

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lenvatinib (Lenvima[®])

Eisai GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.02.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Eigene Tabellen	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	32
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	35

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	32
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	32
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	33
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34

Eigene Tabellen

Tabelle 1-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	15
Tabelle 1-B: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der ZVT für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich	16
Tabelle 1-C: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib vs. Sorafenib auf Endpunktebene..	26
Tabelle 1-D: Unerwünschte Wirkungen, die eine Dosisanpassung von Lenvatinib beim DTC und HCC erfordern.....	36
Tabelle 1-E: Dosisanpassungen der empfohlenen Tagesdosis von Lenvatinib bei DTC-Patienten ^a	38
Tabelle 1-F: Empfohlene Hypertonie-Behandlung	40

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADO	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
ALT	Alaninaminotransferase
AST	Aspartataminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BD	Blutdruck
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
DECISION	Study of Sorafenib in Locally Advanced or Metastatic Patients with Radioactive Iodine-Refractory Thyroid Cancer
DFG	Asparaginsäure, Phenylalanin, Glycin
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DTC	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (Differentiated Thyroid Carcinoma)
EKG	Elektrokardiogramm
FDA	Food and Drug Administration
FGF	Fibroblasten Wachstumsfaktor (Fibroblast Growth Factor)
FGFR	Fibroblasten Wachstumsfaktor Rezeptor (Fibroblast Growth Factor Receptor)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBq	Giga-Becquerel
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma)
HR	Hazard Ratio
ITT	Intention to Treat
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OR	Chancenverhältnis (Odds Ratio)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PDGF	Plättchen-Wachstumsfaktor (Platelet-derived Growth Factor)
PDGFR	Plättchen-Wachstumsfaktor Rezeptor (Platelet-derived Growth Factor Receptor)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PT	Preferred Term
QT	Dauer des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm
RAI	Radiojodtherapie (Radioactive Iodine Therapy)
RD	Risikodifferenz (Risk Difference)
RET	Rearranged During Transfection
RKT	Rezeptor-Tyrosinkinase
RPLS	Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom
RR	Relatives Risiko (Relative Risk)
SELECT	Study of (E7080) Lenvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor(en)
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

Name:	Dr. Katja Hüber
Position:	Market Access Advisor
Adresse:	Lyoner Straße 36 60528 Frankfurt/Main
Telefon:	069-66 585 18
Fax:	069-66 585 25
E-Mail:	Katja_Hueber@eisai.net

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Eisai Europe Limited
Anschrift:	Eisai Europe Limited European Knowledge Centre Mosquito Way Hatfield AL10 9SN Hertfordshire United Kingdom

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Lenvatinib
Handelsname:	Lenvima®
ATC-Code:	L01XE29

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

Lenvatinib ist ein Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK)-Inhibitor, der selektiv die Kinaseaktivitäten der Rezeptoren VEGFR-1 (FLT1), VEGFR-2 (KDR) und VEGFR-3 (FLT4) des vaskulären Endothelwachstumsfaktors (VEGF) sowie andere, mit dem proangiogenen und onkogenen Signalweg in Zusammenhang stehende RTK, einschließlich der Rezeptoren FGFR1, 2, 3 und 4 des Fibroblasten-Wachstumsfaktors (FGF) und den Rezeptor PDGFR α , den Blutplättchen-Wachstumsfaktor (PDGF), sowie die Rezeptoren KIT und RET, hemmt.

Die anti-angiogenen Eigenschaften von Lenvatinib ergeben sich vor allem durch die Hemmung der Rezeptor-Tyrosinkinasen VEGFR und FGFR, aber auch durch die Hemmung der Rezeptor-Tyrosinkinasen PDGFR und KIT (c-KIT). Die anti-proliferative Funktion von Lenvatinib entsteht durch zwei Mechanismen. Zum einen kontrolliert Lenvatinib über die Hemmung der Rezeptor-Tyrosinkinasen RET, c-KIT und PDGFR die aberrante Tumorzell-Proliferation. Zum anderen beeinflusst Lenvatinib durch die Hemmung von FGFR1 bis 4 und PDGFR α / β die Mikroumgebung des Tumors.

Lenvatinib (Lenvima®) ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat. In dieser Indikation ist in Deutschland außerdem Sorafenib (Nexavar®) zugelassen, ein weiterer Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Multiple TKI, wie Lenvatinib und Sorafenib, können verschiedene Signalwege gleichzeitig hemmen, indem sie auf mehrere Rezeptoren wirken. Die multiple Hemmung wichtiger RTK bietet zusätzlich die Option, mögliche Kompensationsstrategien der Tumorzellen ebenfalls zu blockieren. Lenvatinib ist ein multipler TKI mit einem im Vergleich zu Sorafenib anderen Inhibitionsprofil, da Lenvatinib zusätzlich zu den VEGFR-Subtypen auch FGFR 1 bis 4 hemmt. Durch die FGFR-Inhibition kann bei Lenvatinib die häufig beobachtete Entwicklung einer Resistenz gegen VEGF / VEGFR-Inhibitoren umgangen werden.

Lenvatinib gehört zudem zu einer Klasse von TKI mit einem neuen Bindungsmechanismus. Alle vor Lenvatinib zugelassenen VEGFR-2 TKI binden an die ATP-Bindungsstelle von VEGFR-2. Hierbei können die Inhibitoren entweder die aktive Form von VEGFR-2, die sogenannte DFG-in Konformation (benannt nach der Orientierung der konservierten Aminosäure-Triade Asparaginsäure (D), Phenylalanin (F) und Glycin (G) am N-Terminus der Aktivierungsschleife), oder die inaktive Form von VEGFR-2, die sogenannte DFG-out Konformation binden. Typ-II Inhibitoren, wie z.B. Sorafenib, binden die inaktive Form von VEGFR-2, die sogenannte DFG-out Konformation, und zusätzlich die benachbarte nichtkonservierte allosterische Region. Diese Art der Bindung bedingt eine langsame Assoziations- und Dissoziationskinetik, d.h. eine lange Bindungsdauer bei meist hoher Selektivität. Lenvatinib hingegen zeigt als Typ-I-Inhibitor einen neuartigen Bindungsmechanismus, indem es die DFG-in Konformation und zusätzlich die benachbarte nichtkonservierte allosterische Region bindet. Dies resultiert in einer schnellen Assoziationskinetik und einer verlängerten Bindungsdauer und damit in einer mehr als zehnfach besseren Wirksamkeit gegen VEGFR-2 im Vergleich zu Sorafenib. Zudem bedingt die zusätzliche Bindung an die benachbarte Region eine mit Sorafenib vergleichbare Selektivität.

