

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Lenvatinib (Lenvima<sup>®</sup>)*

Eisai GmbH

## **Modul 1**

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

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	25

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	8
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib auf Endpunktebene.....	17
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	22
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-17: Dosisanpassungen der empfohlenen Tagesdosis .....	26
Tabelle 1-18: Empfohlene Hypertonie-Behandlung .....	28

## Abbildungsverzeichnis

Seite

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs.	Absatz
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ATP	Adenosintriphosphat
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
BD	Blutdruck
bzw.	beziehungsweise
c-KIT	Tyrosinkinase KIT
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4
DTC	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (Differentiated Thyroid Carcinoma)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
FGF	Fibroblasten Wachstumsfaktor (Fibroblast Growth Factor)
FGFR	Fibroblasten-Wachstumsfaktoren-Rezeptoren (Fibroblast Growth Factor Receptor)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBq	Giga-Becquerel
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HR	Hazard Ratio
HS	Halbsatz
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
Ltd.	Limited
Max.	Maximum
mCi	Millicurie
mg	Milligramm
Min.	Minimum

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
n. b.	nicht berechenbar
NCI	National Cancer Institute
Nr.	Nummer
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
QT	Dauer des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm
QTc	Korrigierte Zeit von Q zu T im Elektrokardiogramm (corrected QT interval)
PDGFR	Plättchen-Wachstumsfaktoren-Rezeptoren (Platelet-derived growth factor receptor)
PDGFR $\alpha/\beta$	Platelet derived Growth Factor Receptor alpha/beta
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
Pgp	P-Glykoprotein
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RET	Rearranged during transfection tyrosine kinase
RJT/RAI	Radiojod-Therapie (Radioactive Iodine Therapy)
RPLS	Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie Syndrom
RPSFTM	Rank Preserving Structural Failure Time Model
RR	Relatives Risiko
SELECT	Study of (E7080) Lenvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
UE	Unerwünschtes Ereignis
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)
vs.	versus

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

z. B.	zum Beispiel
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

<b>Name:</b>	Daniela Krapfenbauer
<b>Position:</b>	Health Economist
<b>Adresse:</b>	Lyoner Straße 36 60528 Frankfurt/Main
<b>Telefon:</b>	069-66 585 89
<b>Fax:</b>	069-66 585 25
<b>E-Mail:</b>	Daniela_Krapfenbauer@eisai.net

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	<b>Eisai Europe Ltd.</b>
<b>Anschrift:</b>	<b>European Knowledge Centre Mosquito Way Hatfield Hertfordshire AL10 9SN United Kingdom</b>

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Lenvatinib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Lenvima<sup>®</sup></b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XE29</b>

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

Lenvima<sup>®</sup> (Lenvatinib) ist ein multipler Tyrosinkinase-Inhibitor der verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinasen hemmt.

Tyrosinkinasen sind Enzyme, die durch Phosphorylierung der Aminosäure Tyrosin Proteine in ihrer Aktivität verändern. Damit kommt den Tyrosinkinasen eine wichtige Bedeutung in der Signalweiterleitung zellulärer Prozesse zu.

Rezeptor-Tyrosinkinasen besitzen eine extrazelluläre Liganden-Bindungsstelle. Bei Bindung eines Liganden an die extrazelluläre Liganden-Bindungsstelle kommt es zur Konformationsänderung, die die intrazelluläre/zytoplasmatische Tyrosinkinasendomäne aktiviert und eigene Tyrosinreste (reversibel) sowie die anderer Proteine phosphoryliert. Darüber hinaus kann es bei Bindung des Liganden zur Homodimerisierung zweier gleicher oder zur Heterodimerisierung zweier unterschiedlicher Rezeptorsubtypen kommen, welches zur reziproken Phosphorylierung von Tyrosinresten führt. Durch die Aktivierung der Tyrosinkinasen und die Phosphorylierung von Tyrosinresten entstehen Andockstellen für weitere Proteine, wodurch eine Kaskade über signalweiterleitende Proteine in Gang gesetzt und das extrazelluläre Signal (Ligand) in intrazelluläre Signale transformiert wird. Diese intrazellulären Signale induzieren via Genexpression zahlreiche biologische Prozesse, wie Zellproliferation, Zell-Zyklus-Progression, Apoptose, Angiogenese und Zellmigration.

