336,11 € (Behandlung alle vier Wochen).

Für die Kombinationstherapie von Cisplatin und Doxorubicin ergeben sich somit Jahrestherapiekosten von 7.199,16 bis 9.727,74 € bei einer Behandlung alle drei Wochen bzw. 5.505,24 bis 7.438,86 € bei einer Behandlung alle vier Wochen.

Kombinationstherapie Paclitaxel und Carboplatin

Paclitaxel soll in der Kombinationstherapie mit Carboplatin in einer Dosis 175 mg pro m² KOF gegeben werden. Bei einer durchschnittlichen KOF von 1,76 m² resultiert dies in einer Dosis von 308 mg pro Behandlung. Die wirtschaftlichsten, verordnungsfähigen Packungen der notwendigen Wirkstärken sind für Paclitaxel Packungen mit je einer Durchstechflasche der Wirkstärken 30 mg bzw. 300 mg. Davon sind je nach Therapieschema entweder je 17 Packungen (bei einer Behandlung alle drei Wochen) bzw. je 13 Packungen (bei einer Behandlung alle vier Wochen) notwendig. Die Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für Paclitaxel betragen wie in Tabelle 3-13 dargestellt für die Wirkstärke 30 mg 95,81 € und für die Wirkstärke 300 mg 846,27 €. Neben den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Höhe von 568,58 € bei einer Behandlung alle drei Wochen bzw. 434,80 € bei einer Behandlung alle vier Wochen müssen noch sonstige GKV-Leistungen in Höhe von 1.377,00 € (alle drei Wochen) bzw. 1.053,00 € (alle vier Wochen) berücksichtigt werden. Die Jahrestherapiekosten für Paclitaxel als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Carboplatin belaufen sich demnach auf 17.960,94 € (Behandlung alle drei Wochen) bzw. 13.734,84 € (Behandlung alle vier Wochen).

Carboplatin soll in der Kombinationstherapie mit Paclitaxel mit einer AUC 5 bis 6 alle drei Wochen (entspricht 634,3 bis 888,1 mg) bzw. mit einer AUC 5 bis 7 alle vier Wochen (634,3 bis 761,2 mg) dosiert werden. Die wirtschaftlichsten, verordnungsfähigen Packungen in den notwendigen Wirkstärken für die jeweilige Dosierung sind Packungen mit je einer Durchstechflasche mit Carboplatin mit der Wirkstärke 50 mg, 150 mg, 450 mg oder 600 mg. Wie in Tabelle 3-13 dargestellt betragen die Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für Carboplatin für die Wirkstärke 50 mg 31,50 €, für die Wirkstärke 150 mg 77,62 €, für die Wirkstärke 450 mg 215,91 € und für die Wirkstärke 285,06 €. Daneben gilt es die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Höhe von 126,65 € bzw. 96,85 € und sonstige GKV-Leistungen in Höhe von 1.377,00 € bzw. 1.053,00 € (Behandlung alle drei Wochen bzw. vier Wochen) zu berücksichtigen. Die Jahrestherapiekosten für Carboplatin als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Paclitaxel belaufen sich demnach auf 6.885,17 bis 8.204,71 € (Behandlung alle drei Wochen) bzw. 5.265,13 bis 6.763,51 € (Behandlung alle vier Wochen).

Für die Kombinationstherapie von Paclitaxel und Carboplatin ergeben sich somit Jahrestherapiekosten von 24.846,11 bis 26.165,65 € bei einer Behandlung alle drei Wochen bzw. 18.999,97 bis 20.498,35 € bei einer Behandlung alle vier Wochen.

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 (Lenvima®) in Kombination mit Pembrolizumab umfasst Erwachsene mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, für die eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt (Eisai GmbH 2021a). 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 1.130 bis 1.526 Patientinnen.

Wie in Abschnitt 3.2.2 erläutert geht weder aus den Leitlinien noch aus der Fachliteratur ein Behandlungsstandard für die Patienten im AWG hervor. Da für diese Patientinnen derzeit zudem kaum zugelassene Therapieoptionen verfügbar sind, wird davon ausgegangen, dass ein Teil der Patientinnen mit der Kombinationstherapie Lenvatinib und Pembrolizumab behandelt wird. Aufgrund fehlender Daten aus der Routineversorgung ist eine seriöse, fundierte Abschätzung der genauen Versorgungsanteile jedoch nicht möglich. Weitere Einflussfaktoren auf die Versorgungsanteile von Lenvatinib werden im Folgenden beschrieben.

Patienten- und Arztpräferenz

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 Lenvima® (Lenvatinib) mit Stand November 2021 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 2021a). Ebenso ist gemäß der aktuell gültigen Fachinformation von KEYTRUDA® (Pembrolizumab) mit Stand November 2021 eine Behandlung mit Pembrolizumab bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile nicht angezeigt (MSD SHARP & DOHME GMBH 2021). 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. Pembrolizumab oder gegen die in der Fachinformation zu Lenvatinib bzw. Pembrolizumab 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 309 zum Datenschnitt 26.10.2020 bei 96 von 295 Patientinnen (32,5 %) auf (siehe Modul 4). Weitere Therapieabbrüche wurden bisher nur in der einarmigen KEYNOTE-146 Studie berichtet, dort brachen 22 der 124 Patientinnen (17,7 %) die Therapie ab (Makker 2020). Inwieweit sich diese Werte auch im Versorgungsalltag wiederfinden, kann zu diesem Zeitpunkt nicht beurteilt werden.