Zusammenfassend hebt sich Lenvatinib von dem im Anwendungsgebiet zugelassenen zielgerichteten Therapeutikum Sorafenib durch die Blockade möglicher Kompensationsstrategien der Tumorzellen, und damit der Resistenzentwicklung gegen die alleinige VEGF / VEGFR-Inhibition, sowie durch seine effektive Hemmung der Rezeptor-Tyrosinkinasen über ein neuartiges Bindungsprinzip entscheidend ab.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
LENVIMA ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben.	20.08.2018

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom, welches gegenüber radioaktivem Jod refraktär ist.	Die zweckmäßige Vergleichstherapie für 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, ist: Sorafenib.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) bestimmt: „Die zweckmäßige Vergleichstherapie für 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, ist: Sorafenib.“

Im vorliegenden Dossier wird der Nachweis des Zusatznutzens gegenüber Sorafenib geführt und die vom G-BA bestimmte ZVT damit vollständig umgesetzt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Fragestellung

Wie ist die quantitative und qualitative Evidenz aus randomisierte(n) kontrollierte(n) Studie(n) (Randomized Controlled Trial(s), RCT) hinsichtlich eines Zusatznutzens von Lenvatinib als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom, das nicht auf eine Radiojodtherapie (Radioactive Iodine Therapy, RAI) angesprochen hat, im Vergleich zu Sorafenib hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie der patientenrelevanten Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit zu bewerten?

Datenquellen

Der Nachweis des Nutzens und des Zusatznutzens von Lenvatinib erfolgt im Rahmen eines adjustierten indirekten Vergleichs von Lenvatinib gegenüber der systemischen Therapie mit Sorafenib.

Die SELECT Studie (Lenvatinib vs. Placebo) entspricht nach der in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib. Ebenso entspricht die DECISION Studie (Sorafenib vs. Placebo) nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib.

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Lenvatinib wurde ein adjustierter indirekter Vergleich der SELECT und der DECISION Studie durchgeführt. Dabei wurde das Verfahren von Bucher et al. verwendet. Als Brückenkomparator wurde Placebo gewählt, da sowohl die SELECT Studie als auch die DECISION Studie Placebo-kontrolliert sind.

Beide eingeschlossenen Studien sind randomisiert kontrolliert und doppelblind, mit parallelen Behandlungsarmen. Sie untersuchen die Effekte einer bestimmten Intervention (Lenvatinib oder Sorafenib) auf die Krankheitsschwere des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, unter anderem anhand des primären Endpunkts Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS). In der SELECT Studie hatten 23,7 % der Patienten bereits eine vaskuläre

endotheliale Wachstumsfaktor- oder eine vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor Rezeptor-(VEGF / VEGFR)-zielgerichtete Therapie erhalten. Im Unterschied dazu waren VEGF / VEGFR-vorbehandelte Patienten von der Teilnahme an der DECISION Studie ausgeschlossen. Um die Vergleichbarkeit der beiden Studien zu gewährleisten, wurden beim adjustierten indirekten Vergleich nur die Patienten der SELECT Studie betrachtet, die zuvor noch keine VEGF / VEGFR-zielgerichtete Therapie erhalten hatten. Diese Teilpopulation der SELECT Studie und die Population der DECISION Studie sind hinsichtlich demografischer und klinischer Charakteristika intern und untereinander weitgehend homogen. Bedingt durch die sehr homogene Verteilung der demografischen und klinischen Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen der beiden Studien wird eine kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedlichen Behandlungen ermöglicht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 1-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschlussgrund		Ausschlussgrund	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.	A1	Erwachsene Patienten ohne progressives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes differenziertes (papilläres / follikuläres / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.
Intervention	E2	Lenvatinib (Lenvima®) gemäß Fachinformation 24 mg (zwei 10 mg Hartkapseln und eine 4 mg Hartkapsel) einmal täglich	A2	Lenvatinib in anderer als der gemäß Fachinformation empfohlenen Tagesdosis von Lenvatinib (Lenvima®)
Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie	A3	Keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit	A4	Andere Endpunkte als in E4 Punkt- und Streumaße nicht vorhanden
Studiendesign	E5	RCT	A5	Tierexperimentelle Studien Keine RCT
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer	A6	Keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	RCT mit vorliegenden Studienergebnissen in Form eines Studienberichts oder Publikation	A8	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation
Studienstatus	E9	Abgeschlossene Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom ; RAI: Radiojodtherapie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-B: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der ZVT für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich

Kriterium	Einschlussgrund		Ausschlussgrund	
Patientenpopulation	E1	Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), welches gegenüber radioaktivem Jod refraktär ist	A1	Patienten ohne progressives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes differenziertes (papilläres/ follikuläres / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), welches gegenüber radioaktivem Jod refraktär ist
Intervention	E2	Sorafenib (Nexavar®) gemäß Fachinformation 400 mg (zwei Tabletten à 200 mg) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 800 mg)	A2	Sorafenib in anderer als der gemäß Fachinformation empfohlenen Tagesdosis von Sorafenib (Nexavar®)
Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie	A3	Keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit	A4	Andere Endpunkte als in E4 Punkt- und Streumaße nicht vorhanden
Studiendesign	E5	RCT	A5	Tierexperimentelle Studien Keine RCT
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer	A6	Keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	RCT mit vorliegenden Studienergebnissen in Form eines Studienberichts oder Publikation	A8	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation
Studienstatus	E9	Abgeschlossene Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; RAI: Radiojodtherapie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie				

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung erfolgte auf Studienebene und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt auf Basis des klinischen Studienberichts für die SELECT Studie (Lenvatinib im Vergleich zu Placebo) bzw. der identifizierten Vollpublikationen und Studienregistereinträgen für die DECISION Studie (Sorafenib im Vergleich zu Placebo). Die Extraktion und Dokumentation wurde unter Verwendung von Anhang 4-F und mittels der folgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte durchgeführt:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene (A)
 - Erzeugung der Randomisierungssequenz
 - Verdeckung der Gruppenzuteilung
 - Verblindung der Patienten sowie der Behandler
 - Ergebnigesteuerte Berichterstattung
 - Sonstige Verzerrungsaspekte
- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene (B)
 - Verblindung der Endpunkterheber
 - Umsetzung des Intention to Treat (ITT)-Prinzips
 - Ergebnigesteuerte Berichterstattung
 - Sonstige Verzerrungsaspekte

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials, das aus der Selektion der Patientenpopulation resultiert, wurde anhand der Randomisierung der Patienten vorgenommen. Dabei mussten die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die daraus resultierende Verteilung der Patienten adäquat durchgeführt und dokumentiert worden sein. Ebenfalls musste die Randomisierungssequenz den Behandlern verborgen geblieben sein. Um eine Verzerrung der Studienergebnisse durch den Patienten oder den Behandler zu vermeiden, sollten beide in adäquater Weise verblindet worden sein. Bei offen durchgeführten Studien ist die mögliche Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial zu diskutieren. Des Weiteren wurde kritisch überprüft, ob die gültigen Kriterien für das Studiendesign eingehalten wurden.

Um eine Verzerrung auf Ebene der Studienendpunkte ausschließen zu können, mussten alle festgelegten Zielgrößen vollständig berichtet werden. Dabei wird die ITT-Population als die Patientenpopulation mit dem geringsten Verzerrungspotenzial betrachtet. Die Einhaltung des ITT-Prinzips wurde im Einklang mit den Vorgaben des vorliegenden Dokuments u. a. dann als adäquat umgesetzt bewertet, wenn der Nichtberücksichtigungsanteil (von z. B. Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten) in der Auswertung < 5 % betrug.

Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte in den Kategorien der Ergebnissicherheit „hoch“ und „niedrig“. Ein

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Eine relevante Verzerrung ist dann anzunehmen, wenn sich die Ergebnisse insgesamt oder die Ergebnisse auf Endpunktebene grundlegend verändern.

Im Methodenpapier 5.0 des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) werden die Kategorien zur Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit beschrieben:

- Hohe Ergebnissicherheit: Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial.
- Mäßige Ergebnissicherheit: Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit hohem Verzerrungspotenzial.
- Geringe Ergebnissicherheit: Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer nicht randomisiert vergleichenden Studie.

Die weitere Beurteilung des Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene umfasste die Bewertung der Aussagesicherheit auf Grundlage der Anzahl vorhandener Studien, deren Ergebnissicherheit und der gemessenen Effekte in den Kategorien Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Lenvatinib werden folgende patientenrelevante Endpunkte ausgewertet:

Mortalität

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Keine verwertbaren Daten verfügbar

Sicherheit und Verträglichkeit

- Unerwünschte(s) Ereignis(se) (UE)*
- Schwerwiegende(s) UE (SUE)
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3

*Der Endpunkt UE, welcher UE jeglichen Schweregrades enthält, wird im Rahmen des Dossiers dargestellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, da dieser Endpunkt auch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Surrogate wie zum Beispiel Laborwertänderungen enthält, die per se nicht als patientenrelevant eingestuft werden können.

Das **OS** wird in RCT als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache definiert. Das OS gilt in der Onkologie als gesicherter patientenrelevanter Endpunkt. Im Rapid Report des IQWiG zur Bewertung von Surrogatendpunkten in der Onkologie wird das OS als herausragendes Therapieziel beschrieben.

Für den Endpunkt OS wurde aufgrund des Cross-over von Patienten aus dem Placeboarm in den Verumarm mit Lenvatinib als Hauptanalyse das Ergebnis der Cox-Regression auf Basis eines Rank Preserving Structural Failure Time Model (RPSFTM) für den Datenschnitt zum 15. Juni 2014 dargestellt, in dem für die Verzerrung durch das Cross-over adjustiert wurde. Als Sensitivitätsanalyse wurden ebenfalls sowohl die nicht-adjustierten Analysen für die beiden im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der European Medicines Agency (EMA) verfügbaren Datenschnitte, also 15. November 2013 und 15. Juni 2014, als auch die adjustierte Analyse mittels RPSFTM zusätzlich für den Datenschnitt 15. November 2013 dargestellt. Die Methodik des RPSFTM ist in Kapitel 4.3.1.2.1 beschrieben.

Wie auch in der SELECT Studie führt das Cross-over Design der DECISION Studie zu einer Verzerrung der OS-Daten. Deswegen wurden die Daten für das OS bzgl. des möglichen Cross-over von Placebo zu Sorafenib nach einem Progress mittels RPSFTM adjustiert. Für alle Analysen wurden die Konfidenzintervalle, um eine mögliche Varianz durch das Cross-over abzubilden, mit dem Cox Modell und Bootstrapping-Verfahren berechnet.

PFS ist definiert als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt einer dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, abhängig davon, welches dieser beiden Ereignisse zuerst eintritt. Somit dokumentiert PFS den direkten Effekt einer Behandlung auf die Tumorprogression unter Verwendung objektiver und quantitativer Methodik und ist als wertvoller Endpunkt für klinische Studien mit krankheitsmodifizierend wirkenden Substanzen anerkannt.

Dabei wird ein länger anhaltendes PFS zumeist als relevanter Endpunkt von Patientennutzen erachtet, wenn das Ausmaß des Behandlungseffektes ausreichend groß ist, um Verträglichkeitsendpunkte zu überwiegen. Der Endpunkt PFS wird dem folgend im vorliegenden Nutzendossier als patientenrelevanter Endpunkt eingeschlossen, da sich mit Eintritt eines Progresses die Gesamtüberlebenszeit des Patienten verringert und die Lebensqualität eingeschränkt ist.

PFS wurde in der SELECT Studie und DECISION Studie definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Dokumentation von Krankheitsprogression oder Tod (je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt). Die Tumorprogression in der SELECT Studie wurde mittels einer verblindeten, unabhängigen radiologischen Bewertung anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Kriterien Version 1.1 durch ein Zentrallabor beurteilt. In der DECISION Studie wurden zur Bewertung der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Krankheitsprogression die RECIST Kriterien Version 1.0 verwendet. Bei den RECIST Kriterien handelt es sich um eine etablierte Methodik, um über die Größenänderung der Zielläsionen die Tumorantwort auf die Therapie zu bewerten. Dabei wird die Größe der Zielläsionen mit einer einfachen linearen Summation gemessen. Die RECIST Kriterien stellen einen anerkannten Standard zur Bestimmung des Tumoransprechens dar. Sowohl die Verringerung der Tumorlast als auch die Zeit bis zum Progress sind wichtige Merkmale in der klinischen Evaluation von Onkologika.

Kommt es zu einer Tumorprogression, zu Metastasen oder zu einem Rezidiv, ist dies für den betroffenen Patienten schwerwiegend. Es kommt dabei zur Verschlechterung bzw. zum Auftreten neuer krankheitsspezifischer Symptome sowie zu einer starken psychischen Belastung, z. B. der sog. Progredienzangst. Hierbei handelt es sich um eine reaktive und bewusst wahrgenommene Furcht, die im Rahmen einer schweren, potenziell lebensbedrohlichen, oder zur Behinderung führenden Erkrankung und ihrer Behandlung entsteht. Diese Progredienzangst und deren mögliche Behandlung spielt eine immer bedeutendere Rolle im Rahmen einer palliativen Versorgung von Patientinnen und Patienten. Eine Verlängerung des PFS führt zu einem verzögerten Eintreten der Progredienzangst und der krankheitsspezifischen Symptome, was wiederum eine Steigerung der Lebensqualität durch einen positiven Einfluss auf das physische und psychische Wohlbefinden der Patienten mit sich bringt. Das Hinauszögern einer Progression der Erkrankung wird daher von den Patienten als direkter Vorteil wahrgenommen und stellt für den Patienten einen selbst erlebbaren Therapieerfolg dar.