Aufgrund der Beteiligung an der intrazellulären Signalübertragung sind Tyrosinkinasen auch maßgeblich bei der Bildung maligner Tumoren und der Tumorprogression beteiligt. Durch Mutationen oder auch Überexpressionen von Rezeptor-Tyrosinkinasen kann es zu einer

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

unkontrollierten und Liganden-unabhängigen Dauer-Signalübertragung kommen und in deren Folge zur Proliferation, Metastasierung und Tumorangiogenese.

Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren hemmen die Tyrosinkinase-Aktivität durch Bindung an die intrazelluläre ATP-Bindungsstelle der Rezeptor-Tyrosinkinase und unterbrechen so die intrazelluläre Signalübertragung. Die anti-tumorale Wirkung von Tyrosinkinase-Inhibitoren zeigt sich insbesondere durch zwei Funktionen: die anti-proliferative Funktion und die anti-angiogene Funktion der Tyrosinkinase-Inhibitoren.

Die anti-proliferative Funktion von Lenvatinib entsteht durch zwei Mechanismen. Zum einen kontrolliert Lenvatinib über die Hemmung der Rezeptor-Tyrosinkinasen RET, c-KIT und PDGFR die aberrante Tumorzell-Proliferation und zum anderen beeinflusst Lenvatinib durch die Hemmung von FGFR1-4 und PDGFR $\alpha/\beta$  die Mikroumgebung des Tumors. Die multiple Hemmung aberrant aktivierter Rezeptor-Tyrosinkinasen durch Lenvatinib ist in der Lage, die Tumorprogression bei Patienten mit progressivem, radiojod-refraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom für einen längeren Zeitraum zu hemmen oder bei einzelnen Patienten eine Komplettremission herbeizuführen.

Neben der anti-proliferativen Funktion greift Lenvatinib auch in die Tumor-Angiogenese ein, die essentiell für die Nähr- und Sauerstoffversorgung des Tumors ist. Darüber hinaus ist die Tumor-Angiogenese durch die lokale Invasion von Tumorzellen aus dem Schilddrüsenengewebe in weitere Zielorgane im Zuge der Metastasierung ein wichtiger Faktor für die Aggressivität des Tumors. Die antiangiogene Wirkung von Lenvatinib zielt auf die intrazellulären Kinasen der Rezeptoren VEGFR, PDGFR und FGFR ab, die an der Regulation der Angiogenese und Lymphangiogenese beteiligt sind. Die Hemmung dieser Rezeptor-Tyrosinkinasen durch Lenvatinib führt folglich zu gehemmtem Tumorwachstum, zu verringerter Tumorprogression sowie zu geringerer Invasivität und Aggressivität des Tumors.

Im Unterschied zu Sorafenib, einem anderen multiplen Tyrosinkinase-Inhibitor, zeigt Lenvatinib eine zusätzliche hemmende Wirkung auf FGFR1-4. Damit ist Lenvatinib der erste Wirkstoff seiner Klasse, der sowohl VEGF- als auch FGF-Rezeptorsubtypen hemmt. Damit kann die häufig beobachtete Resistenz gegen VEGF/VEGFR-Inhibitoren vermieden werden.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja/nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
LENVIMA ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.	Ja	28.05.2015	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.			

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
kein weiteres Anwendungsgebiet	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat	Lenvatinib ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens („Orphan Drug“) zugelassen. Daher ist das Erbringen des Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 1. HS SGB V nicht erforderlich.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Lenvatinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat erfüllt gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, einem sogenannten „Orphan Drug“. Der Orphan Drug Status wurde am 26.04.2013 von der Europäischen Union (EU)-Kommission der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) anhand der Orphan Designation EU/3/13/1119 und EU/3/13/1121 erteilt.

Für Orphan Drugs gilt der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Abs.1 Satz 10 Sozialgesetzbuch V (SGB V) bereits durch die Zulassung als belegt. Daher ist das Erbringen des Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 1. HS SGB V nicht erforderlich.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Für Arzneimittel mit Orphan Drug Status gilt der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Zur Abschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lenvatinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat werden die Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase 3 Studie, der SELECT Studie zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit herangezogen. Daten zur Lebensqualität wurden in dieser Studie nicht erhoben. Die SELECT Studie wurde als randomisierte kontrollierte Studie durchgeführt, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen ist. Die Ergebnisse zum Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens sind in [Tabelle 1-9](#) dargestellt.