Ambulante und stationärer Versorgungsbereich

Es ist zu erwarten, dass bei einem Großteil der Patienten eine Kombinationstherapie von Lenvatinib mit Pembrolizumab zur Behandlung eines fortgeschrittenen EC im ambulanten Bereich durchgeführt wird. Die Behandlung von Patientinnen 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 Pembrolizumab als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib wurden den aktuell gültigen Fachinformationen von Lenvatinib (Lenvima®) mit Stand November 2021 sowie Pembrolizumab (KEYTRUDA®) mit Stand November 2021 entnommen. Angaben zum genauen Behandlungsmodus und der Tagesdosis der ZVT wurden den jeweils aktuellen Fachinformationen entnommen. Die Fachinformationen wurden dem Fachinfo-Service, den Internetauftritten der Hersteller bzw. der großen Deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) entnommen. Die Recherche erfolgte am 26.02.2020 bzw. am 01.10.2021. Angaben zum Behandlungsmodus von Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin wurden aufgrund des Off-Label-Einsatzes aus der S3-Leitlinie herangezogen.

Abschnitt 3.3.3: Die Preisangaben wurden der großen Deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) mit Stand 01.10.2021 entnommen (Lauer-Fischer 2021). Die Berechnungsgrundlage der gesetzlichen Rabatte basiert auf §§ 130 und 130a SGB V.

Abschnitt 3.3.4: Für die Ermittlung der eventuell zusätzlich notwendigen Leistungen wurden die Angaben in den Fachinformationen von Lenvatinib (Lenvima®), Pembrolizumab (KEYTRUDA®), MGA (MEGESTAT), MPA (MPA HEXAL®), Cisplatin (Cisplatin Lösung Ribosepharm), Doxorubicin (Doxorubicin HEXAL® / DOXO-cell®), Paclitaxel (Paclitaxel Tillomed / PhaRes) sowie Carboplatin (Carboplatin Kabi) überprüft.

Abschnitt 3.3.5: Die Angaben ergeben sich aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 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. Accord Healthcare B.V. 2021. *Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Juni 2021*. Verfügbar unter: <https://lauer-fischer.de>, abgerufen am: 26.11.2021.
2. Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (BiB) 2021. *Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2019)*. Verfügbar unter: <https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/B19-Durchschnittsalter-Bevoelkerung-ab-1871.html>, abgerufen am: 26.11.2021.
3. Calvert A. H., Newell D. R., Gumbrell L. A. et al. 1989. *Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function: Abstract*. *Journal of Clinical Oncology* 7 (11), S. n.a.
4. Carlson R. H. 2003. *Advanced Endometrial Cancer: Carboplatin-Paclitaxel Regimen Promising*. *Oncology Times* 25 (22), S. 36.
5. DocCheck Medical Services GmbH 2021. *Serumkreatinin - DocCheck Flexikon*. Verfügbar unter: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin>, abgerufen am: 26.11.2021.
6. Du Bois D. und Du Bois E. F. 1916. *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916*. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 5 (5), S. 303-313.
7. Eisai GmbH 2021a. *Fachinformation Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln. Lenvatinib. Stand November 2021*. Data on file.
8. Eisai GmbH 2021b. *Lenvatinib (Lenvima®) Berechnung der Jahrestherapiekosten*. Data on file.
9. Fresenius Kabi 2020a. *Fachinformation Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Februar 2020*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 26.11.2021.
10. Fresenius Kabi 2020b. *Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand September 2020*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 26.11.2021.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel)*.

Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6011/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-448_nAWG_TrG.pdf, abgerufen am: 26.11.2021.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009 - zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Juli 2021, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 27.08.2021 B6, in Kraft getreten am 28. August 2021.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/VerfO_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf, abgerufen am: 26.11.2021.
13. GKV Spitzenverband 2021. *Anlagenübersicht zur Hilfstaxe: Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Stand 15.02.2021. Anlage 3 Teil 2: Preisbildung für zytostatikahaltige parenterale Lösungen sowie parenterale Lösungen mit monoklonalen Antikörpern.* Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20210215_Anlage_3_16.Ergaenzungsvereinbarung_Hilfstaxe.pdf, abgerufen am: 26.11.2021.
14. Hexal AG 2020. *Fachinformation Doxorubicin Hexal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand August 2020.* Verfügbar unter: <https://lauer-fischer.de>, abgerufen am: 26.11.2021.
15. Hexal AG 2021. *Fachinformation MPA Hexal: Stand Januar 2021.* Verfügbar unter: <https://lauer-fischer.de>, abgerufen am: 26.11.2021.
16. Hikma Pharma GmbH 2018. *Fachinformation Cisplatin-Lösung Ribosepharm: Stand Dezember 2018.* Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 26.11.2021.
17. 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: 26.11.2021.
18. Jaehde U. und Kloft C. 2006. *Zytostatika maßgeschneidert dosieren. Dosis-Individualisierung in der Krebs-Chemotherapie.* Pharmazie in unserer Zeit 35 (2), S. 150–156.
19. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2021. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand 4. Quartal 2021.* Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4._Quartal_2021.pdf, abgerufen am: 26.11.2021.
20. Lauer-Fischer 2021. *Preis- und Produktstand: 01.10.2021.* Verfügbar unter: <https://lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>, abgerufen am: 01.10.2021.
21. Leitlinienprogramm Onkologie der DKG, DKH, AWMF (LLP Onkologie) 2018. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom: Version 1.0 - April 2018. AWMF-Registernummer: 032/034-OL.* Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm->

onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_1.0.pdf, abgerufen am: 26.11.2021.