Nicht zuletzt deswegen wurde das PFS in den letzten Jahren von der EMA und der Food and Drug Administration (FDA) als Endpunkt bei sehr unterschiedlichen onkologischen Arzneimitteln und Therapieindikationen im Rahmen klinischer Studien als patientenrelevanter Endpunkt für die Zulassung neuer Arzneimittel akzeptiert und bestätigt. Auch das Bundesinstitut für Arzneimittel (BfArM) erachtet das PFS als klinisch relevanten Endpunkt. Wie oben erwähnt, wird ein länger anhaltendes PFS als relevanter Endpunkt von Patientennutzen anerkannt, wenn das Ausmaß des Behandlungseffektes ausreichend groß ist, um etwaige Verträglichkeitsprobleme zu überwiegen. Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA forderte demnach bereits im Jahr 2012 in einer Stellungnahme zur Überarbeitung der „Anticancer Guideline“, dass die alleinstehende klinische Relevanz von PFS anerkannt wird. Die CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology, in der ausgewählte europäische Experten Änderungen der Anticancer Guideline berieten, stellte fest, dass das PFS als klinisch relevanter Endpunkt zu betrachten ist, selbst wenn Verbesserungen im PFS nicht mit einer dokumentierten Verlängerung des OS einhergehen, solange es keine Hinweise auf negative Auswirkungen auf das Gesamtüberleben gibt. Dies wurde hauptsächlich begründet mit der Wichtigkeit, die das Hinauszögern des erstmaligen Auftretens oder die Verschlechterung von Symptomen in Verbindung mit einer Progression sowie einer nächsten Therapielinie für den Patienten besitzt. Somit ist PFS explizit als alleinstehender, patientenrelevanter Endpunkt, aber auch im Rahmen des Themenkomplexes Mortalität / Morbidität zu betrachten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auch diverse Fachgesellschaften teilen die Meinung, dass PFS als patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten ist. Die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) definiert ein länger anhaltendes mehrmonatiges PFS und den damit einhergehenden Abstand zu einer lebensbedrohlichen Situation als patientenrelevanten Endpunkt. Eine Zeit ohne Progression und damit eine Zeit ohne Todesängste sieht die ADO eindeutig als relevantes Ziel für den Patienten. Nach Einschätzung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) ist das PFS ein sinnvoller und gebräuchlicher Endpunkt bei allen Therapieinterventionen mit palliativer Zielsetzung. Gegenüber dem Endpunkt Überlebenszeit hat der Endpunkt PFS den Vorteil einer geringeren Beeinflussung durch spätere Störfaktoren wie Cross-over und / oder Folgetherapien. Dies steht ebenfalls im Einklang mit der generellen Position der DGHO, die in Band 2 ihrer Gesundheitspolitischen Schriftenreihe ausführt: „Länger anhaltendes PFS wird meistens als relevanter Endpunkt von Patientennutzen erachtet, wenn das Ausmaß des Behandlungseffektes ausreichend groß ist, um Verträglichkeitsprobleme zu überwiegen“. Als Qualitätsmerkmal wird dabei ein Hazard Ratio (HR) von $< 0,5$ bzw. $> 2,0$ beschrieben.

Für die Zulassung von Lenvatinib wurde der Endpunkt PFS zum Nachweis der klinisch relevanten Wirksamkeit ohne Einschränkung akzeptiert. Das PFS wird im vorliegenden Nutzendossier demzufolge als patientenrelevanter Endpunkt zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lenvatinib auf Basis der SELECT und DECISION Studie herangezogen.

Für den Endpunkt **gesundheitsbezogene Lebensqualität** liegen keine verwertbaren Daten aus den relevanten Einzelstudien vor.

UE werden grundsätzlich als patientenrelevant betrachtet, da sie, wie im IQWiG Methodenpapier berichtet „ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ sind.

Im vorliegenden Nutzendossier wird der Zusatznutzen bezüglich der Verträglichkeit anhand der Endpunkte UE, der UE mit CTCAE Grad ≥ 3 , der SUE und der UE, die zum Therapieabbruch führten, ausführlich dargestellt.

Ergänzend werden im Abschnitt 4.3.1.3.1.4 die folgenden Verträglichkeitsendpunkte bei der Beschreibung der SELECT Studie dargestellt:

- einzelne UE nach dem Medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) Preferred Term (PT) mit einer Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einer Behandlungsgruppe.

Die zulassungsrelevante SELECT Studie enthält keine Aussagen gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT Sorafenib, daher werden alle Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Weiterführende, ergänzende Daten zur Verträglichkeit von Lenvatinib anhand der SELECT Studie befinden sich in Anlage I.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In Abschnitt 4.3.2.1.3.1.4 werden im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs die folgenden Verträglichkeitsendpunkte ergänzend dargestellt:

- einzelne UE nach MedDRA PT, die in der DECISION Studie mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ im Sorafenibarm berichtet wurden,
- einzelne UE CTCAE Grad 3 und 4 nach MedDRA PT, die in der DECISION Studie mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ im Sorafenibarm berichtet wurden,
- einzelne SUE nach MedDRA PT, die in der DECISION Studie mit einer Inzidenz von $\geq 2\%$ im Sorafenibarm berichtet wurden.

Diese Darstellungen von Einzel-UE dienen der näheren Beschreibung der Sicherheit und Verträglichkeit von Lenvatinib und Sorafenib und werden aus den folgenden Gründen nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen:

Zum einen sind alle Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet, da die zulassungsrelevante SELECT Studie keine Aussagen gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT Sorafenib enthält. Zum anderen beinhalten die einzelnen UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe Ereignisse von unterschiedlicher Schwere und patientenindividueller Belastung, wodurch die Aussagekraft der Endpunkte erheblich limitiert wird. Auf die Endpunkte UE mit CTCAE Grad ≥ 3 , SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, treffen die oben beschriebenen Limitationen nicht oder in deutlich geringerem Maße zu. Da einzelne UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe, die für den Patienten in nicht tolerierbarer Weise belastend sind und / oder zu einer andauernden Beeinträchtigung führen, bereits in den Endpunkten UE mit CTCAE Grad ≥ 3 , SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, erfasst werden, wird das Verträglichkeitsprofil durch die drei benannten Endpunkte hinreichend abgebildet. Eine doppelte, zudem hinsichtlich der Schwere des einzelnen UE unspezifischere Erfassung über die einzelnen UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe als eigenständige bewertungsrelevante Kategorie ist daher nicht zielführend. Dementsprechend werden die Effektmaße Relatives Risiko (Relative Risk, RR), Chancenverhältnis (Odds Ratio, OR) und Risikodifferenz (Risk Difference, RD) dieser Endpunkte rein deskriptiv dargestellt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen

Zusatznutzen

Im Folgenden wird der medizinische Zusatznutzen von Lenvatinib, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, bewertet. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens beruht auf den gemäß der AM-NutzenV festgelegten Kategorien. Dabei wird für jeden Endpunkt das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Kriterien der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrads des entsprechenden Ereignisses hergeleitet. Abschließend erfolgt die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib bei der Betrachtung der Zusammenfassung.

Der Zusatznutzen von Lenvatinib wird auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs von Lenvatinib gegenüber der ZVT Sorafenib bewertet. Brückenkomparator ist Placebo. Die

Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf der Betrachtung des Zusatznutzens von Lenvatinib gegenüber Sorafenib hinsichtlich der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte OS, PFS sowie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit.