Aus der SELECT Studie liegen für die adjustierte Hauptanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) Daten zum Datenschnitt 15.06.2014 mit einem statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil ( $p=0,0051$ ) für Lenvatinib vor. Für die Hazard Ratio (HR), basierend auf dem Cox-Modell stratifiziert nach geographischer Region, Altersgruppe und Anzahl vorheriger VEGF/VEGFR zielgerichteter Therapien, ergibt sich ein Wert von 0,53 (95 % Konfidenzintervall (KI): 0,34; 0,82). Das mediane Überleben bei Lenvatinib ist nicht berechenbar (95 % KI: 30,9; n. b.), da zum Zeitpunkt des Datenschnitts weniger als 50 % der Patienten verstorben waren. Unter Placebo beträgt es 19,1 Monate (95 % KI: 14,3; n. b.). Die untere Grenze des 95% KI für Lenvatinib liegt damit deutlich oberhalb des medianen Gesamtüberlebens in der Placebo-Gruppe.

In der Analyse des Endpunkts progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival, PFS) in der SELECT Studie ergibt sich ein statistisch signifikant und klinisch relevant längeres progressionsfreies Überleben im Lenvatinibarm mit 18,3 Monaten im Vergleich zu Placebo mit 3,6 Monaten ( $p<0,0001$ ). Für die HR, basierend auf dem Cox-Modell stratifiziert nach geographischer Region, Altersgruppe und Anzahl vorheriger VEGF/VEGFR zielgerichteter Therapien, ergibt sich ein Wert von 0,21 (95 % KI: 0,16; 0,28).

Für alle Verträglichkeitsendpunkte (Unerwünschte Ereignisse (UE), UE mit CTCAE Grad 3+4, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), UE, die zum Therapieabbruch führten)

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zeigte sich in den Time-to-Event-Analysen ein statistisch signifikanter Nachteil für Lenvatinib im Vergleich zu Placebo. Für den Endpunkt UE zeigte sich eine HR von 2,63 (95 % KI: 2,09; 3,32), für den Endpunkt UE mit CTCAE Grad 3+4 eine HR von 5,41 (95 % KI: 3,84; 7,64), für den Endpunkt SUE eine HR von 2,70 (95 % KI: 1,83; 3,98) und für UE, die zum Therapieabbruch führten eine HR von 4,10 (95 % KI: 1,75; 9,61). Zusätzlich werden aus Gründen der Vollständigkeit im Abschnitt 4.3.1.3.1.4 das Relative Risiko (RR), die Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) der UE dargestellt. Da die Nachbeobachtungszeiten im Lenvatinibarm deutlich länger sind als in der Kontrollgruppe, sind die Inzidenzraten und die darauf basierenden Effektmaße RR, OR und RD deutlich zuungunsten von Lenvatinib verzerrt, so dass nur sehr eingeschränkt Aussagen zu einem größeren Schaden gemacht werden können. Somit basiert die Bewertung des Schadens von Lenvatinib in diesem Dossier alleine auf der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses.

**Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich für Patienten die an einem progressiven, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, radiojod-refraktären differenzierten Schilddrüsenkarzinom leiden ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich. Beim Endpunkt Morbidität zeigt sich ebenfalls ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich. Auf der Schadenseite findet sich für alle Endpunkte der Verträglichkeit ein erheblich größerer Schaden für Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden. Da der Vergleich jedoch gegen Placebo durchgeführt wurde, ist ein höheres Schadenspotential zu erwarten. Zudem werden die unter der Therapie mit Lenvatinib beobachteten unerwünschten Ereignisse als überwiegend kontrollierbar und behandelbar eingestuft. Insgesamt ist das Sicherheitsprofil von Lenvatinib vorhersehbar und beherrschbar.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib sowohl hinsichtlich der verlängerten Überlebenszeit als auch insbesondere der stark verlängerten Zeit bis zum Eintritt eines Progresses sowohl relativ (HR) als auch absolut (Unterschied der Mediane) ist unter Berücksichtigung der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV erheblich, denn es wird eine nachhaltige, bisher nicht erreichte große deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im OS und PFS erreicht.

Unter Beachtung der Schwere der Erkrankung sowie der mangelnden Therapieoptionen verbunden mit dem dringenden Therapiebedarf und den Behandlungszielen für erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, radiojod-refraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom wird diese Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lenvatinib durch die Bewertung der Verträglichkeit verglichen mit Placebo nicht infrage gestellt und nicht eingeschränkt.