22. Makker V., Taylor M. H., Aghajanian C. et al. 2020. *Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer*. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 38 (26), S. 2981–2992.
23. MedScape 2021. *Carboplatin AUC Dosing (Calvert)*. Verfügbar unter: <https://reference.medscape.com/calculator/169/carboplatin-auc-dosing-calvert>, abgerufen am: 26.11.2021.
24. MSD SHARP & DOHME GMBH 2021. *Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand November 2021*. Pembrolizumab. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 26.11.2021.
25. Pharma Resources GmbH 2019. *Fachinformation Paclitaxel PhaRes 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand November 2019*. Verfügbar unter: <https://lauer-fischer.de>, abgerufen am: 26.11.2021.
26. PharmaSwiss 2014. *Fachinformation MEGESTAT 160 mg Tabletten: Stand November 2014*. Verfügbar unter: <https://lauer-fischer.de>, abgerufen am: 26.11.2021.
27. STADAPHARM GmbH 2021. *Fachinformation DOXO-cell® 10 mg/50 mg/150 mg Injektionslösung: Stand Juni 2021*. Verfügbar unter: <https://lauer-fischer.de>, abgerufen am: 26.11.2021.
28. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2018. *Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit: Körpermaße der Bevölkerung. 2017*. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 26.11.2021.
29. Tillomed Pharma GmbH 2019. *Fachinformation Paclitaxel Tillomed 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Juni 2019*. Verfügbar unter: <http://www.tillomed-pharma.de/pdf/FI%20Paclitaxel.pdf>, abgerufen am: 26.11.2021.

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 Lenvima® (Lenvatinib) mit Stand November 2021 übernommen (Eisai GmbH 2021b).

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

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

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosis von Lenvima® beträgt 20 mg oral einmal täglich, in Kombination mit Pembrolizumab entweder 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen, verabreicht als intravenöse Infusion über 30 Minuten, bis eine inakzeptable Toxizität oder eine Krankheitsprogression auftritt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Zusätzliche Dosierungsinformationen für Pembrolizumab sind der zugehörigen Fachinformation zu entnehmen.

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 inakzeptable Toxizität auftritt.

Art der Anwendung

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

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

Für die Anwendung in Kombination mit Pembrolizumab, siehe Fachinformation von Pembrolizumab.

Dosisanpassung und Behandlungsabbruch

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

Bezüglich Toxizitäten, die mit Lenvatinib in Zusammenhang stehen, siehe Tabelle 3-20. Die Verabreichung von Lenvima® in Kombination mit Pembrolizumab kann eine Therapieunterbrechung, eine Dosisreduktion oder ein Absetzen von Lenvima® gegebenenfalls erforderlich machen (siehe Tabelle 3-21). Die Behandlung mit Pembrolizumab ist entsprechend den Anweisungen in der Fachinformation für Pembrolizumab zu unterbrechen oder abzusetzen. Dosisreduktionen werden für Pembrolizumab nicht empfohlen.

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

Tabelle 3-20: Nebenwirkungen, die eine Dosisanpassung von Lenvatinib erfordern

Nebenwirkung	Schweregrad	Maßnahme	Dosisreduktion und Wiederaufnahme der Lenvatinib-Behandlung
Hypertonie	Grad 3 (trotz optimaler antihypertensiver Therapie)	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf Grad 0, 1 oder 2 Siehe ausführliche Hinweise in Tabelle 3-22
	Grad 4	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
Proteinurie	≥ 2 g / 24 Stunden	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf weniger als 2 g / 24 Stunden
Nephrotisches Syndrom	-----	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
Nierenfunktionsstörung oder Nierenversagen	Grad 3	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert
	Grad 4*	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
Funktionsstörungen des Herzens	Grad 3	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert
	Grad 4	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
PRES / RPLS	Alle Grade	Behandlungsunterbrechung	Bei Rückbildung auf Grad 0–1 Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis erwägen
Hepatotoxizität	Grad 3	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert
	Grad 4*	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung

Nebenwirkung	Schweregrad	Maßnahme	Dosisreduktion und Wiederaufnahme der Lenvatinib-Behandlung
Arterielle Thromboembolien	Alle Grade	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
Blutungen	Grad 3	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert
	Grad 4	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung.
Gastrointestinale Perforation oder Fistel	Grad 3	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert
	Grad 4	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
Fisteln, die nicht den Gastrointestinal-Trakt betreffen	Grad 4	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
QT-Zeit-Verlängerung	> 500 ms	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf < 480 ms oder den Ausgangswert
Diarrhoe	Grad 3	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert
	Grad 4 (trotz medikamentöser Behandlung)	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
<p>*: Laborwertabweichungen von Grad 4, die als nicht lebensbedrohlich eingestuft werden, können wie schwere Reaktionen (z.B. Grad 3) behandelt werden. g: Gramm; ms: Millisekunde; PRES: Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom; RPLS: Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (Eisai GmbH 2021b)</p>			

Tabelle 3-21: Dosisanpassungen der empfohlenen Tagesdosis von Lenvatinib bei EC-Patientinnen^a