Zunächst wird dabei der Zusatznutzen in der Kategorie Mortalität anhand der Hazard Ratios von Lenvatinib gegenüber Sorafenib in der Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse analysiert. Daran anschließend wird der Zusatznutzen anhand des statistischen Vorteils von Lenvatinib gegenüber Sorafenib in der Kategorie Morbidität hinsichtlich des Endpunkts PFS betrachtet. Wie auch schon in Abschnitt 4.2.5.2 diskutiert, handelt es sich bei PFS um einen Endpunkt, welcher hinsichtlich der vorliegenden Indikation als unmittelbar und direkt patientenrelevant zu betrachten ist. Begründet ist dies darin, dass eine progressionsfreie Zeit der in den meisten Fällen tödlich verlaufenden Erkrankung einen direkt erlebbaren Erfolg für den Patienten darstellt und einhergehende Ängste zumindest zeitweise lindert. In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine verwertbaren Daten im Rahmen der SELECT und DECISION Studien erhoben. Bei der Beurteilung des Zusatznutzens von Lenvatinib gegenüber Sorafenib hinsichtlich Sicherheit und Verträglichkeit werden für die Endpunkte das Effektmaß RR auf Basis der rohen Inzidenzraten herangezogen.

Mortalität

In der SELECT Studie zeigte sich sowohl für die Gesamtpopulation als auch die Population der nicht-VEGF / VEGFR-Vorbehandelten ein statistisch signifikanter Vorteil von Lenvatinib gegenüber Placebo beim Wirksamkeitsendpunkt OS, wenn für das Cross-over adjustiert wurde. In den nicht adjustierten OS-Analysen zeigte sich in allen Analysen ein numerischer, aber nicht statistisch signifikanter Vorteil für Lenvatinib gegenüber Placebo. In der DECISION Studie zeigte sich sowohl in den adjustierten als auch den nicht adjustierten Analysen ein numerischer, aber nicht statistisch signifikanter OS-Vorteil für Sorafenib gegenüber Placebo. Im adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich für die HR der adjustierten Analyse ein numerischer und klinisch relevanter Vorteil für Lenvatinib gegenüber Sorafenib. Die mediane Überlebensdauer in Monaten ist nicht berechenbar. Dabei zeigt sich für die HR ein Trend zugunsten von Lenvatinib gegenüber Sorafenib im adjustierten indirekten Vergleich. Dabei weist der adjustierte indirekte Vergleich gegenüber dem ersten DECISION Datenschnitt vom 31. August 2012 ein HR von 0,77 (95 %-KI [0,20; 2,93]) auf, der adjustierte indirekte Vergleich gegenüber dem dritten DECISION Datenschnitt vom 31. Juli 2015 ein HR von 0,61 (95 %-KI [0,25; 1,47]). In Bezug auf die nicht für das Cross-over adjustierte Analyse zeigt sich ebenfalls im adjustierten indirekten Vergleich ein numerischer und klinisch relevanter, aber nicht statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lenvatinib. Für die HR ergibt sich ein Wert zwischen 0,80 (95 %-KI [0,50; 1,28]) für den Vergleich mit dem DECISION Datenschnitt vom 30. August 2017 und 0,92 (95 %-KI [0,53; 1,61]) für den DECISION Datenschnitt vom 31. August 2012. Damit zeigte sich über alle adjustierten indirekten Vergleiche hinweg ein numerischer Vorteil für Lenvatinib gegenüber Sorafenib, der konsistent über alle Analysen hinweg beobachtet wurde und einen Trend zugunsten reiferer Daten aufwies.

Morbidität

Für Lenvatinib konnte gegenüber Placebo ein klarer und statistisch signifikanter Vorteil beim PFS sowohl für die Gesamtpopulation als auch die Population der nicht-VEGF / VEGFR-vorbehandelten Patienten in allen Analysen gezeigt werden. In der DECISION Studie zeigte sich für Sorafenib ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil beim PFS gegenüber Placebo. Beim adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich für den Endpunkt PFS (Auswertung auf Basis unabhängiger radiologischer Bewertungen) ein deutlicher, statistisch signifikanter und patientenrelevanter Vorteil für Lenvatinib gegenüber von Sorafenib mit einer HR von 0,34 (95 %-KI [0,22; 0,52]). Insgesamt belegen die Ergebnisse zum PFS eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von Lenvatinib gegenüber Sorafenib hinsichtlich der Verzögerung des Voranschreitens der Erkrankung. Damit zeigte sich bezüglich des PFS eine nachhaltige und gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Daten im Rahmen der SELECT und DECISION Studien erhoben, sodass keine verwertbaren Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vorliegen.

Verträglichkeit

In der Auswertung der Endpunkte zu Verträglichkeit auf Basis der SELECT und der DECISION Studie zeigten sich sowohl für Lenvatinib als auch für Sorafenib Nachteile gegenüber Placebo. Diese Nachteile entsprechen den Erwartungen, da die Vergleiche nicht gegen eine aktive Kontrolle, sondern gegen Placebo erfolgten. Im adjustierten indirekten Vergleich ergaben die Ergebnisse zur Analyse der Endpunkte zur Verträglichkeit für die Kategorien SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten und UE mit CTCAE Grad ≥ 3 keinen Unterschied für Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib. Bezüglich der Kategorie UE zeigte sich bei der Analyse ein signifikanter, aber nicht bewertungsrelevanter Vorteil von Lenvatinib gegenüber Sorafenib bei dem Einzel-UE Alopezie (RR=0,33; 95 %-KI [0,12; 0,93]). In den weiteren Einzel-UE fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Lenvatinib und Sorafenib.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/ follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat	Ja, Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ableitung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß der AM-NutzenV festgelegten Kategorien.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-C: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib vs. Sorafenib auf Endpunktebene

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
OS (adjustiert für Cross-over, Datenschnitt SELECT: 15.06.2014 Datenschnitt DECISION: 31.08.2012)	HR: 0,77 [0,20; 2,93]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
OS (adjustiert für Cross-over, Datenschnitt SELECT: 15.06.2014 Datenschnitt DECISION: 31.05.2013)	HR: 0,68 [0,26; 1,75]	
OS (adjustiert für Cross-over, Datenschnitt SELECT: 15.06.2014 Datenschnitt DECISION: 31.07.2015)	HR: 0,61 [0,25; 1,47]	
Morbidität		
PFS (IIR per RECIST)	HR: 0,34 [0,22; 0,52]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Keine verwertbaren Daten	-	-
Verträglichkeit		
UE*	RR: 0,97 [0,89; 1,05]	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE vom CTCAE Grad \geq 3	RR: 1,33 [0,92; 1,91]	
SUE	RR: 1,44 [0,91; 2,28]	
UE, die zum Therapieabbruch führten	RR: 0,78 [0,24; 2,50]	
*Der Endpunkt UE, welcher UE jeglichen Schweregrads enthält, wird im Rahmen des Dossiers dargestellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, da dieser Endpunkt auch Surrogate wie zum Beispiel Laborwertänderungen enthält, die per se nicht als patientenrelevant eingestuft werden können. CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse; HR: Hazard Ratio; IIR: unabhängige radiologische Bewertung; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)		

Zusammenfassung

Insgesamt ergibt sich im Themenkomplex Mortalität / Morbidität mit den Endpunkten OS und PFS ein teils numerischer, teils signifikanter Vorteil für Lenvatinib gegenüber Sorafenib. Die sehr deutlichen Vorteile im Aufhalten der Progression spiegeln sich dabei klar in den numerischen Vorteilen im Gesamtüberleben wider, wobei hier wegen der erhöhten Unsicherheit und Variabilität der Analysen durch das Cross-over nicht die Signifikanz erreicht, aber mit Hazard Ratios von 0,77 bis 0,61 vom frühen zum späten Datenschnitt der DECISION Studie eine klare Tendenz für Überlegenheit aufzeigt wird. Da hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA bestehen und im OS eine hohe Unsicherheit vorliegt, ergibt sich unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse somit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für den Endpunktkomplex Mortalität / Morbidität. In den Analysen der Verträglichkeitsendpunkte zeigten sich keine relevanten Unterschiede im Vergleich von Lenvatinib mit Sorafenib.