**In der Gesamtschau ergibt sich somit ein erheblicher Zusatznutzen für Lenvatinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-)**



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.**

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat, ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib auf Endpunktebene

	<b>Effektschätzer (95 % KI) / Ereignisanteil oder mediane Zeit bis zum Ereignis Lenvatinib vs. Placebo / p-Wert des Tests auf Behandlungseffekt aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes</b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben (OS)	HR=0,53 (95 % KI: 0,34; 0,82) n. b. (95 % KI: 30,9; n. b.) vs. 19,1 (95 % KI: 14,3; n. b.) Monate p=0,0051	Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
<b>Morbidität</b>		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	HR=0,21 (95 % KI: 0,16; 0,28) 18,3 vs. 3,6 Monate p=<0,0001	Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
keine Daten	--	--
<b>Verträglichkeit</b>		
UE	Lenvatinib/Placebo: HR=2,63 (95 % KI: 2,09; 3,32) 5 vs. 15 Tage  Placebo/Lenvatinib: HR=0,38 (95 % KI: 0,30; 0,48)	Keine Bewertung aufgrund der Surrogatkomponenten
UE mit CTCAE Grad 3+4	Lenvatinib/Placebo: HR=5,41 (95 % KI: 3,84; 7,64) 43 vs. n. b. Tage  Placebo/Lenvatinib: HR=0,18 (95 % KI: 0,13; 0,26)	Größerer Schaden mit Ausmaß erheblich
SUE	Lenvatinib/Placebo: HR=2,70 (95 % KI: 1,83; 3,98) 400 vs. n. b. Tage  Placebo/Lenvatinib: HR=0,37 (95 % KI: 0,25; 0,55)	Größerer Schaden mit Ausmaß erheblich
UE, die zum Therapieabbruch führten	Lenvatinib/Placebo: HR=4,10 (95 % KI: 1,75; 9,61) n. b. vs. n. b. Tage  Placebo/Lenvatinib: HR=0,24 (95 % KI: 0,10; 0,57)	Größerer Schaden mit Ausmaß erheblich
Abkürzungen: CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies		

Überleben (Progression-free Survival); SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; vs. versus.
--

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich für erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat, ein erheblicher Zusatznutzen aufgrund der statistisch signifikanten und klinisch relevanten längeren medianen Überlebenszeit von Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden. Die mediane Überlebensdauer für die Lenvatinib-Gruppe wurde auch zum letzten vorliegenden Datenschnitt noch nicht erreicht, die untere Grenze des 95 % KI liegt mit 30,9 Monaten dabei deutlich über dem medianen Überleben von 19,1 Monaten im Placeboarm. Sämtliche Sensitivitätsanalysen stützen dabei diesen Vorteil. Für den Morbiditätspunkt PFS ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen zugunsten von Lenvatinib. Die Analysen ergeben eine statistisch signifikante und klinisch relevante längere Zeit bis zum Progress der Erkrankung von Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden im Vergleich zu Placebo. So beträgt die mediane Dauer bis zum Progress bei der Lenvatinib-Gruppe 18,3 Monate (95 % KI: 15,1; n. b.), bei der Placebo-Gruppe lediglich 3,6 Monate (95 % KI: 2,2; 3,7). Auf der Schadenseite findet sich für alle Endpunkte der Verträglichkeit ein erheblich größerer Schaden für Patienten die mit Lenvatinib behandelt wurden. Da der Vergleich jedoch gegen Placebo durchgeführt wurde, ist ein höheres Schadenspotential zu erwarten. Zudem werden die unter der Therapie mit Lenvatinib beobachteten unerwünschten Ereignisse als überwiegend kontrollierbar und behandelbar eingestuft. Insgesamt ist das Sicherheitsprofil von Lenvatinib vorhersehbar und beherrschbar.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib sowohl hinsichtlich der verlängerten Überlebenszeit als auch insbesondere der stark verlängerten Zeit bis zum Eintritt eines Progresses sowohl relativ (HR) als auch absolut (Unterschied der Mediane) ist unter Berücksichtigung der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV erheblich, denn es wird eine nachhaltige, bisher nicht erreichte große deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im OS und PFS erreicht.

Unter Beachtung der Schwere der Erkrankung sowie der mangelnden Therapieoptionen verbunden mit dem dringenden Therapiebedarf und den Behandlungszielen für erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat, wird diese Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lenvatinib durch die Bewertung der Verträglichkeit verglichen mit Placebo nicht infrage gestellt und nicht eingeschränkt.

**In der Gesamtschau ergibt sich somit ein erheblicher Zusatznutzen für Lenvatinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.**

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

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

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

Schilddrüsentumore zählen mit einem Anteil von weniger als 2 % pro Jahr an allen Tumorerkrankungen in Deutschland zu den seltenen Tumoren. Angaben zur Inzidenz in Deutschland variieren zwischen 5.229 und 5.968 Neuerkrankungen pro Jahr. Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Frauen bei 52 und bei Männern bei 56 Jahren. Mit ca. 70 bis 95 % stellt das differenzierte Schilddrüsenkarzinom die häufigste Form aller Schilddrüsenkarzinome dar.

