

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Lenvatinib (Kispalyx<sup>®</sup>)*

Eisai GmbH

### **Modul 3 B**

*In Kombination mit Pembrolizumab zur  
Erstlinientherapie von Erwachsenen mit  
fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell  
carcinoma, RCC)*

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

Stand: 02.12.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	29
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	39
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	45
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	46
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	49
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	57
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	57
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	64
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	70
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	78
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	83
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	85
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	86
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	88
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	88
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	101
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	102
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	102
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	105
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	106
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	106
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	107
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	112

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des RCC nach UICC / AJCC .....	22
Tabelle 3-2: Therapieschemata gemäß deutscher Leitlinien.....	28
Tabelle 3-3: Therapieschemata gemäß europäischer Leitlinien.....	28
Tabelle 3-4: Spanne der Inzidenz (Fallzahlen und standardisierte Erkrankungsraten) des Nierenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2016 .....	33
Tabelle 3-5: Inzidenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2016 nach Altersgruppen .....	34
Tabelle 3-6: Spanne der Inzidenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2016 für die Altersgruppe 15 bis 85+ Jahre .....	34
Tabelle 3-7: Spanne der 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2016.....	35
Tabelle 3-8: 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2016 nach Altersgruppen.....	35
Tabelle 3-9: Prognose der Inzidenz des Nierenkarzinoms über die rohe Erkrankungsrate und die Bevölkerungsvorausberechnung .....	37
Tabelle 3-10: Prognose der 1-Jahres-Prävalenz über die 1-Jahres-Prävalenz im Jahr 2016 und die Bevölkerungsvorausberechnung .....	38
Tabelle 3-11: Prognose der 5-Jahres-Prävalenz über die 5-Jahres-Prävalenz im Jahr 2016 und die Bevölkerungsvorausberechnung .....	39
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	40
Tabelle 3-13: Anzahl Patienten mit Nierenkarzinom in Deutschland im Jahr 2021 .....	41
Tabelle 3-14: Anzahl Patienten mit RCC in Deutschland im Jahr 2021 .....	41
Tabelle 3-15: Patienten beider Geschlechter mit fortgeschrittenem RCC (UICC Stadium IV) in Deutschland im Jahr 2021 .....	43
Tabelle 3-16: Patientenverteilung nach IMDC-Risikoprofil.....	44
Tabelle 3-17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	44
Tabelle 3-18: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	45
Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	46
Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	58
Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	62
Tabelle 3-22: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	65
Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	69

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	71
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	75
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	75
Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	79
Tabelle 3-28: Nebenwirkungen, die eine Anpassung der Lenvatinib-Dosis erfordern.....	90
Tabelle 3-29: Dosisanpassungen der empfohlenen Lenvatinib-Tagesdosis <sup>a</sup> .....	91
Tabelle 3-30: Empfohlene Hypertonie-Behandlung .....	94
Tabelle 3-31: Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem EU Risk-Management-Plan....	103
Tabelle 3-32: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	107

## Abbildungsverzeichnis

Seite

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

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AAP	Apothekenabgabepreis
AJCC	American Joint Committee on Cancer
Akt	Kinase mit Pleckstrin-Homologie-Domäne
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	Anaplastic Thyroid Carcinoma (anaplastisches Schilddrüsenkarzinom)
ATE	Arteriell-thromboembolisches Ereignis
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BD	Blutdruckwert
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
c-KIT	Tyrosinkinase KIT
ccRCC	Clear-cell Renal Cell Carcinoma (klarzelliges Nierenzellkarzinom)
cm	Zentimeter
CR	Complete Response (vollständiges Tumoransprechen)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
dl	Deziliter
DOR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
DTC	Differentiated Thyroid Carcinoma (differenziertes Schilddrüsenkarzinom)
EAU	European Association of Urology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union

FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
ICI	Immun-Checkpoint-Inhibitor
IFN	Interferon
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISUP	International Society of Urological Pathology
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KPS	Karnofsky Performance Status
LDH	Laktatdehydrogenase
M	(Distant) Metastasis
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
N	(Lymph) Nodes
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nccRCC	Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (nicht-klarzelliges Nierenzellkarzinom)
NCI	National Cancer Institute

