

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lenvatinib (Lenvima[®])

Eisai GmbH

Modul 3A

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
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	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	17
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	40
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	45
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	50
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	50
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.....	54
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	56
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	64
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	66
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	68
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	69
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	70
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	70
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	79
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	79
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	80
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	86
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	86
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	87

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: pTNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome (7. Auflage 2010, 3. korrigierter Nachdruck 2011).....	16
Tabelle 3-2: TNM Stadieneinteilung der Schilddrüsenkarzinome (7. Auflage 2010, 3. korrigierter Nachdruck 2011).....	17
Tabelle 3-3: Angaben RECIST-Kriterien Version 1.1 zur Evaluierung des Tumorsprechens unter einer Tumorthherapie	19
Tabelle 3-4: Angaben zur Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland	24
Tabelle 3-5: Angaben zur Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland	25
Tabelle 3-6: Angaben zur Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms nach Altersgruppen in Deutschland im Jahr 2010 nach Altersgruppen.....	26
Tabelle 3-7: Entwicklung der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland im Zeitraum zwischen 2015 und 2020	29
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-9: Angaben zu Anteilen der histologischen Typen des Schilddrüsenkarzinoms	33
Tabelle 3-10: Angaben zum Anteil der Patienten mit progressivem Schilddrüsenkarzinom ..	36
Tabelle 3-11: Angaben zum Anteil der Patienten mit radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom.....	37
Tabelle 3-12: Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Lenvatinib ...	39
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	40
Tabelle 3-14: Suchstrategie der orientierenden Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE (über Pubmed) und Cochrane Library.....	41
Tabelle 3-15: Vorab-definierte Ausschlussgründe und deren Erläuterung für die orientierende Literaturrecherche	42
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
Tabelle 3-20: Berechnung der Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Zu- und Abschläge für Lenvatinib.....	55
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	61
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	63
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	65
Tabelle 3-25: Dosisanpassungen der empfohlenen Tagesdosis	72
Tabelle 3-26: Empfohlene Hypertonie-Behandlung	74

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: 1-, 3-, 5- und 10-Jahres Prävalenzen des Schilddrüsenkarzinoms nach Geschlecht in Deutschland für die Jahre 1990 bis 2004 mit einer Prognose bis 2010	27
Abbildung 2: Inzidenz- und Sterberaten des Schilddrüsenkarzinoms nach Geschlecht in Deutschland von 1999 – 2010	28
Abbildung 3: Klassifizierung der histologischen Typen des Schilddrüsenkarzinoms.....	31
Abbildung 4: Schritte zur Bestimmung der Patienten mit progressivem, radiojod-refraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom.....	38
Abbildung 5: Flowchart der orientierenden Literaturrecherche am 22. Dezember 2014 in den Datenbanken MEDLINE (über Pubmed) und Cochrane Library.....	43

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AEP	Apothekeneinkaufspreis
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmens
APZ	Apothekenzuschlag
Asp	Asparaginsäure
ATC	Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom (Anaplastic Thyroid Carcinoma)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
ATE	Arterielle Thromboembolie
AVP	Apothekenverkaufspreis
BD	Blutdruck
bzw.	beziehungsweise
c-KIT	Tyrosinkinase KIT
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CT	Computertomographie
C-Zellen	Calcitonin-produzierenden Zellen
DDD	Defined Daily Dose
d.h.	das heißt
DFG	Asparaginsäure, Phenylalanin, Glycin
DGAV	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DTC	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (Differentiated Thyroid Carcinoma)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
et al.	et alii (und andere)
etc.	et cetera

EU	Europäische Union
EUCAN	European Union Cancer Database
EUROCARE	Study on Survival and Quality of Care of Cancer Patients in Europe
e.V.	eingetragener Verein
FGF	Fibroblasten Wachstumsfaktor (Fibroblast Growth Factor)
FTC	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom (Follicular Thyroid Carcinoma)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBq	Giga-Becquerel
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
ggf.	gegebenenfalls
GHZ	Großhandelszuschlag
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLOBOCAN	Global Burden of Cancer Study
Gly	Glycin
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GOT	Glutamat Oxalazetat Transaminase
GPT	Glutamat Pyruvat Transaminase
HS	Halbsatz
IARC	International Agency for Research on Cancer
ILK	Interstitielle Lungenkrankheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	Internationale Einheit (International Unit)
k.A.	keine Angabe
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
L-Thyroxin	Levothyroxin
max.	maximal
Max.	Maximum
mCi	Millicurie
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
Min.	Minimum

mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma)
MwSt.	Mehrwertsteuer
O	Oral
OG	Obergrenze
PDGF	Plättchen-Wachstumsfaktor (Platelet-derived Growth Factor)
Phe	Phenylalanin
PTC	Papilläres Schilddrüsenkarzinom (Papillary Thyroid Carcinoma)
PubMed	Public Medline
QT	Dauer des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RET	Rearranged during transfection tyrosine kinase
RJT/RAI	Radiojod-Therapie (Radioactive Iodine Therapy)
RKI	Robert Koch-Institut
SELECT	Study of (E7080) Lenvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin, Tetrajodthyronin
TG	Serum-Thyreoglobulin
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor(en)
TNM	Tumor, Knoten, Metastasen (Tumor, Nodes, Metastasis)
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
UG	Untergrenze
UICC	Union for International Cancer Control
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
vs.	versus
VTE	Venöse Thromboembolien
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel

ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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“ (1, 2). Der Orphan Drug Status wurde am 26.04.2013 von der Europäischen Union (EU)-Kommission anhand der Orphan Designation EU/3/13/1119 und EU/3/13/1121 erteilt (3, 4). Mit Datum vom 14.04.2015 wurde der Orphan Drug Status durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) erneut bestätigt (5).

Für Orphan Drugs gilt der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz (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.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Da der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Lenvatinib gegenüber einer ZVT gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 1. HS SGB V nicht erforderlich ist, hat kein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Thema ZVT stattgefunden.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen wurden die Webseiten der EMA (www.ema.europa.eu), des G-BA (www.g-ba.de) und des EUR-Lex (www.eur-lex.europa.eu) verwendet.

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. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften. VERORDNUNG (EG) Nr. 141/2000 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. 22.1.2000.
2. Eisai Europe Ltd. Fachinformation Lenvima®. Stand Mai 2015. 2015.
3. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. Lenvatinib for the treatment of follicular thyroid cancer. EMA/COMP/193931/2013. 7 May 2013.
4. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. Lenvatinib for the treatment of papillary thyroid cancer. EMA/COMP/193646/2013. 7 May 2013.
5. European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) - Agenda of the 14 - 16 April 2015 meeting. 9 April 2015.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Klassifikation und Epidemiologie

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

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

Entsprechend ihrer Herkunft können die Schilddrüsenkarzinome wie folgt klassifiziert werden (1-3):

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

Schilddrüsentumore zählen mit einem Anteil von weniger als 2 % pro Jahr an allen Tumorerkrankungen in Deutschland zu den seltenen Tumoren (4). Die Angaben zur Inzidenz

des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland variieren in Abhängigkeit der betrachteten Quelle und dem jeweiligen Bezugsjahr zwischen 5.229 und 5.968 Neuerkrankungen pro Jahr (5-9). Frauen sind dabei mehr als doppelt so häufig betroffen wie Männer (10). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Frauen bei 52 und bei Männern bei 56 Jahren (9); Schilddrüsenkarzinome können jedoch bereits im Kindesalter auftreten (10).

Mit ca. 70 bis 95 % stellt das differenzierte Schilddrüsenkarzinom die häufigste Form aller Schilddrüsenkarzinome dar (11-17).

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

Diagnostik, Krankheitsverlauf und Prognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms

Differenzierte Schilddrüsenkarzinome sind in der Regel klinisch unauffällig und werden häufig zufällig im Rahmen anderer Untersuchungen der Schilddrüse diagnostiziert. Die klinische Symptomatik umfasst schmerzlose Knoten sowie in weit fortgeschrittenen Stadien auch ein Globusgefühl, Schluckbeschwerden, Heiserkeit oder Stridor (pathologisches Atemnebengeräusch durch eine Verengung bzw. teilweise Verlegung der Atemwege) (18, 19).

Neben der Anamnese und der Erhebung klinischer Symptome finden in der Diagnostik weitere Untersuchungen Anwendung. Hierzu zählen neben der Bestimmung von Blutwerten (T3, T4, TSH, Serum-Kalzium, Calcitonin) die Durchführung einer sonographischen Untersuchung der Schilddrüse, die Szintigraphie, ggf. Feinnadelbiopsie, Prüfung der Stimmbandbeweglichkeit, ggf. Magnetresonanztomographie und ein Thorax-Röntgenbild (4, 18-20).

Die differenzierten Schilddrüsenkarzinome haben im Allgemeinen eine gute Prognose. Liegen keine Metastasen vor, wird die 10-Jahres-Überlebensrate beim papillären Schilddrüsenkarzinom in der Literatur mit 80 bis 100 % und beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit 60 bis 97 % angegeben (1, 18). Das papilläre Schilddrüsenkarzinom metastasiert vorwiegend lymphogen in die regionären und zervikalen Lymphknoten, das follikuläre überwiegend hämatogen in Knochen und Lunge (19). Bei Vorliegen von Metastasen beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate 81 % für das papilläre und 45 % für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom (21).

Zu den prognostischen Faktoren zählen neben dem Vorliegen von Fernmetastasen, die Tumorphistologie, ein Alter > 45 Jahre bei Diagnosestellung, das Geschlecht sowie das Vorliegen einer extrathyroidalen Beteiligung (3, 22, 23).

Der wichtigste prädiktive Faktor für die Überlebenswahrscheinlichkeit ist das Ansprechen auf eine Radiojod-Therapie (RJT), deren Ziel es ist, postoperativ verbliebenes Schilddrüsengewebe zu zerstören und somit Mikrometastasen oder ein Rezidiv zu vermeiden (23). Unter einem radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom versteht man ein

Schilddrüsenkarzinom, das die Fähigkeit verloren hat, Jodid aufzunehmen und ist definiert durch entweder mindestens eine Läsion ohne Radiojodaufnahme oder einen Progress innerhalb eines Jahres nach RJT oder bei bestehender Erkrankung nach der Gabe einer kumulativen Dosis von mehr als 22 GBq (600 mCi) Radiojod (24). Die verbleibende Lebenszeit für Patienten mit progressivem, radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom beträgt ca. drei Jahre (25).

Klassifikation und Stadieneinteilung der Schilddrüsenkarzinome

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

Tabelle 3-1: pTNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome (7. Auflage 2010, 3. korrigierter Nachdruck 2011)

pT-Primärtumor	
pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	kein Anhalt für Primärtumor
pT1a	Tumor ≤ 1 cm, begrenzt auf Schilddrüse
pT1b	Tumor > 1 cm, aber ≤ 2 cm, begrenzt auf Schilddrüse
pT2	Tumor > 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
pT3a	Tumor > 4 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf Schilddrüse
pT3b	Tumor mit minimaler extrathyreoidaler Ausbreitung (Ausbreitung in den M. sternothyroideus oder perithyreoidales Weichgewebe)
pT4a	Tumor mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüsenkapsel und Invasion einer oder mehrerer der folgenden Strukturen: subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, N. laryngeus recurrens
pT4b	Tumor infiltriert prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder umschließt die A. carotis
pN-Regionäre Lymphknoten	
pNX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN0	kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
pN1	regionäre Lymphknotenmetastasen
pN1a	Metastasen in Lymphknoten des Level IV (prätracheal und paratracheal, eingeschlossen präalaryngeale und Delphi-Lymphknoten)
pN1b	Metastasen in anderen unilateralen, bilateralen und kontralateralen zervikalen oder oberen mediastinalen Lymphknoten
pM-Fernmetastasen	
pMX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
pM0	Keine Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen

Quelle: Schubert-Fritschle, 2013 (3)

Die TNM-Klassifikation stellt die Grundlage zur Stadieneinteilung der Schilddrüsenkarzinome dar. Die Stadieneinteilung ist in [Tabelle 3-2](#) dargestellt.

Tabelle 3-2: TNM Stadieneinteilung der Schilddrüsenkarzinome (7. Auflage 2010, 3. korrigierter Nachdruck 2011)

Papillär oder follikulär – unter 45 Jahre			
Stadium I	jedes T	jedes N	M0
Stadium II	jedes T	jedes N	M1
Stadium III	-	-	-
Stadium IV	-	-	-
Papillär oder follikulär – über 45 Jahre – und medullär			
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1a	M0
Stadium IVA	T1, T2, T3	N1b	M0
	T4a	N0, N1	M0
Stadium IVB	T4b	jedes N	M0
Stadium IVC	jedes T	jedes N	M1
Undifferenziert (alle Fälle sind Stadium IV)			
Stadium IVA	T4a	jedes N	M0
Stadium IVB	T4b	jedes N	M0
Stadium IVC	jedes T	jedes N	M1

Quelle: Schubert-Fritschle, 2013 (3)

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Therapie des Schilddrüsenkarzinoms

Unabhängig vom histologischen Typ eines Schilddrüsenkarzinoms ist die operative Entfernung der Schilddrüse (Thyreoidektomie) meist mit Entfernung der lokalen Lymphknoten (Lymphadenektomie) der primäre Therapieansatz (20, 26, 27).

Da bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen eine Jodspeicherung und -verstoffwechslung möglich ist, erfolgt postoperativ bei Karzinomen der Low- und High-risk-Gruppe sowie bei Patienten mit papillären Mikrokarzinomen (≤ 1 cm) mit Nachweis von Multifokalität, Lymphknoten- oder Fernmetastasen eine RJT (26, 27). Diese hat zum Ziel, postoperativ

verbliebenes Schilddrüsengewebe zu zerstören und somit Mikrometastasen und eine rezidivierende Erkrankung zu vermeiden (28, 29). Bei Patienten mit uni- oder multifokalen Karzinomen < 1 cm Größe kann, wenn keine weiteren bedeutenden Risikofaktoren vorliegen, auf eine RJT verzichtet werden (4, 26).

Durch Entfernung der Schilddrüse können die Schilddrüsenhormone T3 und T4 nicht mehr produziert werden (Hypothyreose), so dass die Substitution, in der Regel von Levothyroxin (L-Thyroxin) notwendig wird. Beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom ist eine Suppression der TSH-Sekretion in der Hypophyse mittels L-Thyroxin abzuwägen, wobei der durch die Suppression anzustrebende TSH-Wert abhängig vom Rezidivrisiko des Patienten variiert. Die Leitlinie der American Thyroid Association (ATA) empfiehlt eine initiale Suppression des TSH-Wert auf unter 0,1mU/l für Patienten mit hohem Risiko sowie für Patienten mit geringem Risiko auf einen Wert zwischen 0,1 und 0,5 mU/l (26, 27).

Das radiojod-refraktäre Schilddrüsenkarzinom ist definiert durch entweder mindestens eine Läsion ohne Radiojodaufnahme oder einen Progress innerhalb eines Jahres nach RJT oder fortbestehende Erkrankung nach der Gabe einer kumulativen Radiojod-Aktivität von mehr als 22 GBq (600 mCi) Radiojod (30).

Nach Ausschöpfung der Therapieoptionen einer operativen Entfernung des Tumorgewebes (auch eines regionalen Rezidivs) und einer RJT werden in den medizinischen Leitlinien für das progressive, radiojod-refraktäre differenzierte Schilddrüsenkarzinom folgende Therapieoptionen genannt:

- bei einem regionalen Rezidiv: perkutane Strahlentherapie (4, 27)
- bei Metastasen in Abhängigkeit der Lokalisation der Metastase (4, 27):
 - Zentrales Nervensystem (ZNS): neurochirurgische Resektion oder perkutane Strahlentherapie unter Bildgebung
 - Knochen: chirurgische Palliation, Therapie mit Biphosphonaten oder Denosumab; Embolisation der Metastasen, Teilnahme an klinischen Studien mit Kinaseinhibitoren oder systemischer Therapie, Best Supportive Care

Eine perkutane Strahlentherapie wird nur in Fällen, in denen der Tumor nicht vollständig entfernt werden konnte oder bei Knochen- oder Hirnmetastasen empfohlen (20, 26, 27).