Die Zielpopulation von Lenvatinib (Lenvima<sup>®</sup>) wird entsprechend des seit dem 28.05.2015 zugelassenen Anwendungsgebietes wie folgt definiert: Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.

Zu den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen werden das papilläre und das follikuläre Schilddrüsenkarzinom (mit Hürthle-Zell-Karzinom als oxyphile Variante des follikulären Schilddrüsenkarzinoms) gerechnet. Unabhängig vom histologischen Typ eines Schilddrüsenkarzinoms ist die operative Entfernung der Schilddrüse (Thyreoidektomie) meist mit Entfernung der lokalen Lymphknoten (Lymphadenektomie) der primäre Therapieansatz, ggf. mit einer postoperativen Radiojod-Therapie.

Das radiojod-refraktäre Schilddrüsenkarzinom ist definiert durch entweder mindestens eine Läsion ohne Radiojodaufnahme oder einen Progress innerhalb eines Jahres nach RJT oder fortbestehender Erkrankung nach der Gabe einer kumulativen Radiojod-Aktivität von mehr als 22 GBq (600 mCi) Radiojod.

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Die Therapieoptionen für Patienten mit einem progressiven, radiojod-refraktären differenzierten Schilddrüsenkarzinom sind stark eingeschränkt. Die operative Resektion von Metastasen, die perkutane Strahlentherapie, die Behandlung von Begleitsymptomen des Tumors im Sinne von Best Supportive Care sowie die zielgerichtete Therapien mit TKI werden in den Leitlinien als Therapien empfohlen. Für das radiojod-refraktäre Schilddrüsenkarzinom gibt es derzeit keine effektive systemische Therapie. Systemische Therapien werden bislang – jenseits von klinischen Studien - von den Leitlinien nicht empfohlen.

Die verbleibende Lebenszeit für Patienten mit einem progressiven, radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom wird mit ca. drei Jahren angegeben, so dass die Lebenszeitverlängerung, die Verlängerung der Zeit, die der Patient ohne Progress erlebt (progressionsfreies Überleben) sowie die Linderung krankheitsbedingter Beschwerden vorrangige Therapieziele darstellen.

Der therapeutische Bedarf liegt somit für Patienten mit progressivem, radiojod-refraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom in einer Therapie, die sowohl die Lebenszeit als auch das progressionsfreie Überleben statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert sowie krankheitsbedingter Beschwerden bei einem gut beherrschbaren Verträglichkeitsprofil lindert.

Mit Lenvatinib liegt nun ein Wirkstoff vor für den der Nachweis einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Lebenszeitverlängerung sowie einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Progresses bei erwachsenen Patienten mit progressivem, radiojod-refraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom erbracht ist.

*Geben Sie in der nachfolgenden [Tabelle 1-10](#) die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: [Modul 3 \[alle Anwendungsgebiete\]](#), [Abschnitt 3.2.4](#))*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat	129 bis 197
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzung: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.		

Beschreiben Sie in [Tabelle 1-11](#) für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat	Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat	erheblich	129 bis 197
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzung: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in [Tabelle 1-12](#) an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: [Modul 3 \[alle Anwendungsgebiete\], Abschnitt 3.3.5](#))

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat	Im ersten Jahr: 92.864,56  Im Folgejahr: 92.835,91	Im ersten Jahr: 11.979.528,24 – 18.294.318,32 [Min.: 92.864,56*129; Max.: 92.864,56*197]  Im Folgejahr: 11.975.832,39 – 18.288.674,27 [Min.: 92.835,91*129; Max.: 92.835,91*197]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in [Tabelle 1-13](#) für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in [Tabelle 1-12](#).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
<u>Im ersten Jahr:</u> 11.979.528,24 – 18.294.318,32
<u>Im Folgejahr:</u> 11.975.832,39 – 18.288.674,27
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

Geben Sie in [Tabelle 1-14](#) an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: [Modul 3 \[alle Anwendungsgebiete\]](#), [Abschnitt 3.3.5](#))

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat	Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat	Im ersten Jahr: 92.864,56  Im Folgejahr: 92.835,91	Im ersten Jahr: 11.979.528,24 – 18.294.318,32  [Min.: 92.864,56*129; Max.: 92.864,56*197]  Im Folgejahr: 11.975.832,39 – 18.288.674,27  [Min.: 92.835,91*129; Max.: 92.835,91*197]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in [Tabelle 1-15](#) für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in [Tabelle 1-14](#).