Für Lenvatinib gegenüber der ZVT Sorafenib ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Lenvatinib und Sorafenib ist insgesamt vergleichbar, vorhersehbar und beherrschbar. Es wurden Vorteile von Lenvatinib beim progressionsfreien Überleben im Zusammenhang mit dem konsistenten positiven Trend zur Verlängerung des Gesamtüberlebens für diese unmittelbar patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte aufgezeigt. Lenvatinib führt gegenüber der ZVT Sorafenib zu bedeutsamen Verbesserungen des therapielevanten Nutzens für diese seltene, sehr schwere Tumorerkrankung, für die ein dringender Therapiebedarf bei gleichzeitig sehr stark beschränkter Anzahl an Therapieoptionen besteht.

In der Gesamtschau ergibt sich gegenüber der ZVT Sorafenib somit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Lenvatinib als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.

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

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

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

Definition und Krankheitsbeschreibung

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

Das Schilddrüsenkarzinom ist eine bösartige Neubildung der Schilddrüse, die von Thyreozyten oder den Calcitonin-produzierenden Zellen (C-Zellen) ausgeht. Aufgabe der Thyreozyten ist die Produktion und Speicherung der Schilddrüsenhormone T3 (Trijodthyronin) und T4 (Thyroxin, Tetrajodthyronin), wobei die Hormonbildung durch das im Hypophysenvorderlappen gebildete Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) angeregt wird. Die Hormone T3 und T4 sind an der Regulation des Energiestoffwechsels, dem Körperwachstum und der Körpertemperatur beteiligt. Die C-Zellen produzieren Calcitonin, das im Kalzium-Stoffwechsel des Körpers von Bedeutung ist. Schilddrüsentumore zählen mit einem Anteil von weniger als 2 % pro Jahr an allen Tumorerkrankungen in Deutschland zu den seltenen Tumoren.

Das DTC mit seinen Unterformen papilläres/follikuläres/ Hürthle-Zell-DTC stellt die häufigste Form (70 bis 95 %) aller Schilddrüsenkarzinome dar. DTC sind in der Regel klinisch unauffällig und werden häufig zufällig im Rahmen anderer Untersuchungen der Schilddrüse diagnostiziert. DTC-Patienten haben im Allgemeinen eine gute Prognose. Liegen keine Metastasen vor, wird die 10-Jahres-Überlebensrate beim papillärem Schilddrüsenkarzinom in der Literatur mit 80 bis 100 % und beim follikulären Schilddrüsenkarzinom mit 60 bis 97 % angegeben. Bei Vorliegen von Metastasen beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate 81 % für das papilläre und 45 % für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom.

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom metastasiert vorwiegend lymphogen in die regionären und zervikalen Lymphknoten, das follikuläre überwiegend hämatogen in Knochen und Lunge. Zu den prognostischen Faktoren zählen neben dem Vorliegen von Fernmetastasen die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tumorhistologie, ein Alter > 55 Jahre bei Diagnosestellung, das Geschlecht sowie das Vorliegen einer extrathyroidalen Beteiligung.

Therapie des progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, Radiojod-refraktären DTC

Unter einem Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom versteht man ein Schilddrüsenkarzinom, das die Fähigkeit verloren hat, Radiojod aufzunehmen. Dies ist definiert durch entweder mindestens eine Läsion ohne Radiojodaufnahme oder einen Progress innerhalb eines Jahres nach RAI oder bei bestehender Erkrankung nach der Gabe einer kumulativen Dosis von mehr als 22 Giga-Becquerel (GBq) (600 Millicurie (mCi)) Radiojod. Die verbleibende Lebenszeit für Patienten mit progressivem, Radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom beträgt ca. drei Jahre.

Für die Behandlung des progressiven, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten DTC, das nicht auf eine Radiojodtherapie angesprochen hat, sind bisher allerdings nur wenige Therapieoptionen verfügbar, obwohl die Erkrankung mit einer vergleichsweise hohen Mortalität verbunden ist. Für die Behandlung dieser besonders gefährdeten Patientengruppe stehen in Deutschland derzeit lediglich Lenvatinib, Sorafenib und Doxorubicin als systemische Therapien zur Verfügung. In Leitlinien wird Doxorubicin jedoch aufgrund seiner geringen Wirksamkeit und hohen Rate an Nebenwirkungen nicht mehr für die Behandlung des Radiojod-refraktären DTC empfohlen.

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß der gültigen Fachinformation für Lenvima[®], einem oralen Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK)-Inhibitor, 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. Patienten in der Zielpopulation wurden in der multizentrischen, randomisierten, zweiarmigen, doppelblinden Phase-III-Studie E7080-G000-303 (SELECT-Studie) zur Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit von Lenvatinib im Vergleich gegenüber Placebo untersucht.

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

In den letzten Jahrzehnten haben sich die Behandlungsmöglichkeiten des Schilddrüsenkarzinoms stetig verbessert. Für die Behandlung des progressiven, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten DTC, das nicht auf eine Radiojodtherapie angesprochen hat, sind bisher allerdings nur wenige Therapieoptionen verfügbar, obwohl die Erkrankung mit einer vergleichsweise hohen Mortalität verbunden ist. So beträgt wie oben erwähnt die 10-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Jahresüberlebensrate bei metastasierten papillären bzw. follikulären DTC lediglich 81 % bzw. 45 %. Für die Behandlung dieser besonders gefährdeten Patientengruppe stehen in Deutschland derzeit lediglich Lenvatinib, Sorafenib und Doxorubicin als systemische Therapien zur Verfügung. In Leitlinien wird Doxorubicin jedoch aufgrund seiner geringen Wirksamkeit und hohen Rate an Nebenwirkungen nicht mehr für die Behandlung des Radiojod-refraktären DTC empfohlen. Lenvatinib stellt, sowohl zum Zeitpunkt der Zulassung (28.05.2015) als auch bis heute noch, den einzigen zugelassenen TKI neben Sorafenib für das Anwendungsgebiet dar. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen Lenvatinib aufgrund seiner in der Phase-III-Studie (SELECT) gezeigten Wirksamkeit beim progressionsfreien Überleben sowie beim Gesamtüberleben als Erstlinientherapie bei der Behandlung von Patienten im Anwendungsgebiet neben Sorafenib und präferieren teilweise Lenvatinib gegenüber Sorafenib. So schätzt die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Lenvatinib als deutlich wirksamer als Sorafenib ein und die National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Leitlinie spricht eine Empfehlung von Lenvatinib gegenüber Sorafenib im Anwendungsgebiet aus.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/ Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat	742 bis 765
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat	Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	742 bis 765
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat	76.269,67	56.592.095,14 – 58.346.297,55
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
56.592.095,14 – 58.346.297,55