Für das radiojod-refraktäre Schilddrüsenkarzinom gibt es derzeit keine effektive systemische Therapie. So führen unter anderem Pacini et al. aus, dass die Chemotherapie aufgrund des fehlenden Nachweises einer Effektivität nicht indiziert ist und die Patienten, die weder eine Operation noch eine RJT erhalten können in experimentelle Studien mit zielgerichteten Therapien, insbesondere von Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) eingeschlossen werden sollten (20, 27, 29).

Im Bereich der zielgerichteten Therapien („targeted therapies“), also solchen Wirkstoffen, die gezielt gegen eine definierte Tumoreigenschaft, z. B. Rezeptoren gerichtet sind und dadurch das Tumorwachstum hemmen, kommen bei der Behandlung des radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinoms TKIs, die ihre Wirkung über die Hemmung zellulärer Signalwege entfalten, zum Einsatz (24, 31).

Von den derzeit für die Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms zugelassenen TKIs ist lediglich Sorafenib für die Behandlung von Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, differenziertem (papillärem/follikulärem/ Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom, welches gegenüber radioaktivem Jod refraktär ist zugelassen. Zwar sind mit Vandetanib und Cabozantinib zwei weitere TKIs für die Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms verfügbar, jedoch ausschließlich im Anwendungsgebiet des medullären Schilddrüsenkarzinoms.

Kriterien zum Abschätzen eines Therapieerfolges

Zum Abschätzen des Ansprechens einer Tumorthherapie werden als international anerkannte Kriterien die RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)-Kriterien Version 1.1 herangezogen (32). Anhand dieser Kriterien wird zwischen einer kompletten Remission, partiellen Remission, stabilen Erkrankung und einer Progression der Erkrankung unterschieden.

Tabelle 3-3: Angaben RECIST-Kriterien Version 1.1 zur Evaluierung des Tumorsprechens unter einer Tumorthherapie

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

Quelle: Eisenhauer, 2009 (32)

Therapeutischer Bedarf

Auch wenn das differenzierte Schilddrüsenkarzinom eine sehr gute Prognose aufweist, sind die Therapieoptionen für Patienten mit einem progressiven, radiojod-refraktären DTC 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 Therapie mit TKI werden in den Leitlinien als Therapien empfohlen. Als zielgerichtete Therapie steht derzeit in Deutschland lediglich der TKI Sorafenib zur Verfügung. Systemische Therapien werden bislang – jenseits von klinischen Studien - von den Leitlinien nicht empfohlen (3, 4, 27).

Die verbleibende Lebenszeit für Patienten mit einem progressiven, radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom wird mit ca. drei Jahren angegeben (25, 29), so dass die Lebenszeitverlängerung und 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 krankheitsbedingte Beschwerden bei einem insgesamt vorhersehbaren und beherrschbaren Sicherheitsprofil 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.

Wie kann der therapeutische Bedarf gedeckt werden

Rezeptor-Tyrosin-Kinasen sind auch in Tumorzellen an der Signalübertragung zellulärer Prozesse beteiligt. Rezeptor-Tyrosin-Kinasen besitzen eine extrazelluläre Liganden-Bindungsstelle, über die Signale in das Zellinnere transformiert werden. Bei maligne transformierten Zellen ist diese Signalübertragung unkontrolliert. Eine Hemmung der Tyrosin-Kinasen durch TKI stellt somit einen gezielten therapeutischen Ansatz in der Tumorthherapie dar. TKI weisen dabei insbesondere eine anti-angiogene (Rezeptor-Tyrosin-Kinasen VEGFR1-3, PDGFR, FGFR1-4) und eine anti-proliferative Wirkung (Rezeptor-Tyrosin-Kinasen RET, c-KIT und PDGFR β und FGFR) auf, die mit einem verminderten Tumorzellwachstum, verminderter Metastasierung und Reduzierung einer tumor-induzierten Angiogenese einhergeht (29, 33, 34). Die anti-proliferative Wirkung von PDGFR β zeigte sich vor allem in der präklinischen Forschung. Im klinischen Kontext überwiegt jedoch die Wirkung von PDGFR α (35).

Lenvatinib inhibiert VEGFR 1-2, FGFR 1-4, PDGFR α und β , RET und c-Kit und hat somit das grundsätzlich umfassendste Inhibitionsportfolio im Vergleich zu bisher in diesem Anwendungsgebiet zugelassenen TKI. Besonders hervorzuheben ist hierbei die Inhibition von FGFR1-4, da der FGFR-Signalweg von Tumorzellen bei Vorliegen einer VEGFR-Blockade

oftmals als alternativer Weg benutzt wird, um die tumorale Angiogenese anzuregen und zu verstärken (36).

Im aktiven Zentrum von Kinasen gibt es eine sogenannte Aktivierungsschleife („activation loop“), die eine offene oder geschlossene Konformation einnehmen kann. Die offene Konformation bezeichnet man als „DFG in“ und die inaktive als „DFG out“. DFG repräsentiert hierbei den N-terminalen Teil der VEGFR2-Aktivierungsschleife, genauer genommen die drei Aminosäuren (Asp-Phe-Gly).

Typ I Inhibitoren bilden einen Komplex mit der aktiven Form von Rezeptor-Tyrosinkinase (VEGFR2), die durch die offene „DFG in“-Konformation der Aktivierungsschleife charakterisiert ist. Inhibitoren, die einen Komplex mit der inaktiven Form der Aktivierungsschleife eingehen („DFG out“) werden als Typ II Inhibitoren klassifiziert. Typ I Inhibitoren zeigen eine schnellere Assoziations- und Dissoziations-Kinetik (Binden und Lösen vom Rezeptor), wohingegen Typ II Inhibitoren eine langsame Bindungskinetik aufweisen, was wiederum zu langen Bindungszeiten führt.

Kristallografische Analysen mit rekombinantem VEGFR2 haben gezeigt, dass Lenvatinib nicht nur an die ATP-Bindungsstelle der VEGFR2-Kinasedomäne bindet, sondern auch an benachbarte, nicht-konservierte allosterische Regionen mit einer „DFG-in“-Konformation. Die meisten Kinaseinhibitoren, bei denen bei Bindung eine „DFG-in“-Konformation vorliegt, binden nur an die ATP-Bindungsstelle. Kinaseinhibitoren, die einen Komplex mit „DFG-out“-Konformation eingehen, sind in der Lage, eine Bindung mit der ATP-Bindungsstelle sowie den allosterischen Bindungsstellen einzugehen.

Lenvatinib gehört zu einer Klasse an Kinase-Inhibitoren mit einem neuen Bindungsmechanismus (Typ V), da im Komplex mit VEGFR2 eine „DFG-in“-Konformation sowie die Bindung an die ATP und benachbarten allosterischen nicht-konservierten Bindungsstellen kristallografisch nachgewiesen werden konnten. Charakteristisch hierfür ist eine schnelle Assoziations- und langsame Dissoziations-Kinetik. (36, 37).

Mit Lenvatinib liegt somit ein Wirkstoff vor, für den der Nachweis einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Lebenszeitverlängerung sowie einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bei erwachsenen Patienten mit progressivem, radiojod-refraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom erbracht ist. Anderen möglichen Therapieoptionen wird mit Lenvatinib nun eine hochwirksame, zielgerichtete Therapie mit einem insgesamt vorhersehbaren und beherrschbaren Sicherheitsprofil vorangestellt.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Zur Identifikation von Literaturstellen zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms sowie zur Bestimmung der Zielpopulation wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Anhand dieser wurden zwei Literaturstellen mit Angaben zur Bestimmung der Zielpopulation identifiziert (38, 39). Dagegen wurden keine relevanten Literaturstellen mit Angaben zur Prävalenz oder Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland identifiziert. Die detaillierte Beschreibung der methodischen Vorgehensweise der orientierenden Literaturrecherche findet sich im Abschnitt 3.2.6. „Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2“. Im Rahmen einer ergänzenden Handrecherche wurden folgende Quellen mit Angaben zur Prävalenz oder Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland identifiziert:

- Datenbank der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID)
- Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts (RKI)
- EUCAN- und GLOBOCAN-Register der „International Agency for Research on Cancer“ (IARC)

In der GEKID Datenbank werden - basierend auf den Daten lokaler epidemiologischer Krebsregister – Angaben zur Inzidenz und Mortalität von 25 ausgewählten Tumorarten gemacht. Auf Grundlage der Daten von 13 Bundesländern, drei Städten und neun Forschungsinstituten wird von der GEKID die Inzidenz und die Mortalität für Deutschland hochgerechnet. Als Limitationen der Datenbank nennt die GEKID selbst im Wesentlichen zwei Punkte:

1. Angaben der einzelnen Bundesländer können sich in Abhängigkeit der Vollständigkeit der erfassten Daten, in der Erfassung durch Todesbescheinigungen und durch verschiedene Krebsfrüherkennungsprogramme unterscheiden und sind daher nur bedingt vergleichbar.
2. Daten zur Inzidenz zurückliegender Jahre können sich nachträglich noch ändern, da bei jeder Aktualisierung der Datenbank auch bisher noch nicht erfasste Meldungen hinzugefügt werden (40).

Das Zentrum für Krebsregisterdaten des RKI sammelt und prüft die auf Landesebene erhobenen Daten zu Krebserkrankungen in Deutschland auf Vollständigkeit und Plausibilität. Anschließend erfolgt ein bundesweiter Abgleich, um Mehrfachübermittlungen zu identifizieren und auszuschließen. Auf Basis dessen bestimmt das RKI die Prävalenz, Inzidenz und Überlebensraten verschiedener Krebserkrankungen und veröffentlicht in Kooperation mit der GEKID alle zwei Jahre den Bericht „Krebs in Deutschland“ (41). Die aktuellsten verfügbaren Daten stammen aus dem Jahr 2012.

Das EUCAN- und das GLOBOCAN-Register der IARC stellen die Belastung durch Krebserkrankungen in verschiedenen Ländern weltweit dar. Die Daten des EUCAN-Registers basieren auf Daten der Krebsregister und der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization (WHO)) und werden für 40 europäische Länder und 25 Krebsarten dargestellt. Die aktuellsten verfügbaren Daten stammen aus dem Jahr 2012 (42). Das GLOBOCAN-Register bezieht Daten von der IARC sowie aus öffentlich zugänglichen Quellen im Internet. Die Belastung durch Krebserkrankungen wird für 184 Länder weltweit dargestellt. Aufgrund der ständigen Verbesserungen der Datenqualität und des Datenumfanges sind die Daten im zeitlichen Verlauf allerdings nur bedingt vergleichbar (43).

Die Angaben zur Prävalenz des EUCAN- und des GLOBOCAN-Registers basieren auf einer Schätzung der Prävalenz verschiedener Krebsarten weltweit anhand von Inzidenzraten und Überlebenswahrscheinlichkeiten. Die Inzidenzraten für das Jahr 2008 wurden der GLOBOCAN Datenbank des IARC entnommen, die Überlebenswahrscheinlichkeiten der EUROCORE-4 Studie (44). In der EUROCORE-4 Studie wurden Überlebensdaten zu unterschiedlichen onkologischen Erkrankungen aus verschiedenen Europäischen Krebsregistern für den Zeitraum 1995-1999 erhoben.

Die Angaben zur Inzidenz des EUCAN- und des GLOBOCAN-Registers basieren auf statistischen Modellen zur Schätzung der Inzidenz und Mortalität verschiedener Tumorarten in Europa. Für Deutschland wurden Daten von neun Krebsregistern für die Jahre 2000 bis 2008 zugrunde gelegt. Die Prognose der Inzidenz für das Jahr 2012 wurde anhand eines statistischen Modells, das auf einem einfachen, zeitabhängigen Vorhersagemodell basiert, erstellt (45).

Nachfolgend werden die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms aus den zuvor beschriebenen Registern dargestellt.

Schätzung der Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms

Die aktuellsten Daten zur Schätzung der Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms berichten das EUCAN- und das GLOBOCAN-Register der IARC (6-8). Für das Jahr 2012 wird die 1-Jahres-Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland auf 4.024 Patienten (2.823 Frauen, 1.201 Männer), die 3-Jahres-Prävalenz auf 11.763 Patienten (8.253 Frauen, 3.510 Männer) und die 5-Jahres-Prävalenz auf 19.344 Patienten (13.575 Frauen, 5.769 Männer) geschätzt (6-8).

Weitere Angaben zur Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms gibt das Zentrum für Krebsregisterdaten des RKI für das Jahr 2010 mit einer 5-Jahres-Prävalenz von 18.500 betroffenen Frauen und 7.200 betroffenen Männer an (9).

Die Angaben zur Schätzung der Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms des EUCAN- und GLOBOCAN-Registers sowie des RKI sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 3-4: Angaben zur Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland

Quelle	Angaben zur Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland	Bezugsjahr
EUCAN- und GLOBOCAN-Register (6-8)	1-Jahres-Prävalenz: 4.024 Patienten (2.823 Frauen, 1.201 Männer)	2012
	3-Jahres-Prävalenz: 11.763 Patienten (8.253 Frauen, 3.510 Männer)	2012
	5-Jahres-Prävalenz: 19.344 Patienten (13.575 Frauen, 5.769 Männer)	2012
Zentrum für Krebsregisterdaten des RKI (9)	5-Jahres-Prävalenz: 25.700 Patienten (18.500 Frauen und 7.200 Männer)	2010
Abkürzungen: RKI: Robert Koch-Institut		

Da die Angaben des EUCAN- und GLOBOCAN-Registers auf einer prognostischen Schätzung der Prävalenz anhand von Inzidenzraten und Überlebenswahrscheinlichkeiten basieren, sind diese mit Unsicherheit behaftet. Im Folgenden werden daher die Angaben des RKI zur Schätzung der Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms herangezogen.

Schätzung der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms

Für das Jahr 2012 wird im EUCAN- und GLOBOCAN-Register der IARC die Anzahl an Neuerkrankungen in Deutschland mit 5.229 Patienten (3.661 Frauen, 1.568 Männer) sowie die altersstandardisierte Inzidenzrate mit 5,3 pro 100.000 Patienten (7,6 pro 100.000 Frauen, 3,1 pro 100.000 Männer) angegeben (6-8).

Das GEKID berichtet für das Jahr 2011 4.203 Neuerkrankungen an Schilddrüsenkarzinom bei Frauen und 1.765 Neuerkrankungen an Schilddrüsenkarzinom bei Männern, sowie eine altersstandardisierte Inzidenzrate von 8,8 pro 100.000 Frauen und 3,7 pro 100.000 Männer in Deutschland (5).

Neben dem EUCAN-Register und der GEKID Datenbank berichtet auch das RKI für das Jahr 2010 Daten zur Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms mit 4.220 Neuerkrankungen bei Frauen und 1.670 Neuerkrankungen bei Männern. Die nach Europastandard altersstandardisierte jährliche Inzidenzrate ergibt 8,7 pro 100.000 Frauen und 3,5 pro 100.000 Männer (9).