Anfangsdosis in Kombination mit Pembrolizumab	20 mg oral einmal täglich (zwei 10 mg Kapseln)	
Anhaltende und nicht tolerierbare Toxizitäten (Grad 2 oder Grad 3)		
Nebenwirkung	Modifikation	Angepasste Dosis
Erstes Auftreten	Unterbrechung bis zum Abklingen auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert	14 mg oral einmal täglich (eine 10 mg Kapsel + eine 4 mg Kapsel)
Zweites Auftreten (gleiche Reaktion oder neue Reaktion)	Unterbrechung bis zum Abklingen auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert	10 mg oral einmal täglich (eine 10 mg Kapsel)
Drittes Auftreten (gleiche Reaktion oder neue Reaktion)	Unterbrechung bis zum Abklingen auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert	8 mg oral einmal täglich (zwei 4 mg Kapseln)

Anfangsdosis in Kombination mit Pembrolizumab		20 mg oral einmal täglich (zwei 10 mg Kapseln)
Anhaltende und nicht tolerierbare Toxizitäten (Grad 2 oder Grad 3)		
Nebenwirkung	Modifikation	Angepasste Dosis
Lebensbedrohliche Toxizitäten (Grad 4): Absetzen der Behandlung^b		
<p>a: Es liegen nur wenige Daten für Dosen unter 8 mg vor.</p> <p>b. Die Behandlung sollte bei lebensbedrohlichen Reaktionen (z.B. Grad 4) abgesetzt werden, außer bei auffälligen Laborwerten, die als nicht lebensbedrohlich eingestuft werden. In diesem Fall sollten sie wie schwerwiegende Reaktionen (z.B. Grad 3) behandelt werden.</p> <p>mg: Milligramm (Eisai GmbH 2021b)</p>		

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit Hypertonie

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

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Es liegen nur wenige Daten für die Kombination von Lenvatinib mit Pembrolizumab bei Patientinnen mit Leberfunktionsstörung vor. Bei Patientinnen mit leichter (Child-Pugh A) oder mittelschwerer (Child-Pugh B) Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Bei Patientinnen mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Lenvatinib 10 mg einmal täglich. Informationen zur Dosierung von Pembrolizumab bei Patientinnen mit Leberfunktionsstörung können der zugehörigen Fachinformation entnommen werden. Möglicherweise sind je nach individueller Verträglichkeit weitere Dosisanpassungen erforderlich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patientinnen mit leichten oder mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Bei Patientinnen mit schweren Nierenfunktionsstörungen beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Lenvatinib 10 mg einmal täglich. Informationen zur Dosierung von Pembrolizumab bei Patientinnen mit Nierenfunktionsstörungen können der zugehörigen Fachinformation entnommen werden. Möglicherweise sind je nach individueller Verträglichkeit weitere Dosisanpassungen erforderlich. Patientinnen mit einer terminalen Niereninsuffizienz wurden nicht untersucht, sodass die Anwendung von Lenvatinib bei diesen Patientinnen nicht empfohlen wird.

Ältere Patienten

Es ist keine Anpassung der Anfangsdosis aufgrund des Lebensalters erforderlich. Über die Anwendung bei Patienten ≥ 75 Jahre liegen nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Lenvatinib soll bei Kindern unter zwei Jahren nicht angewendet werden, da Sicherheitsbedenken aus juvenilen Tierstudien abzuleiten sind (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lenvatinib bei Kindern im Alter von zwei 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 kaukasischen oder asiatischen liegen bisher nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypertonie

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über eine in der Regel früh im Behandlungsverlauf auftretende Hypertonie berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Der Blutdruck sollte vor der Behandlung mit Lenvatinib gut eingestellt werden und Patienten mit bekannter Hypertonie sollten vor Beginn der Lenvatinib-Behandlung für mindestens eine Woche eine antihypertensive Behandlung in stabiler Dosierung erhalten haben. Es wurde über schwere Komplikationen einer schlecht eingestellten Hypertonie, darunter Aortendissektion, berichtet. Die frühzeitige Erkennung und wirksame Behandlung der Hypertonie sind wichtig, um ein vorübergehendes Absetzen oder Dosisreduktionen von Lenvatinib möglichst zu vermeiden. Die Behandlung mit Antihypertensiva sollte begonnen werden, sobald das Vorliegen einer Hypertonie bestätigt ist. Der Blutdruck sollte nach der ersten Behandlungswoche mit Lenvatinib kontrolliert werden, anschließend in den ersten zwei Monaten alle zwei 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 ein Antihypertensivum 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 3-22 durchgeführt werden.

Tabelle 3-22: Empfohlene Hypertonie-Behandlung

Blutdruckwerte (BD)	Empfohlene Maßnahme
Systolischer BD ≥ 140 mmHg bis < 160 mmHg oder diastolischer BD ≥ 90 mmHg bis < 100 mmHg	Weiterbehandlung mit Lenvatinib und Beginn einer antihypertensiven Therapie, sofern diese nicht bereits erfolgt ODER Weiterbehandlung mit Lenvatinib und Erhöhung der Dosis der aktuellen antihypertensiven Therapie oder Gabe einer zusätzlichen antihypertensiven Therapie.
Systolischer BD ≥ 160 mmHg oder diastolischer BD ≥ 100 mmHg trotz optimaler antihypertensiver Therapie	1. Vorübergehendes Absetzen von Lenvatinib 2. Wenn der systolische BD ≤ 150 mmHg, der diastolische BD ≤ 95 mmHg ist und der Patient mindestens 48 Stunden lang eine konstante Dosis einer antihypertensiven Therapie erhalten hat, kann die Behandlung mit Lenvatinib mit reduzierter Dosis fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation)
Lebensbedrohliche Folgen (maligne Hypertonie, neurologisches Defizit oder hypertensive Krise)	Eine Notfallbehandlung ist indiziert. Lenvatinib absetzen und eine adäquate medizinische Behandlung durchführen.
BD: Blutdruckwert; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule (Eisai GmbH 2021b)	

Aneurysmen und Arteriendissektionen

Die Verwendung von VEGF-Signalweg-Hemmern bei Patienten mit oder ohne Hypertonie kann die Entstehung von Aneurysmen und / oder Arteriendissektionen begünstigen. Vor Beginn der Behandlung mit Lenvatinib sollte dieses Risiko bei Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie oder Aneurysmen in der Vorgeschichte sorgfältig abgewogen werden.