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
<u>Im ersten Jahr:</u> 11.979.528,24 – 18.294.318,32
<u>Im Folgejahr:</u> 11.975.832,39 – 18.288.674,27
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

Geben Sie in [Tabelle 1-16](#) an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: [Modul 3 \[alle Anwendungsgebiete\], Abschnitt 3.3.5](#))

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Nicht zutreffend.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Lenvatinib wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation von Lenvima® (Lenvatinib) mit Stand Mai 2015 übernommen

### Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Nach den Angaben der Fachinformation sollte die Behandlung mit Lenvima® von einem qualifizierten Arzt überwacht werden, der Erfahrung in der Tumorbehandlung besitzt.

### Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### *Dosierung und Dauer der Anwendung*

Die empfohlene Tagesdosis von Lenvatinib beträgt 24 mg einmal täglich. Die Tagesdosis ist dem Bedarf entsprechend gemäß dem Dosis/Toxizitäts-Managementplan anzupassen (siehe Abschnitt zur Dosisanpassung weiter unten).

Wenn ein Patient eine Dosis vergisst und diese nicht innerhalb von 12 Stunden eingenommen werden kann, sollte diese Dosis ausgelassen und die nächste Dosis dann zum üblichen Einnahmezeitpunkt eingenommen werden. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis eine nicht akzeptable Toxizität auftritt.

#### *Art der Anwendung*

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Dosisanpassung*

Die Behandlung von Nebenwirkungen kann eine Therapieunterbrechung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen von Lenvatinib erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Leichte bis mittelschwere Nebenwirkungen (z. B. Grad 1 oder 2) erfordern im Allgemeinen keine Unterbrechung der Behandlung mit Lenvatinib, es sei denn, sie sind für den Patienten trotz des optimalen Behandlungsmanagements nicht tolerierbar. Schwere (z. B. Grad 3) oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen erfordern eine Unterbrechung der Behandlung mit Lenvatinib bis zur Rückbildung oder Besserung der Nebenwirkung. Anschließend soll die Behandlung mit einer reduzierten Dosis gemäß den Empfehlungen in [Tabelle 1-17](#) fortgesetzt werden. Bei Auftreten von lebensbedrohlichen Reaktionen (z. B. Grad 4) soll die Behandlung abgesetzt werden, außer bei Laborwertabweichungen, die als nicht lebensbedrohlich eingestuft werden. In diesem Fall sollten die Reaktionen wie eine schwere Nebenwirkung (z. B. Grad 3) eingestuft und behandelt werden.

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

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 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Tabelle 1-17: Dosisanpassungen der empfohlenen Tagesdosis

<b>Dosierungsstufe</b>	<b>Tagesdosis</b>	<b>Anzahl der Kapseln</b>
Empfohlene Tagesdosis	24 mg oral, einmal täglich	Zwei 10 mg Kapseln und eine 4 mg Kapsel
Erste Dosisreduktion	20 mg oral, einmal täglich	Zwei 10 mg Kapseln
Zweite Dosisreduktion	14 mg oral, einmal täglich	Eine 10 mg Kapsel und eine 4 mg Kapsel
Dritte Dosisreduktion	10 mg oral, einmal täglich <sup>a</sup>	Eine 10 mg Kapsel
a: Weitere Dosisreduktionen sind im Einzelfall zu erwägen, da nur wenige Daten für Dosen unter 10 mg vorliegen. Abkürzungen: mg: Milligramm.		

*Weitere Empfehlungen*

Es scheint, dass Patienten  $\geq 75$  Jahre sowie Patienten asiatischer Abstammung, mit Begleiterkrankungen (wie z. B. Hypertonie und Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen) oder einem Körpergewicht unter 60 kg Lenvatinib schlechter vertragen (siehe Abschnitt 4.8

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

der Fachinformation). Patienten sollten die Behandlung mit der empfohlenen Dosis von 24 mg beginnen, ausgenommen davon sind Patienten mit schweren Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen (siehe unten). Die Dosis sollte auf Basis der individuellen Verträglichkeit weiter angepasst werden.

Bei Patienten mit Hypertonie sollte der Blutdruck gut eingestellt sein und während der Behandlung regelmäßig überwacht werden.

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) beträgt die empfohlene Anfangsdosis 14 mg einmal täglich. Möglicherweise sind je nach individueller Verträglichkeit weitere Dosisanpassungen erforderlich.