Die Angaben zur Schätzung der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms des EUCAN- und GLOBOCAN-Registers, der GEKID sowie des RKI sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 3-5: Angaben zur Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland

Quelle	Angaben zur Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland		Bezugsjahr
	Anzahl an Neuerkrankungen	Altersstandardisierte Inzidenzrate	
EUCAN- und GLOBOCAN-Register (6-8)	5.229 Patienten (3.661 Frauen, 1.568 Männer)	5,3 pro 100.000 Patienten (7,6 pro 100.000 Frauen, 3,1 pro 100.000 Männer)	2012
GEKID (5)	5.968 Patienten (4.203 Frauen, 1.765 Männer)	8,8 pro 100.000 Frauen und 3,7 pro 100.000 Männer	2011
Zentrum für Krebsregisterdaten des RKI (9)	5.890 Patienten (4.220 Frauen, 1.670 Männer)	8,7 pro 100.000 Frauen und 3,5 pro 100.000 Männer	2010

Abkürzungen: GEKID: Datenbank der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; RKI: Robert Koch-Institut.

Da die Angaben des EUCAN- und GLOBOCAN-Registers auf einer prognostischen Schätzung von Krebsregisterdaten für die Jahre 2000 bis 2008 basieren, sind diese mit einer deutlichen Unsicherheit behaftet. Im Folgenden werden daher die Angaben des GEKID zur Schätzung der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms herangezogen, da diese die aktuellsten Registerdaten aus Deutschland darstellen.

Angaben zur Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms nach Altersgruppen finden sich beim Zentrum für Krebsregisterdaten des RKI (10). Diese sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 3-6: Angaben zur Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms nach Altersgruppen in Deutschland im Jahr 2010 nach Altersgruppen

Altersgruppe (Jahre)	Anzahl an Neuerkrankungen im Jahr 2010 (10)		Nach Europastandard altersstandardisierte Inzidenzrate für das Jahr 2010 (10)	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
0 - 4	< 5	< 5	0,0	0,0
5 – 9	< 5	< 5	0,2	0,1
10 – 14	< 5	< 5	0,2	0,1
15 - 19	47	20	2,3	0,9
20 – 24	121	36	5,0	1,4
25 – 29	155	42	6,3	1,7
30 – 34	257	55	10,9	2,3
35 – 39	322	91	12,8	3,5
40 – 44	486	149	14,7	4,3
45 – 49	494	199	14,3	5,5
50 – 54	433	192	14,2	6,2
55 – 59	402	179	14,6	6,6
60 – 64	385	197	16,9	8,9
65 – 69	316	182	13,1	8,2
70 – 74	325	161	12,5	7,2
75 – 79	227	111	12,6	8,1
80 – 84	153	46	10,4	5,3
85 +	91	24	6,5	4,7
Gesamt	4.221	1.687	8,7	3,5

Aus [Tabelle 3-6](#) wird ersichtlich, dass insbesondere Frauen ab 40 Jahren von der Erkrankung betroffen sind. Das mittlere Erkrankungsalter bei einem Schilddrüsenkarzinom in Deutschland liegt bei 52 Jahren für Frauen und 56 Jahren für Männer (9). Frauen sind ca. 2,5-mal häufiger von der Erkrankung betroffen als Männer in der entsprechenden Altersgruppe (siehe [Tabelle 3-6](#)).

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

Änderungen der Prävalenz

Das RKI stellt fest, dass es von 1990 bis 2010 zu einer Verdoppelung der 5- und 10-Jahres-Prävalenz in Deutschland gekommen ist. Dies lässt sich vor allem durch den Anstieg der Inzidenzraten bei gleichzeitigem Rückgang der Sterberaten erklären (46). Das RKI ging auf Basis der Prävalenzdaten für 2004 von einem Anstieg der 5-Jahres-Prävalenz auf 22.100 Patienten (15.900 Frauen und 6.200 Männern) bis zum Jahr 2010 aus (46). In dem aktualisierten Bericht zu Krebs in Deutschland auf Basis der Daten für das Jahr 2010 wird eine 5-Jahres-Prävalenz von 25.700 Patienten (18.500 Frauen und 7.200 Männer) berichtet (9). Der Anstieg der Prävalenz von 2004 bis 2010 war demnach höher als prognostiziert.

Abbildung 1 zeigt die 1-, 3-, 5- und 10-Jahres Prävalenzen des Schilddrüsenkarzinoms nach Geschlecht in Deutschland für die Jahre 1990 bis 2004 mit einer Prognose bis 2010 (9).

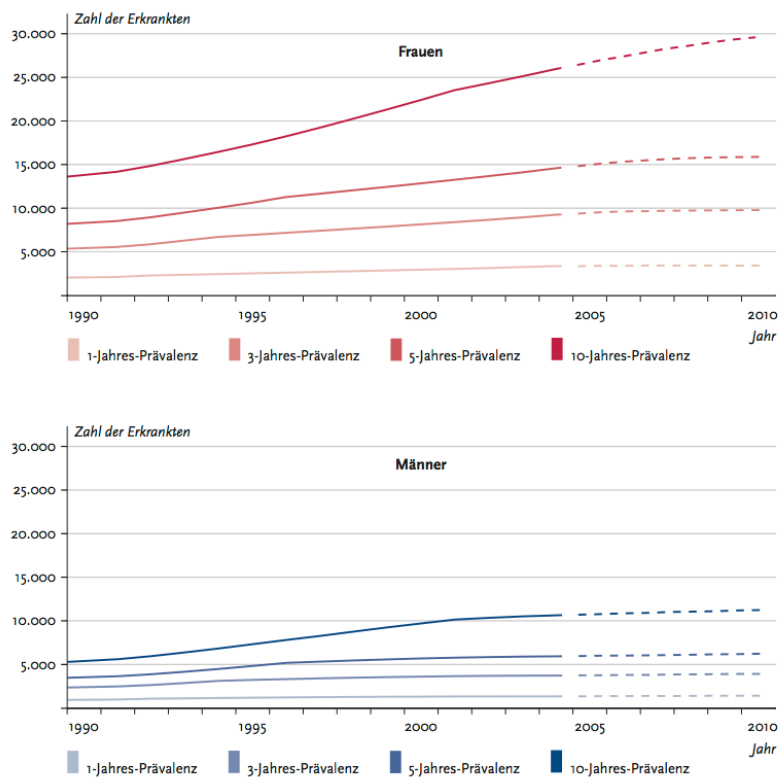


Abbildung 1: 1-, 3-, 5- und 10-Jahres Prävalenzen des Schilddrüsenkarzinoms nach Geschlecht in Deutschland für die Jahre 1990 bis 2004 mit einer Prognose bis 2010

Quelle: RKI, Krebs in Deutschland (9)

Änderungen der Inzidenz

Von 1980 bis 2004 hat sich die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms bei beiden Geschlechtern mehr als verdoppelt, der Anstieg ist bei Frauen ausgeprägter als bei Männern (46, 47). Der Anstieg der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms lässt sich vor allem mit der Verbesserung

der Untersuchungsmethoden und –standards (z.B. Ultraschall) erklären. Dadurch werden zum Teil Schilddrüsenkarzinome auch bei Patienten diagnostiziert, die aufgrund von anderen Beschwerden diagnostische Untersuchungen durchlaufen haben (9, 47). Somit werden insbesondere papilläre Mikrokarzinome vermehrt erkannt, die meist mit einer guten Prognose einhergehen (9, 47, 48). Des Weiteren zeigt sich der Anstieg der Inzidenz insbesondere in den Altersklassen 15 – 19 und 40 – 44 Jahre (9). Bayern weist im deutschlandweiten Vergleich die höchsten Inzidenzraten auf (9).

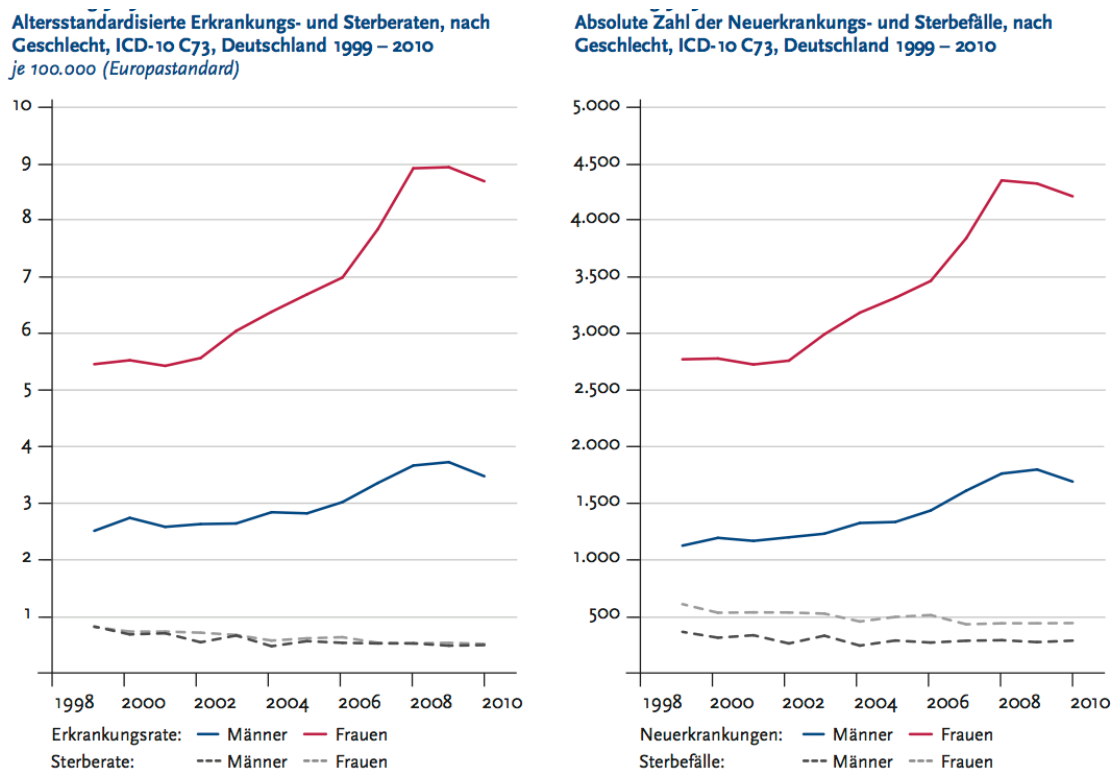


Abbildung 2: Inzidenz- und Sterberaten des Schilddrüsenkarzinoms nach Geschlecht in Deutschland von 1999 – 2010

Quelle: RKI, Krebs in Deutschland (9)

Das RKI prognostiziert die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms für das Jahr 2014 auf Basis der Daten von 2010 mit 5.100 Neuerkrankungen bei Frauen und 2.100 Neuerkrankungen bei Männern (9). Die geschätzte altersstandardisierte Inzidenzrate für das Jahr 2014 beträgt 10,9 pro 100.000 Frauen und 4,2 pro 100.000 Männer (9).

Zusammenfassend zeigt sich ein Anstieg der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms bis zum Jahr 2008. In den Jahren 2008 bis 2010 zeigt sich eine rückläufige Tendenz der Inzidenz (siehe [Abbildung 2](#)). Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass durch die verbesserten Untersuchungsmethoden und –standards eine große Anzahl an Patienten in den letzten Jahren bereits in frühen Erkrankungsstadien diagnostiziert worden ist. Evidenz für eine Entwicklung der Inzidenz ab dem Jahr 2010 liegt nicht vor. Die Entwicklung der Inzidenz für die nächsten

Jahre wird deshalb unter Annahme einer konstanten Inzidenz auf Basis der für das Jahr 2014 vom RKI prognostizierten Inzidenz berechnet (siehe [Tabelle 3-7](#)).

Für die Schätzung der Entwicklung der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland wurden Daten des statistischen Bundesamts verwendet. In der Quelle werden Unter- und Obergrenzen der Bevölkerungsvorausberechnung dargestellt. Da es keine eindeutige Empfehlung dazu gibt, welche Angaben zur Berechnung von Inzidenzen verwendet werden sollten, wurde in der folgenden Tabelle mit einem Minimum unter Verwendung der Untergrenze und einem Maximum unter Verwendung der Obergrenze eine Spanne der Entwicklung der Inzidenz gebildet.

Tabelle 3-7: Entwicklung der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland im Zeitraum zwischen 2015 und 2020

Jahr	Frauen				Männer			
	Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000 ¹		Inzidenz, Anzahl der Neuerkrankungen ²		Anzahl Männer in Deutschland in 1.000 ¹		Inzidenz, Anzahl der Neuerkrankungen ²	
	Min.	Max.	Min.	Max.	Min.	Max.	Min.	Max.
2015	41.111	41.153	4.481	4.486	39.661	39.721	1.666	1.668
2016	41.025	41.093	4.472	4.479	39.592	39.688	1.663	1.667
2017	40.936	41.035	4.462	4.473	39.517	39.655	1.660	1.666
2018	40.845	40.980	4.452	4.467	39.436	39.624	1.656	1.664
2019	40.752	40.926	4.442	4.461	39.351	39.593	1.663	1.663
2020	40.656	40.874	4.432	4.455	39.259	39.563	1.649	1.662

Abkürzungen: Max.: Maximum; Min.: Minimum.

¹Quelle: Statistisches Bundesamt, Variante 1-W1 (Min.) bzw. 1-W2 (Max.) „mittlere“ Bevölkerung (49)

²Eigene Berechnungen:

Minimum:

Inzidenz Frauen = (Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000 (UG Bevölkerungsvorausberechnung Variante 1-W1 AG)*10,9)/100;

Inzidenz Männer = (Anzahl Männer in Deutschland in 1.000 (UG Bevölkerungsvorausberechnung Variante 1-W1 AG)*4,2)/100.

Maximum:

Inzidenz Frauen = (Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000 (OG Bevölkerungsvorausberechnung Variante 1-W2 AG)*10,9)/100; Inzidenz Männer = (Anzahl Männer in Deutschland in 1.000 (OG Bevölkerungsvorausberechnung Variante 1-W2 AG)*4,2)/100

Ein weiterer möglicher Grund für eine Veränderung der Prävalenz und Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms ist die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung (9). Diese betrifft jedoch eher seltene und meist regionale Ereignisse und wird daher bei der Veränderung der Prävalenz und Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms nicht berücksichtigt.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden *Tabelle 3-8* die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Lenvatinib (Lenvima [®])	150 bis 230	129 bis 197

Begründen Sie die Angaben in *Tabelle 3-8* unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Gemäß der gültigen Fachinformation für Lenvima[®] umfasst die Zielpopulation von Lenvatinib erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat (50). Die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation erfolgt in mehreren Schritten. Im ersten Schritt wird der Anteil der Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom an allen Patienten mit Schilddrüsenkarzinom bestimmt. Im zweiten Schritt wird von diesen Patienten der Anteil der Patienten mit progressivem Schilddrüsenkarzinom ermittelt. Im dritten Schritt wird der Anteil der Patienten mit radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom an Patienten mit progressivem Schilddrüsenkarzinom abgeschätzt. Im vierten und letzten Schritt erfolgt abschließend auf Basis der zuvor identifizierten Anteile die Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.

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

Der Ansatz zur Berechnung der Zielpopulation beinhaltet Limitationen, die jedoch aufgrund mangelnder Daten in der Berechnung nicht berücksichtigt werden können. Demnach überschätzt die Annahme, dass alle Patienten mit Progression eine RJT erhalten die Zielpopulation in einem geringen Ausmaß. Ein geringer Anteil der Patienten mit Progression erhält eine totale Thyreoidektomie und bedarf dann ggf. keiner RJT. Diese Unsicherheit wird jedoch durch die Angabe einer Spannweite für die Zielpopulation ausreichend berücksichtigt.

1. Bestimmung des Anteils der Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom

Wie im Abschnitt 3.2.1 „Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation“ erläutert, umfasst das differenzierte Schilddrüsenkarzinom die histologischen Typen des papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinoms. Die Klassifizierung der histologischen Typen ist in der nachfolgenden [Abbildung 3](#) veranschaulicht.