Proteinurie

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über eine in der Regel früh im Behandlungsverlauf auftretende Proteinurie berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Der Urin sollte regelmäßig auf Proteine kontrolliert werden. Wenn mit dem Urin-Teststreifen eine Proteinurie von $\geq 2+$ festgestellt wird, ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von nephrotischem Syndrom berichtet. Bei Auftreten eines nephrotischen Syndroms soll Lenvatinib abgesetzt werden.

Hepatotoxizität

Bei EC-Patientinnen, die mit Lenvatinib und Pembrolizumab behandelt wurden, wurde am häufigsten über einen Anstieg von Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST) als Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Leber berichtet. Bei EC-Patientinnen, die mit Lenvatinib und Pembrolizumab behandelt wurden, wurde über Fälle von Leberversagen und Hepatitis (< 1 %; siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation) berichtet.

Eine engmaschige Überwachung der allgemeinen Therapiesicherheit wird für Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberinsuffizienz empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation). Die Leberfunktionswerte sollten vor Beginn der Behandlung kontrolliert werden, anschließend sollte die Kontrolle in den ersten zwei Monaten alle zwei Wochen und danach monatlich während der Behandlung erfolgen. Bei Hepatotoxizität ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Nierenversagen und Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Nierenfunktionsstörungen und Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Als Hauptrisikofaktor wurde eine Dehydrierung und / oder Hypovolämie aufgrund von gastrointestinaler Toxizität ermittelt. Die gastrointestinale Toxizität muss aktiv behandelt werden, um das Risiko einer Nierenfunktionsstörung oder eines Nierenversagens zu reduzieren. Möglicherweise ist eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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

Diarrhoe

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

Funktionsstörungen des Herzens

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über eine Herzinsuffizienz (< 1 %) und eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sollten hinsichtlich klinischer Symptome und Anzeichen für eine kardiale Dekompensation überwacht werden, da eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich sein könnte (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) / reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS)

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

Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Bei Patienten mit Anzeichen oder Symptomen eines PRES ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Arterielle Thromboembolien

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

Gebärfähige Frauen

Gebärfähige Frauen müssen während der Einnahme von Lenvatinib sowie einen Monat lang nach Therapieende eine hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Es ist bisher nicht bekannt, ob Lenvatinib das Risiko für thromboembolische Ereignisse erhöht, wenn es in Kombination mit oral verabreichten Kontrazeptiva angewendet wird.

Blutungen

In klinischen Prüfungen sind schwerwiegende tumorbedingte Blutungen, einschließlich tödlich verlaufener Blutungen, aufgetreten und es liegen auch entsprechende Berichte in Zusammenhang mit Anwendungsbeobachtungen nach dem Inverkehrbringen vor (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Im Rahmen der Marktüberwachung wurden schwerwiegende und tödlich verlaufene Karotis-Blutungen bei Patienten mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom (anaplastic thyroid carcinoma, ATC) häufiger beobachtet, als bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom (differentiated thyroid carcinoma, 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 nach der Lenvatinib-Behandlung ein Risiko für schwere Blutungen bestehen kann. Infolge des Schrumpfens des Tumors und Fistelbildung, wie z.B. Ösophagotrachealfisteln, kam es zu einigen Blutungsfällen. Fälle von tödlich verlaufenen intrakraniellen Blutungen wurden bei einigen Patienten mit oder ohne Hirnmetastasen gemeldet. Es liegen auch Berichte über Blutungen in anderen Körperregionen außer dem Gehirn vor (z.B. in der Trachea, innerhalb des Abdomens oder in der Lunge).

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

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

Auftreten einer gastrointestinalen Perforation oder Fistel

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

Fisteln, die nicht den Gastrointestinaltrakt betreffen

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

Verlängerung der QT-Zeit

Eine Verlängerung der QT-/QTc-Zeit wurde häufiger bei Patienten berichtet, die mit Lenvatinib behandelt wurden, als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei allen Patienten, unter besonderer Berücksichtigung derjenigen mit kongenitalem Long-QT-Syndrom, Myokardinsuffizienz und Bradyarrhythmien, und bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie die QT-Zeit verlängern (z.B. Antiarrhythmika der Klasse Ia und III), sollten Elektrokardiogramme (EKG) bei Behandlungsbeginn und regelmäßig während der Behandlung durchgeführt werden. Bei Auftreten einer QT-Zeit-Verlängerung von > 500 ms sollte eine Behandlung mit Lenvatinib unterbleiben. Sobald sich die QTc-Verlängerung auf < 480 ms oder den Ausgangswert zurückgebildet hat, sollte die Lenvatinib-Behandlung mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.

Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie, Hypokalzämie oder Hypomagnesiämie können das Risiko für eine QT-Zeit-Verlängerung erhöhen und daher sollten Elektrolytabweichungen bei allen Patienten vor dem Beginn der Behandlung in regelmäßigen Intervallen überwacht und korrigiert werden. Ferner sollten während der Behandlung regelmäßige Untersuchungen der Elektrolyte (Magnesium, Kalium und Kalzium) durchgeführt werden. Die Kalziumspiegel im Blut sollten während der Lenvatinib-Behandlung mindestens einmal monatlich kontrolliert werden und je nach Bedarf sollte eine Kalzium-Supplementierung erfolgen. Die Lenvatinib-Behandlung sollte unterbrochen oder die Lenvatinib-Dosis bedarfsabhängig an den Schweregrad, das Vorliegen von EKG-Veränderungen und das Fortbestehen der Hypokalzämie angepasst werden.

Störung der Suppression von Thyroidea-stimulierendem Hormon (TSH) / Störungen der Schilddrüsenfunktion

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

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

Wundheilungsstörungen

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

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 mechanistic target of rapamycin (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 kaukasischen oder asiatischen sowie bei Patienten ≥ 75 Jahre liegen bisher nur begrenzte Daten vor. Lenvatinib sollte angesichts der herabgesetzten Verträglichkeit bei Asiaten und älteren Patienten in dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen

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

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lenvatinib in die Muttermilch gelangt. Bei Ratten werden Lenvatinib und seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Da ein Risiko für Neugeborene oder Säuglinge nicht auszuschließen ist, ist Lenvatinib während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Überdosierung

Die höchsten in klinischen Studien untersuchten Dosen von Lenvatinib waren 32 mg und 40 mg pro Tag. In klinischen Prüfungen traten auch Medikationsfehler auf, die zu Einzeldosen von 40 bis 48 mg führten. Die unter diesen Dosen am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Hypertonie, Übelkeit, Diarrhoe, Fatigue, Stomatitis, Proteinurie, Kopfschmerz sowie eine Verschlimmerung des palmar-plantaren Erythrodyästhesie-Syndroms (PPE). Es gibt auch Berichte über Überdosierungen von Lenvatinib, bei denen Einzelgaben mit dem sechs- bis 10-fachen der empfohlenen Tagesdosis eingesetzt wurden. Diese Fälle gingen mit Nebenwirkungen einher, die dem bekannten Sicherheitsprofil von Lenvatinib entsprechen (d.h. Nieren- und Herzinsuffizienz) oder es traten keine Nebenwirkungen auf.

Symptome und Behandlung

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

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 drei Substanzen.

Auswirkung von Lenvatinib auf andere Arzneimittel

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

Orale Kontrazeptiva

Es ist bisher nicht bekannt, ob Lenvatinib die Wirksamkeit von hormonalen Kontrazeptiva herabsetzen kann, und deshalb müssen Frauen, die orale hormonale Kontrazeptiva anwenden, zusätzlich eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

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 dieses Nutzendossier relevante Fachinformation hat den Stand November 2021 (Eisai GmbH 2021b). Für die in der Fachinformation zu Lenvima® in den Abschnitten 4.2 und 4.8 vorgenommenen Verweise ist bitte die vollständige, aktuelle und verbindliche Fachinformation zu Kispplx® (Lenvatinib in der Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC)) unbedingt entsprechend zu beachten. Die für dieses Nutzendossier relevante Fachinformation von Kispplx® hat den Stand November 2021 (Eisai GmbH 2021a).

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 2021b).

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

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

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

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports, PSUR)

Die Anforderungen an die Einreichung von PSUR 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.

Die folgende Beschreibung wurde aus dem Anhang IV des EPAR – Product Information übernommen (EMA 2021b)

IV. Schlussfolgerungen der EMA zum Antrag auf Ein-Jahres-Vermarktungsschutz

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) hat die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten unter Berücksichtigung der Bestimmungen von Artikel 14 Absatz 11 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 überprüft und ist der Ansicht, dass, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird, das neue Anwendungsgebiet im Vergleich zu den bestehenden Therapien von signifikantem klinischem Nutzen ist.

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.

3.4.4 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 3-23 wurde der aktuellen Version des EU Risk-Management-Plan Version 14.1 für Lenvima® (Lenvatinib) der EMA (Stand 01.12.2021) entnommen (EMA 2021a).

Tabelle 3-23: Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem EU Risk-Management-Plan

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

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Verlängerung der QTc-Zeit	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.8 • Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4, in denen Empfehlungen zur Kontrolle der Elektrolyte und zur Behandlung der QT-Zeit-Verlängerung aufgeführt sind. • Gebrauchsinformation Abschnitt 4 	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studie 307
Hypothyreose	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.8 • Fachinformation Abschnitt 4.4, in dem Empfehlungen zur Kontrolle der Schilddrüsenfunktion aufgeführt sind • Gebrauchsinformation Abschnitt 4 	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studie 307
Gastrointestinale Perforation und Fistelbildung	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8 • Fachinformation Abschnitt 4.2, in dem Empfehlungen zu Dosisanpassungen / zum Absetzen aufgeführt sind • Gebrauchsinformation Abschnitt 4 	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studie 307
Fisteln, die nicht den Gastrointestinaltrakt betreffen und Pneumothorax	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.8 • Fachinformation Abschnitt 4.4, in dem die Empfehlungen aufgeführt sind, dass bei Patienten mit Fisteln keine Behandlung mit Lenvatinib begonnen werden sollte und wann die Behandlung mit Lenvatinib dauerhaft abgesetzt werden soll. • Gebrauchsinformation Abschnitt 4 	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studie 307
Potenzielle Risiken		
Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.8 • Gebrauchsinformation Abschnitt 4 	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studie 307
Abnormaler Schwangerschaftsausgang, Ausscheidung in die Muttermilch	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.6 • Gebrauchsinformation Abschnitt 2 	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine
Fertilität von Männern und Frauen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.6 	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine
Knochen- und Zahnanomalien bei Kindern und Jugendlichen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 5.3 	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studie 207