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/ Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat	Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/ Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat	76.269,67	56.592.095,14 – 58.346.297,55
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
56.592.095,14 – 58.346.297,55

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom	Sorafenib (Nexavar®)	Patienten mit differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom	59.931,04	44.468.835,13 – 45.847.249,15
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Lenvatinib wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation von Lenvima[®] (Lenvatinib) mit Stand Oktober 2018 übernommen.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

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

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Tagesdosis von Lenvatinib beträgt 24 mg (zwei 10 mg Kapseln und eine 4 mg Kapsel) einmal täglich. Die Tagesdosis ist bei Bedarf gemäß dem Dosis-/ Toxizitäts-Managementplan anzupassen.

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

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

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

Art der Anwendung

Lenvatinib ist zum Einnehmen. Die Kapseln sollen jeden Tag etwa zur gleichen Tageszeit, mit einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten, eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Kapseln sollten unzerkaut mit Wasser geschluckt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Pflegepersonen sollen die Kapseln nicht öffnen, um den wiederholten Kontakt mit dem Kapselinhalt zu vermeiden.

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

Dosisanpassung und Behandlungsabbruch

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

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

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

Tabelle 1-D: Unerwünschte Wirkungen, die eine Dosisanpassung von Lenvatinib beim DTC und HCC erfordern

Unerwünschte Wirkung	Schweregrad	Maßnahme	Dosisreduktion und Wiederaufnahme der Lenvatinib-Behandlung
Hypertonie	Grad 3 (trotz optimaler antihypertensiver Therapie)	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf Grad 0, 1 oder 2 Siehe ausführliche Hinweise in Tabelle 4, Abschnitt 4.4. der Fachinformation
	Grad 4	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
Proteinurie	≥ 2 g/24 Stunden	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf weniger als 2 g/24 Stunden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unerwünschte Wirkung	Schweregrad	Maßnahme	Dosisreduktion und Wiederaufnahme der Lenvatinib-Behandlung
Nephrotisches Syndrom	–	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
Nierenfunktionsstörung oder Nierenversagen	Grad 3	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert
	Grad 4*	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
Funktionsstörungen des Herzens	Grad 3	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert
	Grad 4	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
PRES / RPLS	Alle Grade	Behandlungsunterbrechung	Bei Rückbildung auf Grad 0–1 Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis erwägen
Hepatotoxizität	Grad 3	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert
	Grad 4*	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
Arterielle Thromboembolien	Alle Grade	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
Blutungen	Grad 3	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf Grad 0–1
	Grad 4	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
Gastrointestinale Perforation oder Fistel	Grad 3	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert
	Grad 4	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
Fisteln, die nicht den Gastrointestinal-Trakt betreffen	Grad 4	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
QT-Zeit-Verlängerung	> 500 ms	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf < 480 ms oder den Ausgangswert
Diarrhoe	Grad 3	Behandlungsunterbrechung	Rückbildung auf Grad 0–1 oder den Ausgangswert
	Grad 4 (trotz medikamentöser Behandlung)	Absetzen der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
<p>*Laborwertabweichungen von Grad 4, die als nicht lebensbedrohlich eingestuft werden, können wie schwere Reaktionen (z. B. Grad 3) behandelt werden.</p> <p>PRES: Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom; RPLS: Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-E: Dosisanpassungen der empfohlenen Tagesdosis von Lenvatinib bei DTC-Patienten^a

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

Spezielle Patientengruppen*Ältere Patienten*

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

Patienten mit Hypertonie

Der Blutdruck sollte vor der Behandlung mit Lenvatinib gut eingestellt sein und während der Behandlung regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Siehe auch Abschnitt 4.8 „Andere spezielle Patientengruppen“ der Fachinformation.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Ältere Patienten

Es ist keine Anpassung der Anfangsdosis auf Grund des Lebensalters erforderlich. Über die Anwendung bei Patienten ≥ 75 Jahre liegen nur begrenzte Daten vor (siehe auch Abschnitt 4.8 „Andere spezielle Patientengruppen“ der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Lenvatinib soll bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden, da Sicherheitsbedenken aus juvenilen Tierstudien abzuleiten sind (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lenvatinib bei Kindern im Alter von 2 bis < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Es liegen keine Daten vor.

Ethnische Abstammung

Es ist keine Anpassung der Anfangsdosis aufgrund der ethnischen Abstammung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Über die Anwendung bei Patienten anderer ethnischer Abstammung als die einer europäischen oder asiatischen liegen bisher nur begrenzte Daten vor (siehe auch Abschnitt 4.8 „Andere spezielle Patientengruppen“ der Fachinformation).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**▪ Hinweis:**

In den hier dargestellten Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung wird mehrfach auf den Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen der aktuell gültigen Fachinformation von Lenvima[®] (Lenvatinib) mit Stand Oktober 2018 verwiesen. Das Sicherheitsprofil von Lenvatinib basiert auf den Daten von 452 Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC) und 496 HCC-Patienten und erlaubt nur eine Charakterisierung von häufigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei DTC- und HCC-Patienten. Die in Abschnitt 4.8 der Fachinformation aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf Sicherheitsdaten von sowohl DTC- als auch HCC-Patienten (siehe auch Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Hypertonie

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über eine in der Regel früh im Behandlungsverlauf auftretende Hypertonie berichtet (siehe Abschnitt 4.8 „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ der Fachinformation). Der Blutdruck sollte vor der Behandlung mit Lenvatinib gut eingestellt werden und Patienten mit bekannter Hypertonie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sollten vor Beginn der Lenvatinib-Behandlung für mindestens 1 Woche eine antihypertensive Behandlung in stabiler Dosierung erhalten haben. Es wurde über schwere Komplikationen einer schlecht eingestellten Hypertonie, darunter Aortendissektion, berichtet. Die frühzeitige Erkennung und wirksame Behandlung der Hypertonie sind wichtig, um ein vorübergehendes Absetzen oder Dosisreduktionen von Lenvatinib möglichst zu vermeiden. Die Behandlung mit Antihypertensiva sollte begonnen werden, sobald das Vorliegen einer Hypertonie bestätigt ist. Der Blutdruck sollte nach der ersten Behandlungswoche mit Lenvatinib kontrolliert werden, anschließend in den ersten 2 Monaten alle 2 Wochen und dann sollte die Kontrolle monatlich erfolgen. Die Wahl der antihypertensiven Behandlung sollte individuell auf die klinische Situation des Patienten abgestimmt werden und sich an dem medizinischen Standard orientieren. Bei bisher normotensiven Patienten sollte eine Monotherapie mit einem Standard-Antihypertensivum begonnen werden, sobald eine Hypertonie festgestellt wird. Bei denjenigen Patienten, die bereits eine antihypertensive Medikation erhalten, kann die Dosis des angewendeten Arzneimittels erhöht werden, wenn es angemessen ist, oder es können zusätzlich ein oder mehrere Arzneimittel einer anderen Klasse von Antihypertensiva gegeben werden. Sofern erforderlich, sollte die Behandlung der Hypertonie nach den Empfehlungen in Tabelle 1-F durchgeführt werden.