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

Lenvatinib darf bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden, da Sicherheitsbedenken aus juvenilen Tierstudien abzuleiten sind. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lenvatinib bei Kindern im Alter von 2 bis <18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

***Gegenanzeigen***

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Stillzeit (siehe Abschnitt „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“).

**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. Der Blutdruck sollte vor der Behandlung mit Lenvatinib gut eingestellt werden und Patienten mit bekannter Hypertonie sollten vor Beginn der Lenvatinib-Behandlung für mindestens 1 Woche eine antihypertensive Behandlung in stabiler Dosierung erhalten haben. Die frühzeitige Erkennung und wirksame Behandlung der Hypertonie sind wichtig, um ein vorübergehendes Absetzen oder Dosisreduktionen von Lenvatinib möglichst zu vermeiden. Die Behandlung mit Antihypertensiva sollte begonnen werden, sobald das Vorliegen einer Hypertonie bestätigt ist. Der Blutdruck sollte nach der ersten Behandlungswoche mit Lenvatinib kontrolliert werden, anschließend in den ersten 2 Monaten alle 2 Wochen und dann sollte die Kontrolle monatlich erfolgen. Die Wahl der antihypertensiven Behandlung sollte individuell auf die klinische Situation des Patienten abgestimmt werden und sich an dem medizinischen Standard orientieren. Bei bisher normotensiven Patienten sollte eine Monotherapie mit einem Standard-

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Antihypertensivum begonnen werden, sobald eine Hypertonie festgestellt wird. Bei denjenigen Patienten, die bereits eine antihypertensive Medikation erhalten, kann die Dosis des angewendeten Arzneimittels erhöht werden, wenn es angemessen ist, oder es können zusätzlich ein oder mehrere Arzneimittel einer anderen Klasse von Antihypertensiva gegeben werden. Bei Patienten mit Hypertonie und Proteinurie sollte die Behandlung vorzugsweise mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten erfolgen. Sofern erforderlich, sollte die Behandlung der Hypertonie nach den Empfehlungen in [Tabelle 1-18](#) durchgeführt werden.

Tabelle 1-18: Empfohlene Hypertonie-Behandlung

Blutdruckwerte (BD)	Empfohlene Maßnahme
Systolischer BD $\geq 140$ mmHg bis $< 160$ mmHg oder diastolischer BD $\geq 90$ mmHg bis $< 100$ mmHg	Weiterbehandlung mit Lenvatinib und Beginn einer antihypertensiven Therapie, sofern diese nicht bereits erfolgt ODER Weiterbehandlung mit Lenvatinib und Erhöhung der Dosis der aktuellen antihypertensiven Therapie oder Gabe einer zusätzlichen antihypertensiven Therapie.
Systolischer BD $\geq 160$ mmHg oder diastolischer BD $\geq 100$ mmHg trotz optimaler antihypertensiver Therapie	1. Vorübergehendes Absetzen von Lenvatinib 2. Wenn der systolische BD $\leq 150$ mmHg, der diastolische BD $\leq 95$ mmHg ist und der Patient mindestens 48 Stunden lang eine konstante Dosis einer antihypertensiven Therapie erhalten hat, kann die Behandlung mit Lenvatinib mit reduzierter Dosis fortgesetzt werden (siehe Abschnitt „Dosisanpassung“ und <a href="#">Tabelle 1-17</a> )
Lebensbedrohliche Folgen (maligne Hypertonie, neurologisches Defizit oder hypertensive Krise)	Eine Notfallbehandlung ist indiziert. Lenvatinib absetzen und eine adäquate medizinische Behandlung durchführen.

Gebärfähige Frauen

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

Proteinurie

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über eine in der Regel früh im Behandlungsverlauf auftretende Proteinurie berichtet. 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. Bei Auftreten eines nephrotischen Syndroms soll Lenvima® abgesetzt werden.

### 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 „Dosisanpassung“ und [Tabelle 1-17](#)). Bei schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die Anfangsdosis von Lenvatinib angepasst werden (siehe Abschnitt „Weitere Empfehlungen“).

### Herzinsuffizienz

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über eine Herzinsuffizienz (< 1 %) und eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion berichtet. 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.

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

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über das Auftreten eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (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 bestätigt werden. Es sollten geeignete Maßnahmen zur Blutdruckeinstellung getroffen werden (siehe Abschnitt „Hypertonie“ und [Tabelle 1-18](#)). Bei Patienten mit Anzeichen oder Symptomen eines PRES ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt „Dosisanpassung“ und [Tabelle 1-17](#)).