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: Studie 307
Erkrankungen, die einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) ähneln	Nicht zutreffend.	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studie 307
Überdosierung (Everolimus als Begleitmedikation)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.2 Gebrauchsinformation Abschnitt 2 	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine
Fehlende Informationen		
Anwendung bei schweren Leberfunktionsstörungen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.2 Gebrauchsinformation Abschnitt 2 	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine
Anwendung bei schweren Nierenfunktionsstörungen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.2 Gebrauchsinformation Abschnitt 2 	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine
Langzeitanwendung	Nicht zutreffend	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine
ATE: Arteriell-thromboembolisches Ereignis; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; PRES: Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom; VTE: Venöses thromboembolisches Ereignis (EMA 2021a)		

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

- Fachinformation Lenvima[®] (Eisai GmbH 2021b)
- Fachinformation Kispplx[®] (Eisai GmbH 2021a)
- Lenvima[®]: EPAR Product Information (EMA 2021b)
- Lenvima[®]: EU Risk-Management-Plan für Lenvima (Lenvatinib) des EPAR Assessment Reports (EMA 2021a)

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 2021a. *Fachinformation Kispplx[®] 4 mg/10 mg Hartkapseln. Lenvatinib. Stand November 2021. Data on file.*
2. Eisai GmbH 2021b. *Fachinformation Lenvima[®] 4 mg/10 mg Hartkapseln. Lenvatinib. Stand November 2021. Data on file.*
3. European Medicines Agency (EMA) 2021a. *Lenvima: EPAR - Assessment Report. Procedure No. EMEA/H/C/003727/II/0042. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lenvima>, abgerufen am: 01.12.2021.*

4. European Medicines Agency (EMA) 2021b. *Lenvima: EPAR - Product Information: Anhänge I - IV*. Verfügbar unter:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lenvima>, abgerufen am:
 01.12.2021.