Nr.	Nummer
OG	Obergrenze
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
PDGFR	Platelet-Derived Growth Factor Receptor
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PI3K	Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase
PPE	Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PS	Performance Status
PSUR	Periodic Safety Update Report (regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht)
PZN	Pharmazentralnummer
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RPLS	Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom
SGB	Sozialgesetzbuch
St	Stück
T	Tumor
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	Tumor, (Lymph) Nodes, (Distant) Metastasis
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
UG	Untergrenze
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
VTE	Venöses thromboembolisches Ereignis
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für den Wirkstoff Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) (Eisai GmbH 2021b), wurden vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) folgende Therapien bestimmt (G-BA 2021a):

- a) Für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0):
- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib
- b) Für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ ):
- Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) oder
  - Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder
  - Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) wurde in Anspruch genommen und fand am 11.03.2021 mit der Vorgangsnummer 2020-B-386 in Form einer Videokonferenz mit der Geschäftsstelle des G-BA statt. Mit Schreiben vom 06.05.2021 übermittelte der G-BA Eisai die vorläufige Fassung der Niederschrift zum Beratungsgespräch. Änderungswünsche und Kommentare zur Niederschrift wurden von Eisai mit Schreiben vom 27.05.2021 zurück an den G-BA gesandt (Eisai GmbH 2021a; G-BA 2021b). Die Darstellungen der Position von Eisai wurden an einigen Stellen ergänzt und die finale Fassung der Niederschrift mit Schreiben des G-BA vom 04.06.2021 an Eisai geschickt (G-BA 2021a).

Die Beratung des G-BA bezog sich auf den zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs geplanten Einsatz von „Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab oder Everolimus zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC)“ (Eisai GmbH 2020). Die Zulassung der Kombination von Lenvatinib mit Everolimus zur Erstlinienbehandlung des RCC wurde nicht bei der European Medicines Agency (EMA) beantragt. Die ZVT Bestimmung des G-BA für die Kombination von Lenvatinib mit Everolimus wird deshalb hier nicht dargestellt.

Für das Anwendungsgebiet (AWG) von „Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC)“ (Eisai GmbH 2021b), wurden vom G-BA folgende Therapien als ZVT bestimmt (G-BA 2021a):

- a) Für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0):
- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib
- b) Für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ ):
- Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) oder
  - Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder
  - Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

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

Aus Sicht von Eisai ist die ZVT für den Wirkstoff Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC: Nivolumab + Ipilimumab, Pazopanib, Pembrolizumab + Axitinib und Sunitinib.

In den deutschen S3-Leitlinien wird anhand von Risikoscores (Motzer- / Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)-Score oder International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)-Score / Heng-Modell; siehe Abschnitt 3.2.1) zwischen Patienten mit niedrigem / günstigem, mittlerem / intermediärem und hohem / ungünstigem Risiko unterschieden (LLP Onkologie 2020). Die Leitlinie benennt für Patienten mit günstigem Risikoprofil die Kombinationstherapien Pembrolizumab + Axitinib, Avelumab + Axitinib, Bevacizumab + Interferon- $\alpha$ -2a (IFN- $\alpha$ -2a) und die Monotherapien Pazopanib, Sunitinib und Tivozanib als Soll- bzw. Sollte-Empfehlung für die Erstlinientherapie des RCC (LLP Onkologie 2020). Da der Wirkstoff IFN- $\alpha$ -2a seit dem 15.10.2020 außer Vertriebs ist, kommt dieser für die Erstlinienbehandlung des RCC nicht mehr in Betracht (G-BA 2021a). Für Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil benennt die Leitlinie die Kombinationstherapien Pembrolizumab + Axitinib, Nivolumab + Ipilimumab und Avelumab + Axitinib sowie die Monotherapien Cabozantinib, Sunitinib und nur für Patienten mit intermediärem Risikoprofil auch Pazopanib und Tivozanib als Therapieoptionen mit Soll- bzw. Sollte-Empfehlungen. Für die Kombination aus den Wirkstoffen Avelumab + Axitinib

gibt die Leitlinie an, dass keine hinreichenden Überlebensdaten vorliegen (LLP Onkologie 2020).