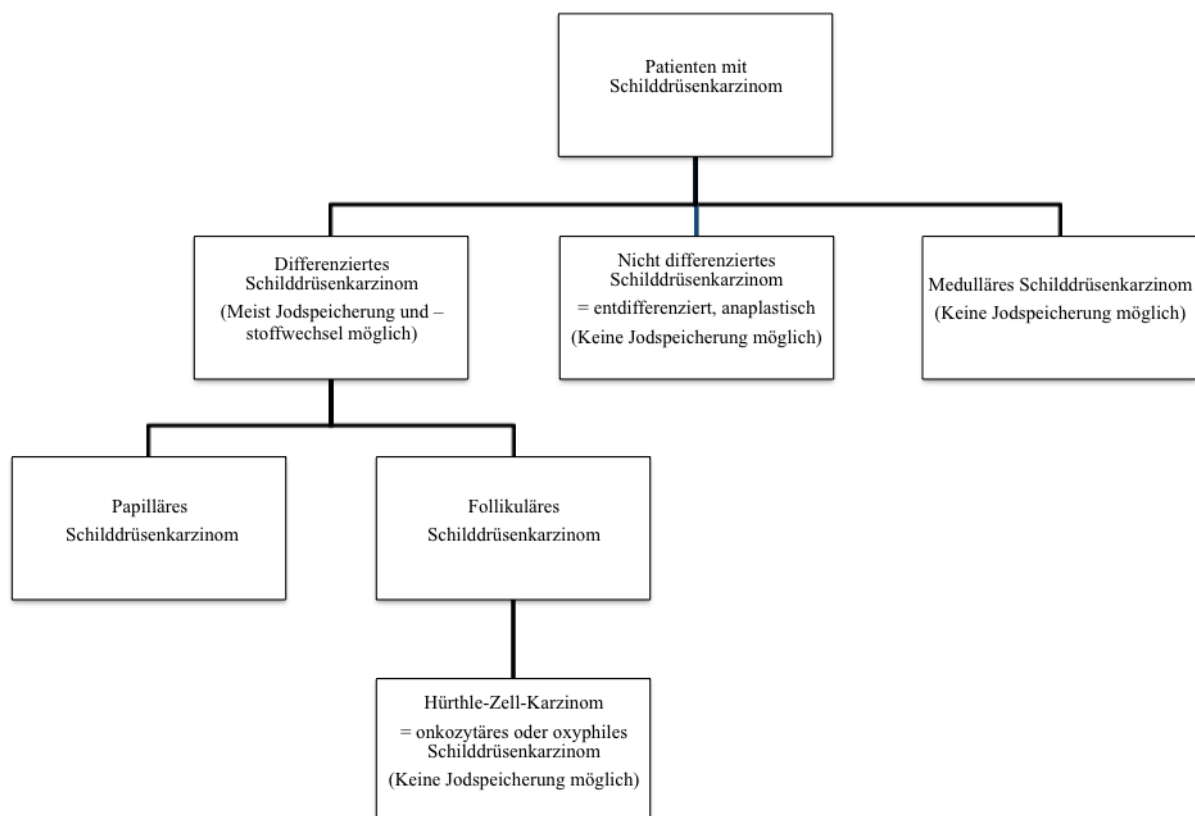


Abbildung 3: Klassifizierung der histologischen Typen des Schilddrüsenkarzinoms

Quelle: Eigene Darstellung nach Mann, 2002 (1)

Angaben zu Anteilen der histologischen Typen des Schilddrüsenkarzinoms wurden in deutschen Registern (11, 12, 16, 17), einer prospektiven Kohortenstudie (13), einer retrospektiven Auswertung einer US-Datenbank (14) und in einer retrospektiven Erhebung aus Deutschland (15) identifiziert. Diese sind in der folgenden Tabelle vergleichend dargestellt.

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

Tabelle 3-9: Angaben zu Anteilen der histologischen Typen des Schilddrüsenkarzinoms

Quelle	Tumorregister München, 2014 (17)	Krebsregister Bremen, 2014 (11)	Krebsregister Schleswig-Holstein, 2014 (16)	Krebsregister Hessen, 2010 (12)	Hundahl et al., 2000 (13)	Hundahl et al., 1998 (14)	Lerch et al., 1997 (15)
Studiendesign	Register	Register	Register	Register	Prospektive Kohortenstudie	Retrospektive Auswertung der US-Datenbank NCDB	Retrospektive Erhebung
Erhebungszeitraum	1988 bis 2012	2009 bis 2011	2009 bis 2011	2001 bis 2010	1996	1991 bis 1995	1972 bis 1994
Land	Deutschland	Deutschland	Deutschland	Deutschland	USA	USA	Deutschland
Patientenpopulation	Patienten mit Schilddrüsenkarzinom	Patienten mit Schilddrüsenkarzinom	Patienten mit Schilddrüsenkarzinom	Patienten mit Schilddrüsenkarzinom	Patienten, die aufgrund von einem Schilddrüsenkarzinom behandelt wurden	Patienten mit Schilddrüsenkarzinom	Patienten, die aufgrund von einem Schilddrüsenkarzinom behandelt wurden
Anzahl der Patienten in der Studie/dem Register (mit Angaben zu histologischen Verteilung)	3.763	280	139	423	5.584	53.856	500
Anteil Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom an Patienten mit Schilddrüsenkarzinom	73,8 %	69,7 % Frauen 73,0 % Männer	76,2 % Frauen 63,2 % Männer	78,3 %	81 %	80,2 %	60,2 %
Anteil Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom an	12,5 %	5,3 % Frauen 5,4 % Männer	11,9 % Frauen 21,1 % Männer	11,3 %	10 % (+ 3,6 % Hürthle-Zell-	11,4 % (+ 3,1 % Hürthle-Zell-	39,8 %

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

Patienten mit Schilddrüsenkarzinom					Karzinom)	Karzinom)	
---	--	--	--	--	-----------	-----------	--

Abkürzungen: et al.: et alii (und andere) NCDB: National Cancer Data Base, USA: United States of America.

In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) werden die Anteile der einzelnen histologischen Typen bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom für das papilläre Schilddrüsenkarzinom (mit Verweis auf Lerch et al. 1997) mit 60 % bis 80 % und für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom 10 % bis 15 % beschrieben (4). Da sich diese Anteile weitestgehend mit den in [Tabelle 3-9](#) identifizierten Angaben decken, werden die Anteile der Leitlinie der DGAV zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation herangezogen. Insgesamt beläuft sich der Anteil des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms demnach auf 70 % bis 95 % aller Schilddrüsenkarzinome.

2. Bestimmung des Anteils der Patienten mit progressivem Schilddrüsenkarzinom

Gemäß den RECIST-Kriterien Version 1.1. ist die **Tumorprogression** definiert als eine mindestens 20 %-ige Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsion (in Referenz zur kleinsten beobachteten Summe). Zusätzlich zu der relativen Zunahme um 20 % muss eine absolute Zunahme um mindestens 5 mm vorliegen. Des Weiteren kann das Auftreten einer oder mehrerer neuer Läsionen als Tumorprogression gezählt werden (32).

Die Progressionsrate des Schilddrüsenkarzinoms wird unter Verwendung der RECIST-Kriterien anhand einer standardisierten Bildgebung erhoben, die alle sechs Monate wiederholt wird. Ebenso kann die Progressionsrate mit Hilfe der Verdoppelungszeit des Serum-Thyreoglobulins (TG) gemessen werden, sollte in diesem Fall jedoch stets durch Bildgebung bestätigt werden (30, 31).

Angaben zum Anteil der Patienten mit progressivem Schilddrüsenkarzinom wurden im Tumorregister München (17) sowie in einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie von Martins-Filho et al. (39) identifiziert.

Tabelle 3-10: Angaben zum Anteil der Patienten mit progressivem Schilddrüsenkarzinom

Quelle	Tumorregister München, 2014 (17)	Martins-Filho, 2010 (39)
Studiendesign	Register	Retrospektive Fall-Kontroll-Studie
Erhebungszeitraum	1988 bis 2012	k. A.
Land	Deutschland	Brasilien
Patientenpopulation	Patienten mit Schilddrüsenkarzinom	Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom die mit RJT behandelt wurden
Anzahl der Patienten in der Studie	3.809	150
Anteil der Patienten mit progressivem Schilddrüsenkarzinom an der gesamten Patientenpopulation der Studie/des Registers	11,6 %	12 %
Abkürzungen: k. A.: Keine Angabe.		

Zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird die Angabe des Tumorregisters München in Höhe von 11,6 % herangezogen, da es sich hierbei um Registerdaten aus Deutschland handelt.

Das Tumorregister München definiert progressive Patienten als „Patienten, bei denen mindestens ein Ereignis im Krankheitsverlauf bekannt ist (einschl. primärer M1-Befunde)“. Zu den Ereignissen zählen Lokalrezidive, regionäre Lymphknotenrezidive und Metastasen (17).

Da keine Daten des Tumorregister Münchens für den Anteil der progressiven Patienten nach histologischen Typen verfügbar sind, wird die Annahme getroffen, dass sich der Anteil der progressiven Patienten an allen Patienten mit Schilddrüsenkarzinom auf die Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom übertragen lässt. Dies erscheint v.a. vor dem Hintergrund, dass die Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom mit 70 % bis 95 % den größten Anteil an Patienten mit Schilddrüsenkarzinom ausmachen, als realistische Annahme.

3. Bestimmung des Anteils der Patienten mit radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom

Das radiojod-refraktäre Schilddrüsenkarzinom ist definiert durch entweder mindestens eine Läsion ohne Radiojodaufnahme oder einen Progress innerhalb eines Jahres nach RJT oder fortbestehende Erkrankung nach der Gabe einer kumulativen Radiojod-Aktivität von mehr als 22 GBq (600 mCi) Radiojod (30). Radiojod-refraktäre Patienten mit einem

Schilddrüsenkarzinom zeigen keine Jod-Avidität in den Läsionen oder eine Jod-Avidität, die nicht von weiterer Jodaufnahme profitiert (31, 51).

Angaben aus Primärerhebungen zum Anteil der Patienten mit radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom wurden in der Literatur entweder für Patienten mit Fernmetastasen (52) oder für Patienten mit Rezidiv und primär metastasierendem bzw. persistierendem Krankheitsverlauf identifiziert (38). Diese sind in der nachfolgenden Tabelle zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-11: Angaben zum Anteil der Patienten mit radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom

Quelle	Durante, 2006 (52)	Klutmann, 2001 (38)
Studiendesign	Prospektive Kohortenstudie	Retrospektive Analyse von Patientendaten
Erhebungszeitraum	1953 bis 1994 (follow up bis 2004)	1961 bis 1998
Land	Frankreich	Deutschland
Patientenpopulation	Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom die wegen Fernmetastasen behandelt wurden	Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom
Anzahl der Patienten in der Studie	444	732
Anteil der Patienten mit radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom an der gesamten Patientenpopulation der Studie/des Registers	29,7 %	31 % der PTC-Patienten mit Rezidiv und primär metastasierendem bzw. persistierendem Krankheitsverlauf 35 % der FTC-Patienten mit Rezidiv und primär metastasierendem bzw. persistierendem Krankheitsverlauf
Abkürzungen: FTC: fällikuläres Schilddrüsenkarzinom; PTC: papilläres Schilddrüsenkarzinom.		

Da sich der Anteil der Patienten mit progressivem Schilddrüsenkarzinom wie zuvor beschrieben auch auf Patienten mit Rezidiv und primär metastasierendem bzw. persistierendem Krankheitsverlauf bezieht, wird der Anteil der Patienten mit radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom von 31 % bis 35 %, wie von Klutmann et al., 2001 berichtet, für die weiteren Berechnungen zugrunde gelegt.

Die folgende [Abbildung 4](#) veranschaulicht die Schritte zur Bestimmung der Anzahl der Patienten mit progressivem, radiojod-refraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom sowie die jeweils identifizierten Anteile.

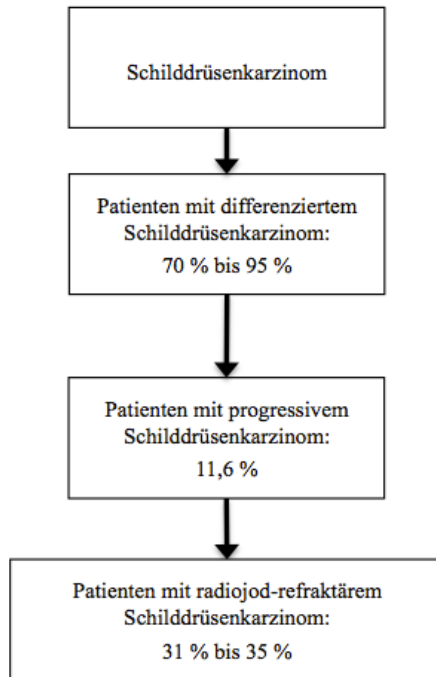


Abbildung 4: Schritte zur Bestimmung der Patienten mit progressivem, radiojod-refraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom

Quelle: Eigene Darstellung

4. Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Auf Basis der zuvor identifizierten Anteile erfolgt abschließend die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Lenvatinib.

Tabelle 3-12: Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Lenvatinib

	Anzahl gesamt
Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms (5)	5.968
Anteil der Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom 70 % bis 95 % (4)	4.178 – 5.670
Anteil der Patienten mit progressivem Schilddrüsenkarzinom 11,6 % (17)	485 – 658
Anteil der Patienten mit radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom 31 % bis 35 % (38)	150 – 230
Anzahl der Patienten mit progressivem, radiojod-refraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom [Min.: $5.968 \cdot 70 \% \cdot 11,6 \% \cdot 31 \%$; Max.: $5.968 \cdot 95 \% \cdot 11,6 \% \cdot 35 \%$]	150 bis 230
Berücksichtigung des GKV-Anteils von 85,8 % (49, 53)	129 – 197
Anzahl der GKV-Patienten mit progressivem, radiojod-refraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom [Min.: $150 \cdot 85,8 \%$; Max.: $230 \cdot 85,8 \%$]	129 bis 197
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Max.: Maximum; Min.: Minimum.	

Die berechnete Anzahl der Patienten mit progressivem, radiojod-refraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom beträgt 150 bis 230 Patienten, respektive 129 bis 197 GKV-Patienten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden *Tabelle 3-13* 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 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Lenvatinib	Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat	erheblich	129 – 197

Begründen Sie die Angaben in [Tabelle 3-13](#) unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt [3.2.3](#) angegeben) heran.

Die Anzahl der GKV-Patienten mit progressivem, radiojod-refraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen bei der Behandlung mit Lenvatinib besteht, beträgt 129 bis 197.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in [Modul 4](#) (siehe

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4.

Zur Identifikation von Literatur zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms sowie der Bestimmung der Zielpopulation wurde eine orientierende Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE (über Pubmed) und Cochrane Library durchgeführt. In [Tabelle 3-14](#) ist die Suchstrategie mit den verwendeten Suchbegriffen dargestellt.

Tabelle 3-14: Suchstrategie der orientierenden Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE (über Pubmed) und Cochrane Library

Operator	Indikation (AND)	Anwendungsgebiet (AND)	Epidemiologie
OR	differentiated thyroid cancer	progressiv*	Prevalence [MeSH Terms]
OR	DTC	progreident	prevalen*
OR	differenziertes Schilddrüsenkarzinom	radioiodine-refractory	Prävalenz
OR	differenziertes Schilddruesenkarzinom	radiojod-refraktär	Praevalenz
OR	papillary thyroid cancer	radiojod-refraktaer	Incidence [MeSH Terms]
OR	PTC	radioiod-refraktär	inciden*
OR	papilläres Schilddrüsenkarzinom	radioiod-refraktaer	Inzidenz
OR	papillaeres Schilddruesenkarzinom		Epidemiology [MeSH Terms]
OR	follicular thyroid cancer		epidemiolog*
OR	FTC		
OR	follikuläres Schilddrüsenkarzinom		
OR	follikulaeres Schilddruesenkarzinom		
OR	Schilddrüsenenerkrankung		
OR	Schilddruesenerkrankung		

Die vorab festgelegten Kriterien für den Ausschluss von Studien sind in [Tabelle 3-15](#) abgebildet.