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 3-24 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 3-24 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 3-24: 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)
1	Behandlung von Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe	Vor jedem Absetzen oder einer Dosisreduktion von Lenvatinib <u>sollte</u> eine optimale medizinische Behandlung von Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe erfolgen. (S. 3, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)	Nein
2	Blutdruckmessung und Behandlung mit Antihypertensiva	Der Blutdruck <u>sollte</u> vor der Behandlung mit Lenvatinib gut eingestellt sein und während der Behandlung regelmäßig überwacht werden. (S. 8, Abschnitt 4.2 Patienten mit Hypertonie)	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)
		<p>[...] 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. [...] 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 antihypertensiven Behandlung <u>sollte</u> individuell auf die klinische Situation des Patienten abgestimmt werden und sich an dem medizinischen Standard orientieren. Bei bisher normotensiven Patienten <u>sollte</u> eine Monotherapie mit einem Standard-Antihypertensivum begonnen werden, sobald eine Hypertonie festgestellt wird. (S. 10, Abschnitt 4.4 Hypertonie)</p>	
3	Überwachung der Verträglichkeit / Therapiesicherheit	<p>[...] Eine engmaschige Überwachung der allgemeinen Verträglichkeit <u>wird</u> für diese Patienten <u>empfohlen</u>. (S. 8, Abschnitt 4.2 Patienten mit Leberfunktionsstörungen)</p> <p>Eine engmaschige Überwachung der allgemeinen Therapiesicherheit <u>wird</u> für Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberinsuffizienz <u>empfohlen</u>. (S. 12, Abschnitt 4.4 Hepatotoxizität)</p>	Nein
4	Abklärung der Vorgeschichte hinsichtlich Aneurysmen und / oder Arteriendissektionen	<p>Die Verwendung von VEGF-Signalweg-Hemmern bei Patienten mit oder ohne Hypertonie kann die Entstehung von Aneurysmen und / oder Arteriendissektionen begünstigen. Vor Beginn der Behandlung mit Lenvatinib <u>sollte</u> dieses Risiko bei Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie oder Aneurysmen in der Vorgeschichte sorgfältig abgewogen werden. (S. 11, Abschnitt 4.4 Aneurysmen und Arteriendissektionen)</p>	Nein
5	Testung auf Proteinurie	<p>[...] Der Urin <u>sollte</u> regelmäßig auf Proteine kontrolliert werden. (S. 11, Abschnitt 4.4 Proteinurie)</p>	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)
6	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. Patienten mit HCC <u>sollten</u> im Hinblick auf eine Verschlechterung der Leberfunktion überwacht werden, einschließlich einer hepatischen Enzephalopathie. [...] (S. 12, Abschnitt 4.4 Hepatotoxizität)	Nein
7	Überwachung der Nierenfunktion	[...] Gastrointestinale Toxizitäten <u>müssen</u> aktiv behandelt werden, um das Risiko einer Niereninsuffizienz oder eines Nierenversagens zu reduzieren. (S. 3, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung) [...] Die gastrointestinale Toxizität <u>muss</u> aktiv behandelt werden, um das Risiko einer Nierenfunktionsstörung oder eines Nierenversagens zu reduzieren. [...] (S. 12, Abschnitt 4.4 Nierenversagen und Nierenfunktionsstörung)	Ja
8	Medikamentöse Behandlung der Diarrhoe	[...] Zur Vermeidung von Dehydrierung <u>sollte</u> umgehend eine medikamentöse Behandlung der Diarrhoe eingeleitet werden. (S. 12, Abschnitt 4.4 Diarrhoe)	Nein
9	Überwachung einer kardialen Dekompensation	[...] Die Patienten <u>sollten</u> hinsichtlich klinischer Symptome und Anzeichen für eine kardiale Dekompensation überwacht werden, [...]. (S. 12, Abschnitt 4.4 Funktionsstörungen des Herzens)	Nein
10	Durchführung einer MRT und Blutdruckeinstellung	Die Diagnose eines PRES <u>muss</u> durch eine Magnetresonanztomographie bestätigt werden. Es <u>sollten</u> geeignete Maßnahmen zur Blutdruckeinstellung getroffen werden. (S. 12, Abschnitt 4.4 PRES / RPLS)	Ja Nein
11	Überwachung der Tumorinvasion / -infiltration	[...] Der Grad der Tumorinvasion / -infiltration von wichtigen Blutgefäßen (wie z.B. der Arteria carotis) <u>sollte</u> berücksichtigt werden, weil durch Schrumpfen / Nekrose des Tumors nach der Lenvatinib-Behandlung ein Risiko für schwere Blutungen bestehen kann. [...] (S. 13, Abschnitt 4.4 Blutungen)	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)
12	Ösophagoskopie	Vor Beginn einer Therapie mit Lenvatinib <u>muss</u> als Bestandteil der Standardversorgung ein Screening auf bzw. eine Behandlung von Ösophagusvarizen durchgeführt werden. (S. 13, Abschnitt 4.4 Blutungen)	Ja
13	Durchführung eines 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> Elektrokardiogramme bei Behandlungsbeginn und regelmäßig während der Behandlung durchgeführt werden. [...] (S. 14, Abschnitt 4.4 Verlängerung der QT-Zeit)	Nein
14	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 in regelmäßigen Intervallen überwacht und korrigiert werden. Ferner <u>sollten</u> während der Behandlung regelmäßige Untersuchungen der Elektrolyte (Magnesium, Kalium und Kalzium) durchgeführt werden. Die Kalziumspiegel im Blut <u>sollten</u> während der Lenvatinib-Behandlung mindestens einmal monatlich kontrolliert werden und je nach Bedarf <u>sollte</u> eine Kalzium-Supplementierung erfolgen. [...] (S. 14, Abschnitt 4.4 Verlängerung der QT-Zeit)	Nein
15	Überwachung der Schilddrüsenfunktion	Die Schilddrüsenfunktion <u>sollte</u> daher vor Einleitung der Lenvatinib-Behandlung sowie während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden. (S. 14, Abschnitt 4.4 Störung der Suppression von Thyroidea-stimulierendem Hormon / Störungen der Schilddrüsenfunktion)	Nein
16	Behandlung einer Hypothyreose	Eine Hypothyreose <u>soll</u> gemäß der medizinischen Standardpraxis behandelt werden, um eine euthyreote Funktionslage aufrecht zu erhalten. (S. 14, Abschnitt 4.4 Störung der Suppression von Thyroidea-stimulierendem Hormon / Störungen der Schilddrüsenfunktion)	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)
17	Kontrolle des TSH-Spiegels	Die Spiegel des TSH <u>sollten</u> regelmäßig kontrolliert werden und die Schilddrüsenhormontherapie <u>sollte</u> angepasst werden, entsprechend dem therapeutischen Ziel des Patienten angemessene TSH-Spiegel zu erzielen. (S. 14, Abschnitt 4.4 Störung der Suppression von Thyroidea-stimulierendem Hormon / Störungen der Schilddrüsenfunktion)	Nein
18	Zahnärztliche Untersuchung bzw. Zahnvorsorge	Vor der Behandlung mit Lenvatinib <u>sollten</u> eine zahnärztliche Untersuchung und eine angemessene Zahnvorsorge in Betracht gezogen werden. (S. 15, Abschnitt 4.4 Kieferosteonekrose)	Nein
<p>EKG: Elektrokardiogramm; HCC: Hepatocellular Carcinoma (hepatozelluläres Karzinom); MRT: Magnetresonanztomographie; Nr.: Nummer; PRES: Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom; RPLS: Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom; TSH: Thyroidea-stimulierendes Hormon; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor (Eisai GmbH 2021b)</p>			

Unabhängig von den Angaben in der obigen Tabelle 3-24, 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 dieses Nutzendossier relevante Fachinformation hat den Stand November 2021. Für die in der Fachinformation zu Lenvima[®] in den Abschnitten 4.2 und 4.8 vorgenommenen Verweise ist bitte die vollständige, aktuelle und verbindliche Fachinformation zu Kisplyx[®] (Lenvatinib in der Therapie des fortgeschrittenen RCC) unbedingt entsprechend zu beachten. Die für dieses Nutzendossier relevante Fachinformation von Kisplyx[®] hat den Stand November 2021.

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Lenvatinib: November 2021 (Eisai GmbH 2021a, 2021b)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-24, 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 3-24 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 2021, Fassung mit Wirkung vom 01.10.2021 (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2021)

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 2021a. Fachinformation Kisplyx® 4 mg/10 mg Hartkapseln. Lenvatinib. Stand November 2021. Data on file.
2. Eisai GmbH 2021b. Fachinformation Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln. Lenvatinib. Stand November 2021. Data on file.
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2021. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand 4. Quartal 2021. Verfügbar unter:

https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4._Quartal_2021.pdf, abgerufen am: 26.11.2021.