Tabelle 1-F: Empfohlene Hypertonie-Behandlung

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

Proteinurie

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über eine in der Regel früh im Behandlungsverlauf auftretende Proteinurie berichtet (siehe Abschnitt 4.8 „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ der Fachinformation). Der Urin sollte regelmäßig auf Proteine kontrolliert werden. Wenn mit dem Urin-Teststreifen eine Proteinurie von $\geq 2+$ festgestellt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wird, ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von nephrotischem Syndrom berichtet. Bei Auftreten eines nephrotischen Syndroms soll Lenvatinib abgesetzt werden.

Hepatotoxizität

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

Eine engmaschige Überwachung der allgemeinen Therapiesicherheit wird für Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberinsuffizienz empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation). Die Leberfunktionswerte sollten vor Beginn der Behandlung kontrolliert werden, anschließend sollte die Kontrolle in den ersten 2 Monaten alle 2 Wochen und danach monatlich während der Behandlung erfolgen. Patienten mit HCC sollten im Hinblick auf eine Verschlechterung der Leberfunktion überwacht werden, einschließlich einer hepatischen Enzephalopathie. Bei Hepatotoxizität ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Nierenversagen und Nierenfunktionsstörung

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

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

Diarrhoe

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

Funktionsstörungen des Herzens

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

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

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

Arterielle Thromboembolien

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

Gebärfähige Frauen

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

Blutungen

In klinischen Studien sind schwerwiegende tumorbedingte Blutungen, einschließlich tödlich verlaufende Blutungen, aufgetreten und es liegen auch entsprechende Berichte in Zusammenhang mit Anwendungsbeobachtungen nach dem Inverkehrbringen vor (siehe

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abschnitt 4.8 „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ der Fachinformation). Im Rahmen der Marktüberwachung wurden schwerwiegende und tödlich verlaufene Karotis-Blutungen bei Patienten mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom (ATC) häufiger beobachtet, als bei Patienten mit DTC oder anderen Tumorarten. Der Grad der Tumordinvasion / -infiltration von wichtigen Blutgefäßen (wie z. B. der Arteria carotis) sollte berücksichtigt werden, weil durch Schrumpfen / Nekrose des Tumors nach der Lenvatinib-Behandlung ein Risiko für schwere Blutungen bestehen kann. Infolge des Schrumpfens des Tumors und Fistelbildung, wie z. B. Ösophago-trachealfisteln, kam es zu einigen Blutungsfällen. Fälle von tödlich verlaufenen intrakraniellen Blutungen wurden bei einigen Patienten mit oder ohne Hirnmetastasen gemeldet. Es liegen auch Berichte über Blutungen in anderen Körperregionen außer dem Gehirn vor (z. B. in der Trachea, innerhalb des Abdomens oder in der Lunge). Bei einem Patienten mit HCC kam es zu einem tödlichen Fall einer Blutung des Lebertumors.

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

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

Auftreten einer gastrointestinalen Perforation oder Fistel

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

Fisteln, die nicht den Gastrointestinaltrakt betreffen

Die Patienten können während der Behandlung mit Lenvatinib einem erhöhten Risiko für die Bildung von Fisteln ausgesetzt sein. In klinischen Studien und im Rahmen der Anwendungsbeobachtung nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle von Fistelbildung oder Fistelvergrößerung in anderen Körperregionen außer dem Magen oder Darm beobachtet (z. B. Trachealfisteln, Ösophago-trachealfisteln, Ösophagusfisteln, Hautfisteln, Fisteln im weiblichen Genitaltrakt). Außerdem wurde über Pneumothorax mit und ohne eindeutigen Nachweis einer Bronchopleuralfistel berichtet. Einige berichtete Fälle von Fisteln und Pneumothorax traten im Zusammenhang mit einer Tumorregression oder -nekrose auf. Frühere Operationen oder Radiotherapien können Risikofaktoren sein, die zu diesem Geschehen beitragen. Lungenmetastasen können ebenfalls das Risiko eines Pneumothorax erhöhen. Bei Patienten mit Fisteln sollte keine Behandlung mit Lenvatinib begonnen werden, um eine Verschlimmerung der Fisteln zu vermeiden; bei Patienten mit Beteiligung der Speiseröhre oder des Tracheobronchialtrakts und Fisteln jeglicher Art von Grad 4 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) soll die Behandlung mit Lenvatinib dauerhaft abgesetzt werden. Über den Nutzen einer Behandlungsunterbrechung oder Dosisreduktion beim Management von anderen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ereignissen stehen nur begrenzte Informationen zur Verfügung, aber in manchen Fällen wurde eine Zustandsverschlechterung beobachtet und es ist daher Vorsicht geboten. Wie andere Wirkstoffe der gleichen Klasse, kann auch Lenvatinib die Wundheilung ungünstig beeinflussen.

Verlängerung der QT-Zeit

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

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

Störung der Suppression von Thyreoida-stimulierendem Hormon / Störungen der Schilddrüsenfunktion

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

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

Wundheilungsstörungen

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

Spezielle Patientengruppen

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

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Lenvatinib

Chemotherapeutika

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

Auswirkungen von Lenvatinib auf andere Arzneimittel

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

Orale Kontrazeptiva

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen

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

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Überdosierung

Die höchsten in klinischen Studien untersuchten Dosen von Lenvatinib waren 32 mg und 40 mg pro Tag. In klinischen Prüfungen traten auch Medikationsfehler auf, die zu Einzeldosen von 40 bis 48 mg führten. Die unter diesen Dosen am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Hypertonie, Übelkeit, Diarrhoe, Müdigkeit, Stomatitis, Proteinurie, Kopfschmerz sowie eine Verschlimmerung der palmar-plantaren Erythrodyssästhesie. Es gibt auch Berichte über Überdosierungen von Lenvatinib, bei denen Einzelgaben mit dem 6- bis 10-fachen der empfohlenen Tagesdosis eingesetzt wurden. Diese Fälle gingen mit Nebenwirkungen einher, die dem bekannten Sicherheitsprofil von Lenvatinib entsprechen (d. h. Nieren- und Herzinsuffizienz) oder es traten keine Nebenwirkungen auf.

Symptome und Behandlung

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

Weitere ausführliche Informationen sind bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu Lenvima® zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Lenvatinib unbedingt zu beachten. Die für den Stand dieses Nutzendossiers (Stand: Oktober 2018) relevante Fachinformation ist Modul 5 beigelegt.