Die Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) benennt auf Basis der Evidenzlage (RCT, starke evidenzbasierte Empfehlung (IA)) die Kombinationstherapien Pembrolizumab + Axitinib und Nivolumab + Ipilimumab (für Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil) und als Alternative die Monotherapien Sunitinib und Pazopanib (Escudier 2019). Die ESMO hat in einem eUpdate im November 2020 die Kombination der Wirkstoffe Nivolumab + Cabozantinib als evidenzbasierte Empfehlung für die Erstlinientherapie des RCC ergänzt (Curigliano 2020; Powles 2021). Die Autoren beziehen sich dabei auf erste Ergebnisse aus einer Phase 3 Studie (Choueiri 2020). Mittlerweile ist die Zulassung durch die EMA empfohlen und von der Europäischen Kommission erteilt worden (EMA 2021; ESMO 2021).

Die Leitlinie der European Association of Urology (EAU) empfiehlt die gleichen Wirkstoffe, d.h. die Kombinationstherapien Pembrolizumab + Axitinib und Nivolumab + Ipilimumab (für Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil) und die Monotherapien Sunitinib und Pazopanib als Alternative mit gleichem Evidenzlevel wie die Kombinationstherapien (randomisierte, kontrollierte Phase 3 Studie) (Ljungberg 2020). Die Leitlinienempfehlungen wurden inzwischen ebenso um die Kombination Nivolumab + Cabozantinib erweitert (Ljungberg 2021).

In der Gesamtschau der relevanten Leitlinien und unter Berücksichtigung des benannten Evidenzlevels kommen für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen RCC die Wirkstoffe Nivolumab + Ipilimumab, Pembrolizumab + Axitinib, Pazopanib oder Sunitinib als ZVT für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC in Betracht (Curigliano 2020; DGHO 2020; Escudier 2019; Ljungberg 2020; LLP Onkologie 2020; Motzer 2020).

Die Substanzen Sunitinib und Pazopanib, die seit Langem als Therapiestandard gelten, werden über alle Risikogruppen hinweg empfohlen und gelten hierbei als zweckmäßige und bewährte Alternativen (LLP Onkologie 2020; Oing 2021). Die Wirksamkeit von Sunitinib und Pazopanib wurde in klinischen Studien bestätigt (Knox 2017; Moran 2019; Motzer 2007; Motzer 2009; Motzer 2013; Motzer 2014; Schmidinger 2020; Sternberg 2010), sodass insbesondere Sunitinib als Vergleichssubstanz für nachfolgende Erstlinienstudien herangezogen wurde (Choueiri 2017; Choueiri 2020; George 2019; McDermott 2018; Motzer 2018; Motzer 2019a; Motzer 2019b; Oing 2021; Rini 2019b; Rini 2019a). Diese Monotherapien sind gemäß den noch 2019 publizierten „ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up“ die am häufigsten eingesetzten Therapien bei Erstlinien RCC-Patienten mit geringem und intermediärem Risiko (Escudier 2019).

Trotz des Wandels in der Behandlung des RCC zu Gunsten der Kombinationstherapien haben die Monotherapien Sunitinib und Pazopanib einen festen Platz in der Behandlung des RCC und sind eine notwendige und erforderliche Behandlungsoption. Sunitinib nimmt als ZVT einen besonderen Stellenwert ein, da aufgrund der Vielzahl von Studien zu Monotherapien und Kombinationstherapien mit neuen Wirkstoffen, die Sunitinib im Vergleichsarm haben, für

keinen anderen Wirkstoff eine vergleichbare Datendichte vorliegt. Die Mehrzahl der aktuell publizierten, randomisierten Studien vergleicht die jeweils neue Therapie gegenüber einer Sunitinib-Monotherapie (Choueiri 2017; Choueiri 2020; Motzer 2018; Motzer 2019a; Oing 2021; Rini 2019a). Durch die langjährig bekannte Wirksamkeit und die in einer Reihe von RCT generierte umfassende Evidenz zur Charakterisierung der Sicherheit und Verträglichkeit, ist Sunitinib im Versorgungsalltag weiterhin eine zentrale Behandlungsoption für die patienten-individuelle Therapieentscheidung für Patienten mit RCC. Sunitinib stellt aus Sicht von Eisai sowohl für Patienten mit günstigem, intermediärem als auch mit ungünstigem Risikoprofil eine ZVT dar.