Tabelle 3-15: Vorab-definierte Ausschlussgründe und deren Erläuterung für die orientierende Literaturrecherche

Kürzel	Ausschlussgrund	Erläuterung
A1	Unpassende Studienpopulation	Patienten, die nicht an (progressivem, radiojod-refraktärem differenziertem) Schilddrüsenkarzinom erkrankt sind
A2	Unpassendes Studiendesign	Keine epidemiologische Primärerhebung
A3	Publikation ohne relevante Information	Keine Informationen zur Prävalenz oder Inzidenz des (progressiven, radiojod-refraktären differenzierten) Schilddrüsenkarzinoms
A4	Doppelpublikation	kein zusätzlicher Informationsgewinn
A5	Unpassende Studiendauer	entfällt bei epidemiologischen Studien
A6	Unpassende Indikation	Indikation kein (progressives, radiojod-refraktäres differenziertes) Schilddrüsenkarzinom
A7	Erhebungsinstrumente nicht validiert	
A8	Unpassende Fragestellung	Studien, deren Fragestellung nicht die Prävalenz oder Inzidenz des (progressiven, radiojod-refraktären differenzierten) Schilddrüsenkarzinoms umfasst
A9	Unpassender Publikationstyp	Keine Vollpublikationen zu epidemiologischen Primärerhebungen

Die Ergebnisse der orientierenden Literaturrecherche wurden in das Literaturverwaltungsprogramm Endnote X7 importiert und gespeichert. Die verbliebenen Literaturstellen wurden anhand ihrer Titel und der Zusammenfassung (Abstract) von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf Übereinstimmung mit den für die Recherchen definierten Einschlusskriterien überprüft (siehe [Tabelle 3-15](#)). Falls die Zusammenfassung den Einschlusskriterien entsprach, wurden die Studien im Volltext bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden im Konsens gelöst.

In der orientierenden Literaturrecherche am 22. Dezember 2014 wurden insgesamt 112 Studien identifiziert, davon 87 in MEDLINE und 25 in der Cochrane Library. Da keine Dubletten identifiziert wurden, verblieben 112 Treffer für die Erstselektion. Nach Sichtung der Titel und Zusammenfassungen wurden 110 Literaturstellen übereinstimmend von beiden Reviewern ausgeschlossen. Zwei Literaturstellen verblieben zur Zweitselektion ([38](#), [39](#)). Nach der Sichtung der Volltexte wurden beide Literaturstellen übereinstimmend von beiden Reviewern eingeschlossen.

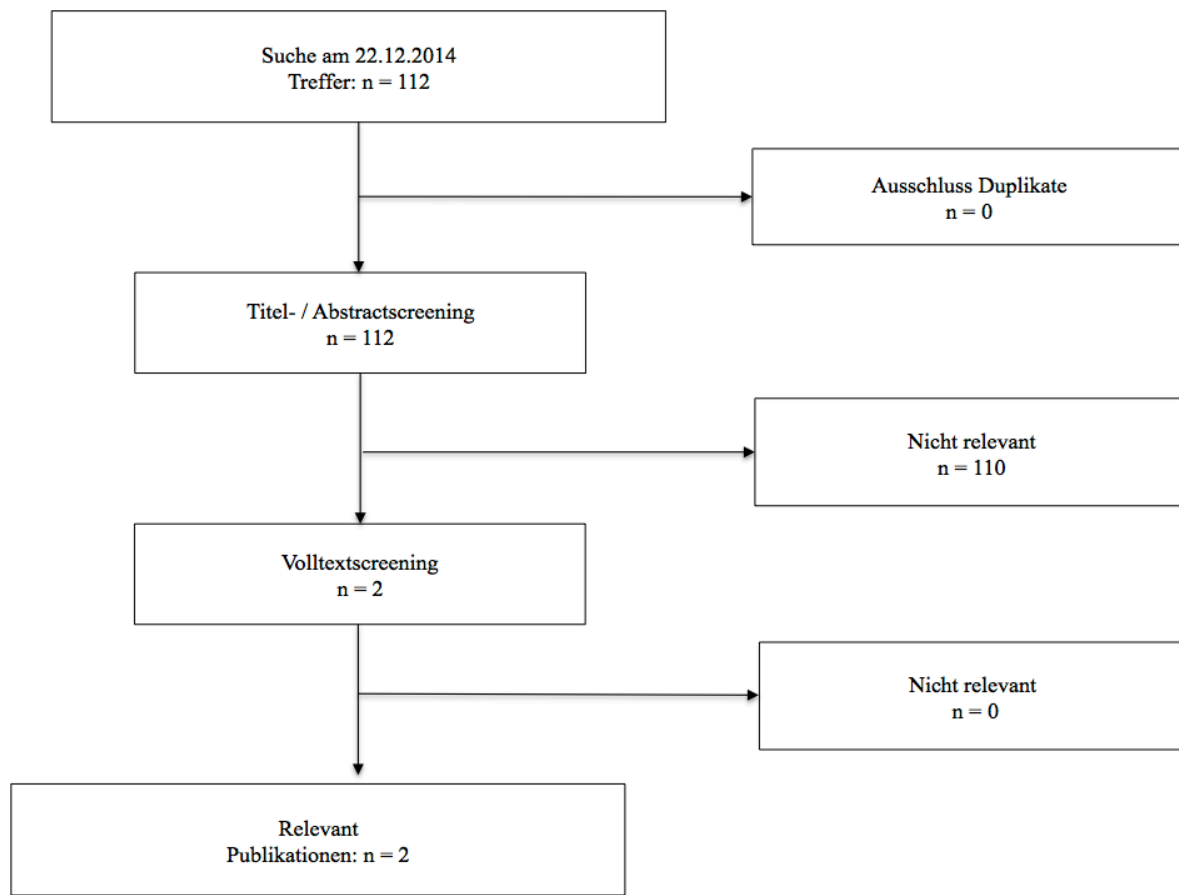


Abbildung 5: Flowchart der orientierenden Literaturrecherche am 22. Dezember 2014 in den Datenbanken MEDLINE (über Pubmed) und Cochrane Library

Zudem wurden in einer Handrecherche online relevante Webseiten, wie die des RKI, des GEKID, der WHO, der Krebsregister der einzelnen Bundesländer, des G-BA und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach Angaben zur Prävalenz und Inzidenz und zur Bestimmung der Zielpopulation des Schilddrüsenkarzinoms geprüft. Dadurch wurden folgende Quellen identifiziert und zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms herangezogen:

- Datenbank der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) (5)
- Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts (RKI) (9, 10, 46)
- EUCAN- und GLOBOCAN-Register (6-8, 43)

Zudem wurde anhand der Handrecherche Fachliteratur identifiziert, die verschiedene Aspekte zur Indikation des Schilddrüsenkarzinoms behandelt. Für den Fall, dass diese Angaben zur Anzahl der Patienten mit differenziertem bzw. progressivem und/oder radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom beinhaltet, wurden die Literaturverweise nachverfolgt um die

Primärerhebungen zu identifizieren. Dadurch wurden folgende Quellen zur Bestimmung der Zielpopulation identifiziert und im vorliegenden Dossier herangezogen:

- Hundahl et al., 2000 (13)
- Hundahl et al., 1998 (14)
- Lerch et al., 1997 (15)
- Tumorregister München (17)
- Hessisches Krebsregister (12)
- Bremer Krebsregister (11)
- Krebsregister Schleswig-Holstein (16)
- Martins-Filho et al., 2010 (39)
- Durante et al., 2006 (52)
- Klutmann et al., 2001 (38)

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. Mann K. Diagnostik und Therapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome. Internist. 2002;43:174-85.
2. Reiners C, Stuschke M, Dralle H, Voigt W, Schmoll H-J. Schilddrüsenkarzinom. In: Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K (Hrsg.). Kompendium Internistische Onkologie - Standards in Diagnostik und Therapie - Teil 1 Epidemiologie, Tumorbilogie, Zytostatika, Prinzipien der Tumorthherapie, Supportive Maßnahmen. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006. p. 3421 - 66.
3. Schubert-Fritschle G, Assmann G, Nathrat W, Engel J. Maligne Tumoren der Schilddrüse. Manual endokrine Tumoren: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Tumorzentrum München und Zuckschwerdt, Germering. 2013:1-72.
4. Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV). Operative Therapie maligner Schilddrüsenenerkrankungen Version vom 09. November 2012. 2012; [zuletzt abgerufen am 03.02.2015]; Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/088-0021_S2k_Maligne_Schilddr%C3%BCsenerkrankungen_Operative_Therapie_2012-11.pdf.
5. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Tabellen zum GEKID-Atlas: Krebserkrankungen (Inzidenz), altersstandardisierte Rate (Europastandard) (je 100.000 Einwohner). 2014; [zuletzt abgerufen am 03.02.2015]; Verfügbar unter: <http://www.gekid.de/>.
6. International Agency for Research on Cancer. Estimated incidence and mortality for women in Germany, 2012. [zuletzt abgerufen am 17.06.2015]; Verfügbar unter: <http://eco.iarc.fr/eucan>.
7. International Agency for Research on Cancer. Estimated incidence and mortality for men in Germany, 2012. [zuletzt abgerufen am 17.06.2015]; Verfügbar unter: <http://eco.iarc.fr/eucan>.
8. International Agency for Research on Cancer. Estimated incidence & mortality from thyroid cancer in both sexes, 2012 Incidence Mortality. [zuletzt abgerufen am 17.06.2015]; Verfügbar unter: <http://eco.iarc.fr/eucan>.
9. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe, 2013. 2013:68-71.
10. Zentrum für Krebsregisterdaten- Robert Koch-Institut. Inzidenzraten ICD-10 C73 (Schilddrüse). [zuletzt abgerufen am 03.02.2015]; Verfügbar unter: <http://www.krebsdaten.de>.

11. Bremer Krebsregister. 10. Jahresbericht des BKR - Inzidenz und Mortalität im Zeitraum 2009-2011. 2014; [zuletzt abgerufen am 03.02.2015]; Verfügbar unter: <http://134.102.3.71/berichte.php>.
12. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen: Inzidenz und Mortalität 2010. 2010; [zuletzt abgerufen am 03.02.2015]; Verfügbar unter: http://www.laekh.de/upload/Krebsbericht_2010.pdf.
13. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. *Cancer*. 2000;89(1):202-17.
14. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985-1995. *Cancer*. 1998;83(12):2638-48.
15. Lerch H, Schober O, Kuwert T, Saur H-B. Survival of differentiated thyroid carcinoma studied in 500 patients. *Journal of clinical oncology*. 1997;15(5):2067-75.
16. Pritzkeleit R, Holzmann M, Eisemann N, Gerdemann U, Richter A, Tobis J, et al. Krebs in Schleswig-Holstein. Band 10 Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2009 bis 2011. 2014; [zuletzt abgerufen am 03.02.2015]; Verfügbar unter: <http://www.krebsregister-sh.de/berichte/berichte.html>.
17. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben C73: Schilddrüsenkarzinom 2014; [zuletzt abgerufen am 03.02.2015]; Verfügbar unter: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C73_G.pdf.
18. Malle P, Kohlfürst S, Matschnig S, Sorschag M, Gomez-Segovia I, Gallowitsch H, et al. Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom: Grundlegende Aspekte der Diagnose, Therapie und Nachsorge aus nuklearmedizinischer Sicht. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;5(1):11-8.
19. Voigt W, Lorenz K, Schmoll H. Schilddrüsenkarzinom. Welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es? *best practice onkologie*. 2009;1(4):20-33.
20. Pacini F, Castagna MG, Brillì L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii110-9. Epub 2012/11/20.
21. Riemann B, Krämer J, Schober O. Langfristige Prognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. *Nuklearmediziner*. 2010;33:249-56.
22. Sastre Marcos J, Llamazares Iglesias O, Vicente Delgado A, Marco Martinez A, Canovas Gaillemín B, Orradre Romero JL, et al. Differentiated thyroid carcinoma: survival and prognostic factors. *Endocrinol Nutr*. 2011;58(4):157-62. Epub 2011/03/23. Carcinoma diferenciado de tiroides: supervivencia y factores relacionados.

23. Sciuto R, Romano L, Rea S, Marandino F, Sperduti I, Maini CL. Natural history and clinical outcome of differentiated thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 1503 patients treated at a single institution. *Ann Oncol.* 2009;20(10):1728-35. Epub 2009/09/24.
24. Ozgursoy OB, Eisele DW, Tufano RP. The prognostic implications from molecular testing of thyroid cancer. *Otolaryngol Clin North Am.* 2014;47(4):595-607. Epub 2014/07/22.
25. Pfister DG, Fagin JA. Refractory thyroid cancer: a paradigm shift in treatment is not far off. *J Clin Oncol.* 2008;26(29):4701-4. Epub 2008/06/11.
26. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19(11):1167-214. Epub 2009/10/29.
27. Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, Dilawari RA, Doherty GM, Duh QY, et al. Thyroid carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8(11):1228-74. Epub 2010/11/18.
28. Worden F. Treatment strategies for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2014;6(6):267-79. Epub 2014/11/05.
29. Pacini F, Yasuhiro I, Luster M, Pitoia F, Robinson B, Wirth L. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: unmet needs and future directions. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2012;7(5):541-54.
30. Schlumberger M, Sherman S. Approach to the patient with advanced differentiated thyroid cancer. *European Journal of Endocrinology.* 2012;166(1):5-11.
31. Xing M, Haugen BR, Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *The Lancet.* 2013;381(9871):1058-69.
32. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz L, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer.* 2009;45(2):228-47.
33. Marotta V, Sciammarella C, Vitale M, Colao A, Faggiano A. The evolving field of kinase inhibitors in thyroid cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;93(1):60-73. Epub 2014/09/23.
34. Yamamoto Y, Matsui J, Matsushima T, Obaishi H, Miyazaki K, Nakamura K, et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. *Vascular cell.* 2014;6(18).
35. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *The New England journal of medicine.* 2015;372(7):621-30. Epub 2015/02/12.
36. Okamoto K, Ikemori-Kawada M, Jestel A, von König K, Funahashi Y, Matsushima T, et al. Distinct Binding Mode of Multikinase Inhibitor Lenvatinib Revealed by Biochemical Characterization. *ACS medicinal chemistry letters.* 2014;6(1):89-94.

37. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP Assessment Report for Lenvima (lenvatinib) on similarity with Nexavar (sorafenib). 18 December 2014.
38. Klutmann S, Jenicke L, Geiss-Tönshoff M, Bohuslavizki K, Mester J, Clausen M. Häufigkeit Iod- und hTg-negativer Befunde beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. Eine retrospektive Analyse der von 1961 bis 1998 in einer Universitätsklinik behandelten Patienten. *Nuklearmedizin*. 2001;40(5):143-7.
39. Martins-Filho R, Ward LS, Amorim BJ, Santos AO, de Lima MC, Ramos CD, et al. Cumulative doses of radioiodine in the treatment of differentiated thyroid carcinoma: knowing when to stop. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2010;54(9):807-12.
40. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). “Der interaktive Krebs-Atlas der GEKID” Methodische Hinweise. 2014; [zuletzt abgerufen am 03.02.2015]; Verfügbar unter: <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/Help/Methoden%20GEKID%20Atlas.htm>.
41. Zentrum für Krebsregisterdaten- Robert Koch-Institut. Aufgaben. 2012; [zuletzt abgerufen am 10.02.2015]; Verfügbar unter: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/ZfKD/Aufgaben/aufgaben_node.html.
42. International Agency for Research on Cancer. History. 2012; [zuletzt abgerufen am 10.02.2015]; Verfügbar unter: <http://eco.iarc.fr/eucan/About.aspx>.
43. International Agency for Research on Cancer. THE GLOBOCAN PROJECT. 2015; [zuletzt abgerufen am 10.02.2015]; Verfügbar unter: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
44. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *International Journal of Cancer*. 2013;132(5):1133-45.
45. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh J, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European journal of cancer*. 2013;49(6):1374-403.
46. Robert Koch Institut. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: RKI; 2010.
47. Schmid K. Pathogenese, Klassifikation und Histologie von Schilddrüsenkarzinomen. *Der Onkologe*. 2010;16(7):644-56.
48. Ito Y, Miyauchi A. Nonoperative management of low-risk differentiated thyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol*. 2015;27(1):15-20. Epub 2014/10/24.
49. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060, Ergebnisse der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. 2009; [zuletzt abgerufen am 03.02.2015]; Verfügbar unter: http://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Tabellen/VorausberechnungDeutschland.xls?__blob=publicationFile.

50. Eisai Europe Ltd. Fachinformation Lenvima®. Stand Mai 2015. 2015.
51. Pacini F, Castagna MG. Approach to and treatment of differentiated thyroid carcinoma. *Medical Clinics of North America*. 2012;96(2):369-83.
52. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli J, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(8):2892-9.
53. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - KF12Bund, Stand: März 2013. [zuletzt abgerufen am 16.02.2015]; Verfügbar unter:
http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_130320.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Therapieabbrüche sind in [Tabelle 3-1](#) bis [Tabelle 3-10](#) nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden [Tabelle 3-16](#) 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 3-16: 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)
Lenvatinib (Lenvima [®])	Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat	Kontinuierlich, einmal täglich oral	365	1 Tag
<p>Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; DTC: differenziertes Schilddrüsenkarzinom; ggf.: gegebenenfalls; RAI: Radiojodtherapie.</p> <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>				

Begründen Sie die Angaben in [Tabelle 3-16](#) unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in [Tabelle 3-16](#) wurden der gültigen Fachinformation von Lenvatinib (Lenvima[®]) mit Stand Mai 2015 entnommen (1). Gemäß dieser beträgt die empfohlene Dosis für Lenvatinib 24 mg einmal täglich. Die Behandlung sollte solange fortgeführt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht (1).

Geben Sie in der nachfolgenden [Tabelle 3-17](#) 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 3-16](#)). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: 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)
Lenvatinib (Lenvima®)	Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat	Kontinuierlich, einmal täglich oral	365
<p>Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; DTC: differenziertes Schilddrüsenkarzinom; ggf.: gegebenenfalls; RAI: Radiojodtherapie.</p> <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>			

Da der Behandlungsmodus für Lenvatinib (Lenvima®) gemäß gültiger Fachinformation wie in [Tabelle 3-3](#) dargestellt eine kontinuierliche Behandlung einmal täglich vorsieht, ergeben sich pro Patient 365 Behandlungstage pro Jahr. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich, solange ein klinischer Nutzen besteht (1).

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

Geben Sie in der nachfolgenden [Tabelle 3-18](#) den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Lenvatinib (Lenvima [®])	Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat	365	24 mg	8,76 g [365*24 mg]
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; DDD: Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis); DTC: differenziertes Schilddrüsenkarzinom; mg: Milligramm; ggf.: gegebenenfalls; RAI: Radiojodtherapie.				

Begründen Sie die Angaben in [Tabelle 3-18](#) 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).

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient basieren auf den Vorgaben der gültigen Fachinformation zu Lenvatinib (Lenvima[®]) (1). Zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dossiers lag noch keine definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose, DDD-Angabe) gemäß der amtlichen Fassung des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Index für Deutschland des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) vor (2).

Laut der Fachinformation von Lenvima[®] beträgt die empfohlene Dosis Lenvatinib 24 mg einmal täglich. Die 24 mg pro Tag werden anhand von zwei Hartkapseln à 10 mg und einer Hartkapsel à 4 mg erreicht (1). Eine Packung Lenvima[®] Hartkapseln der Wirkstärke 10 mg als auch der Wirkstärke 4 mg enthält 30 Hartkapseln.

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

Geben Sie in *Tabelle 3-19* an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Lenvatinib (Lenvima [®])	2.692,58 Euro pro Packung mit 30 Hartkapseln à 4 mg 2.692,58 Euro pro Packung mit 30 Hartkapseln à 10 mg	2.540,31 Euro pro Packung mit 30 Hartkapseln à 4 mg 2.540,31 Euro pro Packung mit 30 Hartkapseln à 10 mg
Abkürzungen: mg: Milligramm.		

Begründen Sie die Angaben in *Tabelle 3-19* unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Berechnung der Kosten von Lenvatinib erfolgt ausgehend von einem Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) in Höhe von 2.150,00 Euro pro Packung mit 30 Hartkapseln der Wirkstärke 4 mg Lenvatinib und 2.150,00 Euro pro Packung mit 30 Hartkapseln der Wirkstärke 10 mg Lenvatinib. Hinzu kommen gemäß § 2 Abs. 1 AMPPreisV ein fixer Großhandelszuschlag in Höhe von 0,70 Euro und ein variabler Großhandelszuschlag von 3,15 % (max. 37,80 Euro) (3). Zudem werden gemäß § 3 Abs. 1 AMPPreisV ein fixer Apothekenzuschlag in Höhe von 8,35 Euro, ein variabler Apothekenzuschlag in Höhe von höchstens 3 % des Apothekeneinkaufspreises (AEP) sowie ein Beitrag zur Förderung der Sicherstellung des Notdienstes in Höhe von 0,16 Euro addiert (3). Nach Berücksichtigung des Großhandelszuschlags, des Apothekenzuschlags, des Beitrags zur Förderung der Sicherstellung des Notdienstes sowie der Mehrwertsteuer (MwSt.) in Höhe von 19 % ergibt sich der Brutto-Apothekenverkaufspreis (AVP). Der Brutto-AVP für Lenvatinib beträgt

dennach 2.692,58 Euro pro Packung mit 30 Hartkapseln der Wirkstärke 4 mg Lenvatinib und 2.692,58 Euro pro Packung mit 30 Hartkapseln der Wirkstärke 10 mg Lenvatinib.

Um die Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro zu berechnen, werden vom Brutto-AVP gemäß § 130a SGB V der fixe Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 Euro und der Herstellerrabatt in Höhe von 7 % vom ApU abgezogen (4, 5). Daraus resultieren Kosten pro Packung für die GKV in Höhe von 2.540,31 Euro pro Packung mit 30 Hartkapseln der Wirkstärke 4 mg Lenvatinib und 2.540,31 Euro pro Packung mit 30 Hartkapseln der Wirkstärke 10 mg Lenvatinib.

Die nachfolgende [Tabelle 3-20](#) zeigt die einzelnen Schritte der beschriebenen Berechnung.

Tabelle 3-20: Berechnung der Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Zu- und Abschläge für Lenvatinib

Arzneimittelpreis, gesetzlich vorgeschriebene Zu- und Abschläge (2015)	Betrag in Euro/ Rechenweg	Betrag in Euro für Packung mit 30 Hartkapseln à 4 mg Lenvatinib	Betrag in Euro für Packung mit 30 Hartkapseln à 10 mg Lenvatinib
ApU		2.150,00	2.150,00
+ Großhandelszuschlag fix (3)	0,70	0,70	0,70
+ Großhandelszuschlag variabel (3)	3,15 % vom ApU (max. 37,80 Euro)	37,80	37,80
= Apothekeneinkaufspreis (AEP)		2.188,50	2.188,50
+ Apothekenzuschlag fix (3)	8,35	8,35	8,35
+ Apothekenzuschlag variabel (3)	3 % vom AEP	65,66	65,66
+ Förderung der Sicherstellung des Notdienstes (3)	0,16	0,16	0,16
= Netto AVP		2.262,67	2.262,67
+ MwSt.	19 % vom Netto-AVP	429,91	429,91
= Brutto AVP	19 % x Netto-AVP	2.692,58	2.692,58
- Apothekenrabatt (4)	1,77	1,77	1,77
- Herstellerrabatt nach § 130a SGB V (5)	7 % vom ApU	150,50	150,50
= Kosten für die GKV nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte		2.540,31	2.540,31

Abkürzungen: AEP: Apothekeneinkaufspreis; ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; MwSt.: Mehrwertsteuer; max: maximal.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden [Tabelle 3-21](#) an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe [Abschnitt 3.2](#)). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Lenvatinib (Lenvima®)	<i>Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat</i>	Blutdruckkontrolle	Zu Beginn der Behandlung, nach 1 Woche, dann alle 2 Wochen für die ersten zwei Monate und anschließend monatlich (1)	Im ersten Jahr der Behandlung 16-mal, in den folgenden Jahren 12-mal
		Leberfunktionstest	Vor Beginn der Behandlung, dann alle 2 Wochen für die ersten zwei Monate und anschließend monatlich (1)	Im ersten Jahr der Behandlung 15-mal, in den folgenden Jahren 12-mal
		Kontrolle auf Proteinurie	Vor Beginn der Behandlung, dann alle 2 Wochen für die ersten zwei Monate und anschließend monatlich ^a	Im ersten Jahr der Behandlung 15-mal, in den folgenden Jahren 12-mal
		Überwachung des Elektrolythaushalts	Vor Beginn der Behandlung, dann alle 2 Wochen für die ersten zwei Monate und anschließend monatlich ^a	Im ersten Jahr der Behandlung 15-mal, in den folgenden Jahren 12-mal
		EKG-Kontrolle	Vor Beginn der Behandlung, dann alle 2 Wochen für die ersten zwei Monate und anschließend monatlich ^a	Im ersten Jahr der Behandlung 15-mal, in den folgenden Jahren 12-mal
		Monitoring des TSH-Spiegel	Vor Beginn der Behandlung, dann alle 2 Wochen für die ersten zwei Monate und anschließend monatlich ^a	Im ersten Jahr der Behandlung 15-mal, in den folgenden Jahren 12-mal
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; EKG: Elektrokardiogramm; etc.: et cetera; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RAI: Radiojodtherapie; TSH: Thyroidea-stimulierendes Hormon. ^a Annahme in Anlehnung an Leberfunktionstest				

Begründen Sie die Angaben in [Tabelle 3-21](#) unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im [Abschnitt 3.3.1](#) angegeben) heran.

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im Rahmen der Therapie mit Lenvatinib (Lenvima[®]) wurden anhand der aktuell gültigen Fachinformation identifiziert (1). Zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zählen demnach die Kontrolle des Blutdrucks, der Leberfunktionstest, die Kontrolle auf Proteinurie, die Überwachung des Elektrolythaushalts sowie EKG-Kontrollen und das Monitoring des TSH-Spiegels. Diese zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden im Folgenden genauer erläutert.

Blutdruckkontrolle

Der Blutdruck des Patienten sollte bei der Therapie mit Lenvatinib zu folgenden Zeitpunkten kontrolliert werden: vor Beginn der Behandlung mit Lenvatinib, eine Woche nach Therapiebeginn sowie anschließend alle zwei Wochen für die ersten zwei Monate. Danach sollte die Blutdruckkontrolle monatlich erfolgen (1). Demnach fallen im ersten Behandlungsjahr 16 und in den Folgejahren jeweils 12 Kontrollen an.

Die Blutdruckkontrolle ist eine ärztliche Leistung, die laut dem einheitlichen Bewertungsmaßstab in der Versichertenpauschale enthalten ist. Die Blutdruckkontrolle ist im Anhang 1 „Verzeichnis der nicht gesondert berechnungsfähigen Leistungen“ unter „definierte Kreislauffunktionsprüfung nach standardisierten Methoden einschl. Dokumentation“ zu finden und stellt demnach eine Teilleistung der Versicherten- und Grundpauschale dar, für die keine zusätzlichen Kosten anfallen (6).

Leberfunktionstest

Die Leberfunktion sollte zu folgenden Zeitpunkten überprüft werden: vor der Behandlung mit Lenvatinib, dann alle zwei Wochen für die ersten zwei Monate und danach monatlich (1). Demnach fallen im ersten Behandlungsjahr 15 und in den Folgejahren jeweils 12 Kontrollen an.

Es wird angenommen, dass neben den Standardwerten zur Bestimmung der Leberfunktion ebenfalls solche leberspezifischen Werte bestimmt werden, die gemäß dem in der gültigen Fachinformation zu Lenvatinib dargestellten Verträglichkeitsprofil Abweichungen von den Normwerten aufweisen können. Demnach sind folgende Leberwerte zu bestimmen: Aspartat-Aminotransferase, Albumin, Alanin-Aminotransferase, alkalische Phosphatase, Gamma-Glutamyltransferase und Bilirubin (1).

Kontrolle auf Proteinurie

In der gültigen Fachinformation für Lenvatinib wird eine regelmäßige Überwachung des Urin-Proteins empfohlen, um eine gegebenenfalls vorhandene Proteinurie zu identifizieren. (1).

Es finden sich keine expliziten Angaben zur Häufigkeit der Durchführung des Tests in der Fachinformation von Lenvatinib (1). Um eine Abschätzung der Häufigkeit der notwendigen Kontrollen pro Behandlungsjahr vorzunehmen, wird angenommen, dass die Kontrolle auf Proteinurie mit der gleichen Häufigkeit wie der Leberfunktionstest stattfindet. Demnach fallen im ersten Behandlungsjahr 15 und in den Folgejahren jeweils 12 Kontrollen an.

Die Kontrolle auf Proteinurie ist eine ärztliche Leistung die in der Versichertenpauschale enthalten ist und stellt demnach eine Teilleistung der Versicherten- und Grundpauschale dar, für die keine zusätzlichen Kosten anfallen.

Überwachung des Elektrolythaushalts

Der Elektrolythaushalt sollte bei allen Patienten überwacht und korrigiert werden, da Anomalien wie Hypokaliämie, Hypokalzämie und Hypomagnesiämie zu einem erhöhten Risiko einer QT-Verlängerung führen können. Daher werden bei der Bestimmung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen folgende Elektrolytuntersuchungen berücksichtigt: Kalium, Kalzium und Magnesium.

In der Fachinformation von Lenvatinib finden sich keine expliziten Angaben zu der Häufigkeit der Überwachung des Elektrolythaushalts (1). Um eine Abschätzung der Häufigkeit der notwendigen Kontrollen pro Behandlungsjahr vorzunehmen wird angenommen, dass die Überwachung des Elektrolythaushalts zeitgleich zum Leberfunktionstest und daher mit der gleichen Häufigkeit von 15 Kontrolluntersuchungen im ersten Behandlungsjahr und 12 Kontrolluntersuchungen in den Folgejahren durchgeführt wird.

EKG-Kontrolle

Durch das oben genannte erhöhte Risiko einer QT Verlängerung sollte eine Überwachung mittels EKG erfolgen. Die EKG-Kontrolle sollte zu folgenden Zeitpunkten überprüft werden: vor der Behandlung mit Lenvatinib, dann alle zwei Wochen für die ersten zwei Monate und danach monatlich (1). Demnach fallen im ersten Behandlungsjahr 15 und in den Folgejahren jeweils 12 Kontrollen an.

Die Kontrolle der QT-Zeit mittels EKG ist eine ärztliche Leistung die in der Versichertenpauschale enthalten ist und stellt demnach eine Teilleistung der Versicherten- und Grundpauschale dar, für die keine zusätzlichen Kosten anfallen.