### Hepatotoxizität

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde am häufigsten über einen Anstieg von Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase und Bilirubin im Blut als Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Leber berichtet. Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von Leberversagen und akute Hepatitis berichtet (< 1 %; siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“). Die Fälle von Leberversagen wurden im Allgemeinen bei Patienten mit fortgeschrittenen Lebermetastasen berichtet. Die Leberfunktionswerte sollten vor Beginn der Behandlung kontrolliert werden, anschließend sollte die Kontrolle in den ersten 2 Monaten alle 2 Wochen

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und danach monatlich während der Behandlung erfolgen. Bei einer Hepatotoxizität ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt „Dosisanpassung“ und [Tabelle 1-17](#)). Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz sollte die Anfangsdosis von Lenvatinib angepasst werden (siehe Abschnitt „Weitere Empfehlungen“).

Blutungen

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von schwerwiegenden Blutungen berichtet. Bei einigen Patienten mit Hirnmetastasen wurde über Fälle von tödlichen intrakraniellen Blutungen berichtet. Im Falle von Blutungen ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt „Dosisanpassung“ und [Tabelle 1-17](#)).

Arterielle Thromboembolien

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von arteriellen Thromboembolien (Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke und Myokardinfarkt) berichtet. Lenvatinib wurde bei Patienten, bei denen in den vergangenen 6 Monaten eine arterielle Thromboembolie aufgetreten war, nicht untersucht. Lenvatinib sollte 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 Lenvima® abgesetzt werden.

Auftreten einer gastrointestinalen Perforation oder Fistel

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von gastrointestinalen Perforationen oder Fisteln berichtet. 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.

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. Bei allen Patienten, unter besonderer Berücksichtigung derjenigen mit kongenitalem Long-QT-Syndrom, Myokardinsuffizienz und Bradyarrhythmien, und bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie die QT-Zeit verlängern (z. B. Antiarrhythmika der Klasse Ia und III), sollten regelmäßig Elektrokardiogramme durchgeführt werden. 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 EKG-Kontrollen und Untersuchungen der Elektrolyte (Magnesium, Kalium und Kalzium) erwogen werden.

### Störung der Suppression von Thyroidea-stimulierendem Hormon

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

### Spezielle Patientengruppen

Über die Anwendung bei Patienten anderer ethnischer Abstammung als der europäischen oder asiatischen sowie bei Patienten  $\geq 75$  Jahre liegen bisher nur begrenzte Daten vor. Lenvatinib sollte angesichts der herabgesetzten Verträglichkeit bei Asiaten und älteren Patienten in dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Über die Anwendung von Lenvatinib unmittelbar nach einer Behandlung mit Sorafenib oder anderen Krebsmitteln liegen keine Daten vor und es kann ein potenzielles Risiko für additive Toxizitäten bestehen, wenn zwischen diesen Behandlungen kein ausreichend langer Auswaschzeitraum eingehalten wird. In klinischen Prüfungen betrug der Auswaschzeitraum mindestens 4 Wochen.

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### *Gebärfähige Frauen*

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. Da ein Risiko für Neugeborene oder Säuglinge nicht auszuschließen ist, ist Lenvatinib während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt „Gegenanzeigen“).



### *Fertilität*

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

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

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

### **Überdosierung**

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

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

#### Auswirkung anderer Arzneimittel auf Lenvatinib

##### *Chemotherapeutika*

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

##### *Auswirkung von Lenvatinib auf andere Arzneimittel*

Es liegen keine Daten vor, die dafür sprechen, dass bei Lenvatinib das Risiko einer möglichen Induktion von CYP3A4 oder Pgp im Gastrointestinaltrakt ausgeschlossen werden kann. Dies könnte möglicherweise zu einer verminderten Bioverfügbarkeit von oralen CYP3A4 / Pgp-Substraten führen. Dieser Umstand ist bei der gleichzeitigen Anwendung von oralen CYP3A4 / Pgp-Substraten zu berücksichtigen, bei denen eine Wirksamkeitserhaltung sehr wichtig ist. CYP3A4-Substrate mit einem bekanntermaßen engen therapeutischen Index (wie z. B. Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Bepiridil oder Mutterkornalkaloide (Ergotamin, Dihydroergotamin)) sind bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt werden, daher mit Vorsicht anzuwenden.

##### *Orale Kontrazeptiva*

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

**Weitere ausführliche Informationen sind bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Lenvatinib unbedingt zu beachten. Die für den Stand dieses Nutzendossiers (Stand: Mai 2015) relevante Fachinformation ist [Modul 5](#) beigefügt.**