Im vorliegenden Dossier wird der Nachweis des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC anhand eines indirekten Vergleichs gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib über den Brückenkomparator Sunitinib dargestellt. Das Risikoprofil der Patienten (günstiges Risikoprofil versus intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil) wird berücksichtigt.

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

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

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

Das vorliegende AWG wurde der Fachinformation zu Lenvatinib (Kispplx<sup>®</sup>) entnommen (Eisai GmbH 2021b).

Zur Identifizierung zusätzlicher Literatur wurde eine zielgerichtete Handrecherche durchgeführt.

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Choueiri T. K., Halabi S., Sanford B. L. et al. 2017. *Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the alliance A031203 CABOSUN trial*. *Journal of Clinical Oncology* 35 (6), S. 591–597.
2. Choueiri T. K., Powles T., Burotto M. et al. 2020. *Nivolumab + cabozantinib vs sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: First results from the randomized phase 3 CheckMate 9ER trial*. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 31 (Supplement 4), S. 1159.
3. Curigliano G. und Lamarre J. 2020. *Recent eUpdate on cabozantinib and nivolumab for first-line clear cell renal cancer to the ESMO Clinical Practice Guidelines on Renal Cell Carcinoma*. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2020, S. 1–4.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2020. *Nierenzellkarzinom (Hypernephrom): Onkopedia Leitlinien. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 25.11.2021.
5. Eisai GmbH 2020. *Anlage I zum 5. Kapitel - Anforderungsformular für eine Beratung, Lenvatinib*. Data on file.
6. Eisai GmbH 2021a. *Änderungsvorschläge zur vorläufigen Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-386*. Data on file.
7. Eisai GmbH 2021b. *Fachinformation Kisplyx® 4 mg/10 mg Hartkapseln. Lenvatinib. Stand November 2021*. Data on file.
8. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. 2019. *Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 30 (5), S. 706–720.
9. European Medicines Agency (EMA) 2021. *Opdivo: EPAR. Medicine overview*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/opdivo-epar-medicine-overview\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/opdivo-epar-medicine-overview_de.pdf), abgerufen am: 25.11.2021.
10. European Society for Medicinal Oncology (ESMO) 2021. *EMA recommends extension of therapeutic indications for cabozantinib and nivolumab: Combination of cabozantinib and nivolumab is indicated for the first-line treatment of adult patients with advanced renal cell carcinoma*. Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/oncology-news/ema-recommends-extension-of-therapeutic-indications-for-cabozantinib-and-nivolumab>, abgerufen am: 25.11.2021.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021a. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-386. Lenvatinib zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms*. Data on file.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021b. *Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-386. Lenvatinib zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms* 11. März 2021. Data on file.
13. George D. J., Hessel C., Halabi S. et al. 2019. *Cabozantinib Versus Sunitinib for Untreated Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma of Intermediate or Poor Risk: Subgroup Analysis of the Alliance A031203 CABOSUN trial*. *The oncologist* 24 (11), S. 1497–1501.
14. Knox J. J., Barrios C. H., Kim T. M. et al. 2017. *Final overall survival analysis for the phase II RECORD-3 study of first-line everolimus followed by sunitinib versus first-line sunitinib followed by everolimus in metastatic RCC*. *Annals of Oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 28 (6), S. 1339–1345.
15. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, DKG und DKH (LLP Onkologie) 2020. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: Langversion 2.0 - August 2020*. AWMF-Registernummer: 043/017OL. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version\\_2/LL\\_Nierenzellkarzinom\\_Langversion\\_2.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_2/LL_Nierenzellkarzinom_Langversion_2.0.pdf), abgerufen am: 25.11.2021.
16. Ljungberg B., Albiges L., Bensalah K. et al. 2020. *EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma*. Verfügbar unter: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>, abgerufen am: 25.11.2021.
17. Ljungberg B., Albiges L., Bedke J. et al. 2021. *EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma*. Verfügbar unter: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Renal-Cell-Carcinoma-2021.pdf>, abgerufen am: 25.11.2021.
18. McDermott D. F., Huseni M. A., Atkins M. B. et al. 2018. *Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma*. *Nature medicine* 24 (6), S. 749–757.
19. Moran M., Nickens D., Adcock K. et al. 2019. *Sunitinib for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World and Clinical Trials Data*. *Targeted oncology* 14 (4), S. 405–416.
20. Motzer R. J., Hutson T. E., Cella D. et al. 2013. *Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma*. *The New England journal of medicine* 369 (8), S. 722–731.
21. Motzer R. J., Hutson T. E., McCann L. et al. 2014. *Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. RECORD-3*. *The New England journal of medicine* 370 (18), S. 1769–1770.
22. Motzer R. J., Hutson T. E., Tomczak P. et al. 2007. *Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma*. *The New England journal of medicine* 356 (2), S. 115–124.
23. Motzer R. J., Hutson T. E., Tomczak P. et al. 2009. *Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell*