Monitoring des TSH-Spiegels

Lenvatinib beeinträchtigt die exogene TSH-Suppression. Daher sollte laut Fachinformation der TSH-Spiegel regelmäßig überwacht werden. Zudem sollte die Schilddrüsenhormontherapie entsprechend dem therapeutischen Ziel der Erreichung des patientenindividuell angemessenen TSH-Spiegels angepasst werden (1).

In der Fachinformation von Lenvatinib finden sich keine expliziten Angaben zu der Häufigkeit der Überwachung des TSH-Spiegels (1). Um eine Abschätzung der Häufigkeit der notwendigen Kontrollen pro Behandlungsjahr vorzunehmen wird auch hier angenommen, dass die Überwachung des TSH-Spiegels zeitgleich zum Leberfunktionstest und daher mit der gleichen Häufigkeit durchgeführt wird, d. h. 15 Kontrolluntersuchungen im ersten Behandlungsjahr und 12 Kontrolluntersuchungen in den Folgejahren.

Geben Sie in der nachfolgenden [Tabelle 3-22](#) an, wie hoch die Kosten der in [Tabelle 3-21](#) 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 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Blutdruckkontrolle	0 (durch Versichertenpauschale abgedeckt)
Kontrolle auf Proteinurie	0 (durch Versichertenpauschale abgedeckt)
Leberfunktionstest	
Aspartat-Aminotransferase ¹	0,25 (EBM-Kennziffer: 32069)
Albumin	3,40 (EBM-Kennziffer: 32435)
Alanin-Aminotransferase ²	0,25 (EBM-Kennziffer: 32070)
Alkalische Phosphatase	0,25 (EBM-Kennziffer: 32068)
Gamma-Glutamyltransferase	0,25 (EBM-Kennziffer: 32071)
Bilirubin gesamt	0,25 (EBM-Kennziffer: 32058)
Überwachung des Elektrolythaushalts	
Kalium	0,25 (EBM-Kennziffer: 32081)
Kalzium	0,25 (EBM-Kennziffer: 32082)
Magnesium	1,40 (EBM-Kennziffer: 32248)
EKG-Kontrolle	0 (durch Versichertenpauschale abgedeckt)
Monitoring des TSH-Spiegels	3,00 (EBM-Kennziffer: 32101)
Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon. ¹ auch Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) genannt ² auch Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) genannt	

Begründen Sie die Angaben in [Tabelle 3-22](#) unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in [Tabelle 3-22](#) dargestellten Kosten pro zusätzlich notwendige GKV-Leistung wurden anhand des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) für das 2. Quartal 2015 erhoben ([6](#)).

Wie zuvor beschrieben fallen sowohl für die Blutdruckkontrolle, die Kontrolle auf Proteinurie als auch für die EKG-Kontrolle keine zusätzlichen Kosten an, da diese im Rahmen der Versicherten- und Grundpauschale abgedeckt sind.

Geben Sie in [Tabelle 3-23](#) an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die

Angaben aus [Tabelle 3-21](#) (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), [Tabelle 3-22](#) (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), [Tabelle 3-8](#) (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und [Tabelle 3-13](#) (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Lenvatinib (Lenvima®)	Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat	Blutdruckkontrolle ^a	0	0
		Kontrolle auf Proteinurie ^a	0	0
		EKG-Kontrolle ^a	0	0
		Leberfunktionstest	Im ersten Jahr: 69,75 [15*((0,25*5)+3,40)] Im Folgejahr: 55,80 [12*((0,25*5)+3,40)]	Im ersten Jahr: 8.997,75 – 13.740,75 [Min.: 69,75*129; Max.: 69,75*197] Im Folgejahr: 7.198,20 – 10.992,60 [Min.: 55,80*129; Max.: 55,80*197]
		Überwachung des Elektrolythaushalts	Im ersten Jahr: 28,50 [15*((0,25*2)+1,40)] Im Folgejahr: 22,80 [12*((0,25*2)+1,40)]	Im ersten Jahr: 3.676,50 – 5.614,50 [Min.: 28,50*129; Max.: 28,50*197] Im Folgejahr: 2.941,20 – 4.491,60 [Min.: 22,80*129; Max.: 22,80*197]
		Monitoring des TSH-Spiegels	Im ersten Jahr: 45,00 [15*3,00] Im Folgejahr: 36,00 [12*3,00]	Im ersten Jahr: 5.805,00 – 8.865,00 [Min.: 45,00*129; Max.: 45,00*197] Im Folgejahr: 4.644,00 – 7.092,00 [Min.: 36,00*129; Max.: 36,00*197]
		Summe	Im ersten Jahr: 143,25	Im ersten Jahr: 18.479,25 –

			[69,75+28,50+45,00]	28.220,25 [Min.: 143,25*129; Max.: 143,25*197]
			Im Folgejahr: 114,60 [55,80+22,80+36,00]	Im Folgejahr: 14.783,40 – 22.576,20 [Min.: 114,60*129; Max.: 114,60*197]
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; EKG: Elektrokardiogramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Max.: Maximum; Min.: Minimum; RAI: Radiojodtherapie; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon. ^a Diese Leistungen sind Teilleistungen der Versichertenpauschale..				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in [Tabelle 3-24](#) die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten [3.3.1](#) bis [3.3.4](#) entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach [Abschnitt 3.2.3](#), [Tabelle 3-8](#), sowie [Abschnitt 3.2.5](#), [Tabelle 3-13](#)) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Lenvatinib (Lenvima [®])	Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat	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]
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Max.: Maximum; Min.: Minimum; RAI: Radiojodtherapie.</p>			

Der Rechenweg für die in Tabelle 3-24 dargestellten Jahrestherapiekosten wird im Folgenden genauer erläutert.

Gemäß der gültigen Fachinformation für Lenvatinib (Lenvima[®]) beträgt die empfohlene Dosis Lenvatinib 24 mg einmal täglich. Die 24 mg pro Tag werden anhand von zwei 10 mg Hartkapseln und einer 4 mg Hartkapsel erreicht (1). Eine Packung sowohl der Wirkstärke 10 mg als auch der Wirkstärke 4 mg enthält 30 Hartkapseln. Aufgrund der kontinuierlichen Gabe wird die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr mit 365 berücksichtigt. Demnach errechnet sich ein Jahresverbrauch von 12,17 (1*365/30) Packungen der Wirkstärke 4 mg und 24,33 (2*365/30) Packungen der Wirkstärke 10 mg. Da es sich um eine kontinuierliche Behandlung handelt, erfolgt kein Aufrunden der Packungen pro Jahr.

Wie in Tabelle 3-20 dargestellt, betragen die Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für Lenvatinib 2.540,31 Euro für eine Packung der Wirkstärke 4 mg und 2.540,31 Euro für eine Packung der Wirkstärke 10 mg. Multipliziert mit dem jährlichen Verbrauch an Packungen ergeben sich Kosten pro Jahr in Höhe von 30.915,57 Euro (12,17*2.540,31 Euro) für die 4 mg Hartkapseln und 61.805,74 Euro (24,33*2.540,31 Euro) für die 10 mg Hartkapseln. Die Kosten pro Patient pro Jahr betragen demzufolge 92.721,31 Euro (30.915,57 Euro + 61.805,74 Euro).

Im ersten Jahr der Behandlung mit Lenvatinib fallen voraussichtlich zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 143,25 Euro an. In den folgenden Jahren fallen voraussichtlich zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 114,60 Euro an.

Zusammengefasst betragen die voraussichtlichen Kosten für die GKV pro Patient pro Jahr für die Behandlung mit Lenvatinib 92.864,56 Euro (92.721,31 Euro +143,25 Euro) für das erste Jahr und 92.835,91 Euro (92.721,31 Euro +114,60 Euro) für die folgenden Jahre.

Für die GKV-Zielpopulation ergeben sich somit im ersten Behandlungsjahr Kosten in Höhe von 11.979.528,24 Euro bis 18.294.318,32 Euro sowie in den Folgejahren Kosten in Höhe von 11.975.832,39 Euro bis 18.288.674,27 Euro.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Wie in Abschnitt 3.2.1 dargestellt, umfasst die Zielpopulation von Lenvima[®] (Lenvatinib) erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat (1). In Abschnitt 3.2.3 wurden die epidemiologischen Daten zu Prävalenz und Inzidenz in der Zielpopulation für Lenvatinib dargestellt. Die auf dieser Grundlage unter 3.2.4 ermittelte GKV-Zielpopulation für das Jahr 2015 umfasst 129 bis 197 Patienten, die für eine Behandlung mit Lenvatinib in Frage kommen. Anderen möglichen Therapieoptionen wird mit Lenvatinib nun eine hochwirksame, zielgerichtete Therapie mit insgesamt vorhersehbarem und beherrschbarem Sicherheitsprofil vorangestellt.

Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben sind die Behandlungsmöglichkeiten eines progressiven, radiojod-refraktären differenzierten Schilddrüsenkarzinoms begrenzt. Neben der Resektion von Metastasen, der perkutanen Strahlentherapie sowie Best Supportive Care wird die zielgerichtete Therapie mit TKIs in Leitlinien empfohlen (7-9).

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 Patienten mit progressivem, radiojod-refraktärem differenziertem Schilddrüsenkarzinom erbracht ist. Anderen möglichen Therapieoptionen wird mit Lenvatinib nun eine hochwirksame, zielgerichtete Therapie mit einem insgesamt vorhersehbaren und beherrschbaren Sicherheitsprofil vorangestellt.

Für eine Abschätzung des Anteils an Patienten in der Zielpopulation, die im Versorgungsalltag mit Lenvatinib behandelt werden, liegen derzeit noch keine Daten vor.

Gemäß der aktuell gültigen Fachinformation von Lenvima[®] (Lenvatinib) mit Stand Mai 2015 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 (1). 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 oder gegen die in der Fachinformation zu Lenvatinib unter 6.1 gelisteten Wirkstoffe leiden sowie zum Anteil der Frauen in Stillzeit liegen derzeit keine Daten vor. Aus diesem Grund ist eine datengestützte Berücksichtigung dieser Kontraindikationen in der Berechnung des Versorgungsanteils nicht möglich.

Einfluss auf die Versorgungsanteile können weiterhin die Patienten- und Arztpräferenzen bei einer Therapieentscheidung haben.

Lenvima[®] (Lenvatinib) wird entsprechend den Vorgaben der aktuell gültigen Fachinformation einmal täglich eingenommen, während mit dem einzigen anderen zur Verfügung stehenden TKI für die Behandlung des radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom Sorafenib zweimal täglich einzunehmen ist (1, 10). Eine einmalige Einnahme hat den Vorteil, dass die Compliance des Patienten verbessert wird. Ein systematischer Review zeigt einen inversen Zusammenhang der Häufigkeit der täglichen Einnahme mit der Einhaltung des Behandlungsregimes. Die Einhaltung des Behandlungsregimes ist demnach besser, je weniger Dosierungen pro Tag eingenommen werden müssen (11).

Zusammenfassend ist somit aufgrund der oben dargestellten einzigen, jedoch nicht quantifizierbaren Einschränkung betreffend den Vorgaben der gültigen Fachinformation, wonach der Einsatz bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff selbst bzw. sonstiger Bestandteile der Hartkapsel sowie bei Patientinnen während der Stillzeit nicht indiziert ist, mit keiner Einschränkung des Versorgungsanteils zu rechnen. Somit ist aus heutiger Sicht ein Versorgungsanteil von nahezu 100% über die Zeit zu erwarten.

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

Für die unter Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben sich keine Änderungen. Die unter Abschnitt 3.2.4 ermittelte GKV-Zielpopulation für das Jahr 2015 entspricht maximal 197 Patienten. Eisai geht davon aus, dass aufgrund der unterjährigen Markteinführung von Lenvatinib im Jahr 2015 für dieses Jahr in der Versorgungsrealität der Anteil an Patienten, die Lenvatinib erhalten jedoch niedriger (aber derzeit nicht quantifizierbar) sein wird.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Angaben zur Behandlungsdauer, Tagesdosis und Packungsgröße mit der jeweiligen Wirkstoffmenge für Lenvatinib wurden der aktuell gültigen Fachinformation mit Stand Mai 2015 entnommen.

Die Häufigkeiten medizinischer Leistungen, die bei einer Behandlung mit Lenvatinib als zusätzliche GKV-Leistungen anfallen wurden ebenfalls der Fachinformation mit Stand Mai 2015 entnommen und mit Angaben aus dem EBM-Katalog bewertet. Hierfür wurde der aktuelle EBM-Katalog für das 2. Quartal 2015 verwendet.

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. Eisai Europe Ltd. Fachinformation Lenvima®. Stand Mai 2015. 2015.
2. Fricke U, Günther J, Zawinell A. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015. Berlin; 2015; [zuletzt abgerufen am 15.06.2015]; Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2015/atc-ddd-amtlich-2015.pdf>.
3. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, Juris GmbH. Arzneimittelpreisverordnung vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 2b des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I S. 261) geändert worden ist. 2014; [zuletzt abgerufen am 16.02.2015]; Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/ampreisv/gesamt.pdf>.
4. GKV Spitzenverband. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013 zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem Deutschen Apothekerverband. 2013 [zuletzt abgerufen am 15.06.2015]. Verfügbar unter: http://www.gkv-spitzenverband.de/presse/themen/apothekenhonorierung/thema_apothekenhonorierung_1.jsp.
5. Sozialgesetzbuch (SGB V) Fünftes Buch Gesetzliche Krankenversicherung. § 130a SGB V Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer 2014 [zuletzt abgerufen am 15.06.2015]. Verfügbar unter: <http://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/130a.html>.
6. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) vom 2. Quartal. 2015; [zuletzt abgerufen am 22.04.2015]; Verfügbar unter: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt__Stand_2._Quartal_2015.pdf.
7. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012;23 Suppl 7:vii110-9. Epub 2012/11/20.
8. Pacini F, Yasuhiro I, Luster M, Pitoia F, Robinson B, Wirth L. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: unmet needs and future directions. Expert Rev Endocrinol Metab. 2012;7(5):541-54.
9. Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, Dilawari RA, Doherty GM, Duh QY, et al. Thyroid carcinoma. J Natl Compr Canc Netw. 2010;8(11):1228-74. Epub 2010/11/18.
10. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Nexavar®. Stand November 2014. 2014.
11. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clinical therapeutics. 2001;23(8):1296-310.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Lenvatinib wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation von Lenvima® (Lenvatinib) mit Stand Mai 2015 übernommen (1).

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

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

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Tagesdosis von Lenvatinib beträgt 24 mg 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.

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.

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 3-25](#) 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 3-25: Dosisanpassungen der empfohlenen Tagesdosis

Dosierungsstufe	Tagesdosis	Anzahl der Kapseln
Empfohlene Tagesdosis	24 mg oral, einmal täglich	Zwei 10 mg Kapseln und eine 4 mg Kapsel
Erste Dosisreduktion	20 mg oral, einmal täglich	Zwei 10 mg Kapseln
Zweite Dosisreduktion	14 mg oral, einmal täglich	Eine 10 mg Kapsel und eine 4 mg Kapsel
Dritte Dosisreduktion	10 mg oral, einmal täglich ^a	Eine 10 mg Kapsel
<p>a: Weitere Dosisreduktionen sind im Einzelfall zu erwägen, da nur wenige Daten für Dosen unter 10 mg vorliegen. Abkürzungen: mg: Milligramm. Quelle: (1)</p>		

Weitere Empfehlungen

Es scheint, dass Patienten ≥ 75 Jahre sowie Patienten asiatischer Abstammung, mit Begleiterkrankungen (wie z. B. Hypertonie und Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen) oder einem Körpergewicht unter 60 kg Lenvatinib schlechter vertragen (siehe Abschnitt 4.8 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-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 3-26](#) durchgeführt werden.

Tabelle 3-26: 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 Tabelle 3-25)
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 3-25](#)). 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 3-26](#)). 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 3-25](#)).

Hepatotoxizität

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde am häufigsten über einen Anstieg von Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase und Bilirubin im Blut als Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Leber berichtet. Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von Leberversagen und akute Hepatitis berichtet (< 1 %; siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“). Die Fälle von Leberversagen wurden im Allgemeinen bei Patienten mit fortgeschrittenen Lebermetastasen berichtet. Die Leberfunktionswerte sollten vor Beginn der Behandlung kontrolliert werden, anschließend sollte die Kontrolle in den ersten 2 Monaten alle 2 Wochen und danach monatlich während der Behandlung erfolgen. Bei einer Hepatotoxizität ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt „Dosisanpassung“ und [Tabelle 3-25](#)). 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 3-25](#)).

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 Schilddrüsensuppression (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 ≥ 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, Bepridil oder Mutterkornalkaloide (Ergotamin, Dihydroergotamin)) sind bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt werden, daher mit Vorsicht anzuwenden.

Orale Kontrazeptiva

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

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 Assessment Reports (EPAR) – Product Information übernommen (2)

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

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

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

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

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

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor benannten.

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

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgende Beschreibung wurde aus dem CHMP Assessment Report (CHMP AR) für Lenvima® (Lenvatinib) der EMA (Stand 26.03.2015) entnommen (3).

Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Hypertonie	<p>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (SmPC) besagt, dass bei Patienten mit bestehender Hypertonie der Blutdruck (BD) vor der Behandlung mit Lenvatinib gut eingestellt sein und während der Behandlung regelmäßig überwacht werden sollte. Abschnitt 4.4 sieht vor, dass der BD nach der ersten Behandlungswoche mit Lenvatinib kontrolliert werden sollte, anschließend in den ersten 2 Monaten alle 2 Wochen und dann sollte die Kontrolle monatlich erfolgen. Kommt es bei einem Patienten zu einem systolischen BD von ≥ 140 mmHg oder einem diastolischen BD von ≥ 90 mmHg, ist eine aktive Behandlung indiziert. Empfehlungen zu den im Fall einer Hypertonie oberhalb dieser Werte zu ergreifenden Maßnahmen sind ebenfalls aufgeführt.</p> <p>Hypertonie wird in Abschnitt 4.8 behandelt.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Medikament.</p> <p>Die Anwendung darf ausschließlich durch Ärzte erfolgen, die über Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien verfügen.</p>	Keine geplant.
Proteinurie	<p>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (SmPC) weist darauf hin, dass eine Proteinurie in der Regel früh im Behandlungsverlauf auftritt und der Urin regelmäßig auf Proteine kontrolliert werden sollte. 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.</p> <p>Proteinurie wird in Abschnitt 4.8 behandelt.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Medikament.</p> <p>Die Anwendung darf ausschließlich durch Ärzte erfolgen, die über Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien verfügen.</p>	Keine geplant.

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Nierenversagen und Nierenfunktionsstörung	<p>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (SmPC) weist den Leser darauf hin, dass gastrointestinale Toxizitäten aktiv behandelt werden müssen und verweist den Leser auf den Warnhinweis in Abschnitt 4.4. Abschnitt 4.4. warnt davor, dass der Hauptrisikofaktor für Nierenversagen und Nierenfunktionsstörungen eine Dehydrierung und/oder Hypovolämie aufgrund von gastrointestinaler Toxizität ist. 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.</p> <p>Nierenversagen ist in Abschnitt 4.8 aufgeführt.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Medikament.</p> <p>Die Anwendung darf ausschließlich durch Ärzte erfolgen, die über Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien verfügen.</p>	Keine geplant.
Hypokaliämie	<p>Hypokaliämie ist in Abschnitt 4.8 der Fachinformation (SmPC) als sehr häufige ($\geq 1/10$) Nebenwirkung aufgeführt.</p>	Keine geplant
Herzinsuffizienz	<p>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (SmPC) weist darauf hin, dass Patienten hinsichtlich klinischer Symptome und Anzeichen für eine kardiale Dekompensation überwacht werden sollten, da eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich sein könnte.</p> <p>Herzinsuffizienz ist in Abschnitt 4.8 aufgeführt.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Medikament.</p> <p>Die Anwendung darf ausschließlich durch Ärzte erfolgen, die über Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien verfügen.</p>	Keine geplant.
Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)	<p>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (SmPC) weist darauf hin, dass Hypertonie einen Risikofaktor für PRES darstellt und daher geeignete Maßnahmen zur Blutdruckeinstellung getroffen werden sollten. Bei Patienten mit Anzeichen oder Symptomen eines PRES ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich.</p> <p>PRES ist in Abschnitt 4.8 aufgeführt.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Medikament.</p> <p>Die Anwendung darf ausschließlich durch Ärzte erfolgen, die über Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien verfügen.</p>	Keine geplant.

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Hepatotoxizität	<p>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (SmPC) weist darauf hin, dass Fälle von Leberversagen im Allgemeinen bei Patienten mit fortgeschrittenen Lebermetastasen berichtet wurden. Die Leberfunktionswerte sollten vor Beginn der Behandlung kontrolliert werden, anschließend sollte die Kontrolle in den ersten 2 Monaten alle 2 Wochen und danach monatlich während der Behandlung erfolgen. Bei einer Hepatotoxizität ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich. Hepatotoxizität wird in Abschnitt 4.8 behandelt.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Medikament.</p> <p>Die Anwendung darf ausschließlich durch Ärzte erfolgen, die über Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien verfügen.</p>	Keine geplant.
Blutungen	<p>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (SmPC) weist darauf hin, dass bei einigen Patienten mit Hirnmetastasen über Fälle von tödlichen intrakraniellen Blutungen berichtet wurde. Im Falle von Blutungen ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich. Blutungen werden in Abschnitt 4.8 behandelt.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Medikament.</p> <p>Die Anwendung darf ausschließlich durch Ärzte erfolgen, die über Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien verfügen.</p>	Keine geplant.
Arterielle Thromboembolien (ATE)	<p>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (SmPC) weist darauf hin, dass bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, über Fälle von ATE (Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke und Myokardinfarkt) berichtet wurde. Lenvatinib wurde bei Patienten, bei denen in den vergangenen 6 Monaten ein ATE aufgetreten war, nicht untersucht. Lenvatinib sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.</p> <p>ATE sind in Abschnitt 4.8 aufgeführt.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Medikament.</p> <p>Die Anwendung darf ausschließlich durch Ärzte erfolgen, die über Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien verfügen.</p>	Keine geplant.
Verlängerung der QTc-Zeit	<p>Abschnitt 4.4 weist darauf hin, dass eine Verlängerung der QT-/QTc-Zeit häufiger bei Patienten berichtet wurde, die mit Lenvatinib behandelt wurden. Bei allen Patienten 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.</p> <p>Elektrolytabweichungen sollten bei allen Patienten überwacht und korrigiert werden.</p> <p>Die Verlängerung der QTc-Zeit wird in Abschnitt 4.8 behandelt.</p>	Keine geplant.

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Hypokalzämie	<p>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (SmPC) weist darauf hin, dass Elektrolytstörungen wie Hypokalzämie das Risiko für eine QT-Zeit-Verlängerung erhöhen können und daher Elektrolytabweichungen bei allen Patienten überwacht und korrigiert werden sollten.</p> <p>Abschnitt 4.8 der Fachinformation (SmPC) charakterisiert die in der placebokontrollierten klinischen Prüfung berichteten Nebenwirkungen und verweist zurück auf Abschnitt 4.4.</p>	Keine geplant.
Auftreten einer gastro-intestinalen Perforation oder Fistel	<p>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (SmPC) weist darauf hin, dass gastrointestinale Perforation oder Fisteln in den meisten Fällen bei Patienten mit Risikofaktoren wie einer vorausgegangenen Operation oder einer Strahlentherapie auftraten. Bei einer gastrointestinalen Perforation oder Fistel ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich.</p> <p>Die Analfistel ist in Abschnitt 4.8 aufgeführt.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Medikament.</p> <p>Die Anwendung darf ausschließlich durch Ärzte erfolgen, die über Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien verfügen.</p>	Keine geplant.
Venöse Thromboembolien (VTE)	Die Lungenembolie ist in Abschnitt 4.8 aufgeführt.	Keine geplant.
Anomaler Schwangerschaftsausgang, Ausscheidung in die Muttermilch	<p>Abschnitt 4.6 der Fachinformation (SmPC) weist darauf hin, dass gebärfähige Frauen während der Behandlung mit Lenvatinib sowie mindestens einen Monat lang nach Therapieende nicht schwanger werden und eine wirksame Verhütungsmethode anwenden sollten.</p> <p>Lenvatinib darf bei schwangeren Frauen nicht angewendet werden, es sei denn dies ist eindeutig erforderlich. Dabei sind die Bedürfnisse der Mutter und das Risiko für den Fetus sorgfältig abzuwägen.</p> <p>Es ist nicht bekannt, ob Lenvatinib in die Muttermilch gelangt. Bei Ratten werden Lenvatinib und seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden. Da ein Risiko für Neugeborene oder Säuglinge nicht auszuschließen ist, ist Lenvatinib während der Stillzeit kontraindiziert.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Medikament.</p> <p>Die Anwendung darf ausschließlich durch Ärzte erfolgen, die über Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien verfügen.</p>	Keine geplant

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Fertilität von Männern und Frauen	<p>Auf Grundlage der vorliegenden nichtklinischen Daten werden keine Maßnahmen zur Risikominimierung als notwendig erachtet. Abschnitt 4.6 der Fachinformation (SmPC) weist darauf hin, dass keine Wirkungen auf die menschliche Fertilität bekannt sind. Einzelheiten zu der bei Ratten, Hunden und Affen beobachteten Toxizität auf Hoden und Eierstöcke, die am Ende einer vierwöchigen Erholungszeit reversibel war, sind in Abschnitt 5.3 aufgeführt.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Medikament.</p> <p>Die Anwendung darf ausschließlich durch Ärzte erfolgen, die über Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien verfügen.</p>	Keine geplant
Pankreatitis	<p>Derzeit werden keine Maßnahmen zur Risikominimierung empfohlen, da nicht genügend klinische Daten für eine Einstufung als identifiziertes Risiko vorliegen. Die Notwendigkeit von Maßnahmen zur Risikominimierung wird nach Prüfung der Pharmakovigilanzdaten erneut bewertet.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Medikament.</p> <p>Die Anwendung darf ausschließlich durch Ärzte erfolgen, die über Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien verfügen.</p>	Keine geplant
Anomalien der Knochen und Zähne bei Kindern und Jugendlichen	<p>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (SmPC) weist darauf hin, dass Lenvatinib bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden darf, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit aufgetreten sind, und dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Lenvatinib bei Kindern im Alter von 2 bis <18 Jahren bisher noch nicht erwiesen ist. Abschnitt 5.3 liefert Informationen zu auf pharmakologische Wirkungen zurückzuführende Läsionen (Nagezähne, Femur [epiphysäre Wachstumsfuge]), die in Studien mit juvenilen Ratten beobachtet wurden.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Medikament.</p> <p>Die Anwendung darf ausschließlich durch Ärzte erfolgen, die über Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien verfügen.</p>	Keine geplant
Gestörte Wundheilung	<p>Derzeit werden keine Maßnahmen zur Risikominimierung empfohlen, da nicht genügend klinische Daten für eine Einstufung als identifiziertes Risiko vorliegen. Die Notwendigkeit von Maßnahmen zur Risikominimierung wird nach Prüfung der Pharmakovigilanzdaten erneut bewertet.</p>	Keine geplant
Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)-ähnliche Krankheiten	<p>Derzeit werden keine Maßnahmen zur Risikominimierung empfohlen, da nicht genügend klinische Daten für eine Einstufung als identifiziertes Risiko vorliegen. Die Notwendigkeit von Maßnahmen zur Risikominimierung wird nach Prüfung der Pharmakovigilanzdaten erneut bewertet.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Medikament.</p>	Keine geplant
Potenzial von Lenvatinib zur Induktion / Inhibition des CYP-3A4-vermittelten Arzneistoffwechsels	<p>Derzeit werden keine Maßnahmen zur Risikominimierung empfohlen, da nicht genügend klinische Daten für eine Einstufung als identifiziertes Risiko vorliegen. Die Notwendigkeit von Maßnahmen zur Risikominimierung wird nach Prüfung der Pharmakovigilanzdaten erneut bewertet.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Medikament.</p>	Keine geplant

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Anwendung bei Kindern und Jugendlichen	Abschnitt 4.2 der Fachinformation (SmPC) weist darauf hin, dass Lenvatinib bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden darf, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit aufgetreten sind, und dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Lenvatinib bei Kindern im Alter von 2 bis <18 Jahren bisher noch nicht erwiesen ist. Verschreibungspflichtiges Medikament. Die Anwendung darf ausschließlich durch Ärzte erfolgen, die über Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien verfügen.	Keine geplant
Anwendung bei schweren Leberfunktionsstörungen	Abschnitt 4.2 der Fachinformation (SmPC) weist darauf hin, dass die empfohlene Anfangsdosis 14 mg einmal täglich beträgt und möglicherweise weitere Dosisanpassungen erforderlich sind. Verschreibungspflichtiges Medikament. Die Anwendung darf ausschließlich durch Ärzte erfolgen, die über Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien verfügen.	Keine geplant
Anwendung bei schweren Nierenfunktionsstörungen	Abschnitt 4.2 der Fachinformation (SmPC) weist darauf hin, dass die empfohlene Anfangsdosis 14 mg einmal täglich beträgt und möglicherweise weitere Dosisanpassungen erforderlich sind. Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurden nicht untersucht, daher wird die Anwendung von Lenvatinib bei diesen Patienten nicht empfohlen. Verschreibungspflichtiges Medikament. Die Anwendung darf ausschließlich durch Ärzte erfolgen, die über Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien verfügen.	Keine geplant
Anwendung bei Patienten anderer ethnischer Abstammung als die einer europäischen oder asiatischen	Abschnitt 4.2 der Fachinformation (SmPC) weist darauf hin, dass zur Anwendung bei Patienten anderer ethnischer Abstammung als die einer europäischen oder asiatischen bisher nur begrenzte Daten vorliegen. Verschreibungspflichtiges Medikament. Die Anwendung darf ausschließlich durch Ärzte erfolgen, die über Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien verfügen.	Keine geplant
Anwendung bei Patienten ≥ 75 Jahre	Abschnitt 4.2 der Fachinformation (SmPC) weist darauf hin, dass zur Anwendung bei Patienten ≥ 75 Jahre bisher nur begrenzte Daten vorliegen. Abschnitt 4.8 weist darauf hin, dass bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren die Wahrscheinlichkeit größer war, dass es zu einer höhergradigen (Grad 3 und 4) Hypertonie, Proteinurie, Appetitlosigkeit oder Dehydrierung kommt. Verschreibungspflichtiges Medikament. Die Anwendung darf ausschließlich durch Ärzte erfolgen, die über Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien verfügen.	Keine geplant
Quelle: (3)		

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 abweichenden Anforderungen als die zuvor benannten.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor benannten

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, Stand Mai 2015 (1)
- Lenvima: Product Information, Stand 28.05.2015 (2)
- Lenvima: CHMP assessment report, Stand 26.03.2015 (3)

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Eisai Europe Ltd. Fachinformation Lenvima®. Stand Mai 2015. 2015.
2. European Medicines Agency. Lenvatinib: Product Information, lenvatinib - Procedure No. EMEA/H/C/003727/0000. Annex I-II. 2015.
3. European Medicines Agency. CHMP assessment report - Lenvima - International non-proprietary name: lenvatinib - Procedure No. EMEA/H/C/003727/0000. In: Committee for Medicinal Products for Human Use, editor. 26. March 2015.