- carcinoma*. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 27 (22), S. 3584–3590.
24. Motzer R. J., Jonasch E., Boyle S. et al. 2020. *NCCN Guidelines Insights: Kidney Cancer, Version 1.2021: Featured Updates to the NCCN Guidelines*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN 18 (9), S. 1160–1170.
  25. Motzer R. J., Penkov K., Haanen J. et al. 2019a. *Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma*. The New England journal of medicine 380 (12), S. 1103–1115.
  26. Motzer R. J., Rini B. I., McDermott D. F. et al. 2019b. *Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised phase 3 trial*. The Lancet Oncology 20 (10), S. 1370–1385.
  27. Motzer R. J., Tannir N. M., McDermott D. F. et al. 2018. *Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma*. CheckMate 214. The New England journal of medicine 378 (14), S. 1277–1290.
  28. Oing C. und Bokemeyer C. 2021. *Erweiterung der Kombinationsmöglichkeiten in der Erstlinientherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms mit Nivolumab plus Cabozantinib: Ergebnisse der CheckMate-9ER-Studie*. Der Onkologe 2021 (27), S. 168–171.
  29. Powles T. 2021. *Recent eUpdate to the ESMO Clinical Practice Guidelines on renal cell carcinoma on cabozantinib and nivolumab for first-line clear cell renal cancer: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 32 (3), S. 422–423.
  30. Rini B. I., Plimack E. R., Stus V. et al. 2019a. *Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma*. The New England journal of medicine 380 (12), S. 1116–1127.
  31. Rini B. I., Powles T., Atkins M. B. et al. 2019b. *Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial*. Lancet (London, England) 393 (10189), S. 2404–2415.
  32. Schmidinger M., Porta C., Oudard S. et al. 2020. *Real-world Experience With Sunitinib Treatment in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Clinical Outcome According to Risk Score*. Clinical genitourinary cancer 18 (5), S. e588-e597.
  33. Sternberg C. N., Davis I. D., Mardiak J. et al. 2010. *Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial*. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 28 (6), S. 1061–1068.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

#### Definition und Krankheitsbeschreibung

Das RCC entsteht im Epithel unterschiedlicher Abschnitte der Nierentubuli oder der Sammelrohre und ist mit etwa 90 % die häufigste Form aller malignen Nierentumore (ACS 2020; Motzer 2021b; RKI 2020; WHO 2004). Üblicherweise als Einzelumor in einer Niere lokalisiert, manifestiert sich das RCC mitunter auch multifokal und / oder bilateral (ACS 2020; Lopez-Beltran 2009). Die internationalen Leitlinien beziffern die Häufigkeit des RCC auf 2 bis 4 % aller Krebserkrankungen bei Erwachsenen (Escudier 2019; Ljungberg 2020; Motzer 2021b; Padala 2020). Trotz des Anstiegs der jährlichen Erkrankungsrate in den vergangenen Jahrzehnten in Europa und weltweit um etwa 2 %, zählt das RCC zu den seltenen Erkrankungen und ist mit der ORPHA Kennnummer 217071 als Orphan Disease im Verzeichnis der seltenen Krankheiten der Orphanet-Berichtsreihe gelistet (Ljungberg 2020; Orphanet 2021).

Die drei häufigsten malignen Subtypen sind (ACS 2020; Escudier 2019; Padala 2020):

- klarzelliges RCC (clear-cell renal cell carcinoma, ccRCC) mit 70 bis 85 %
- papilläres RCC mit 7 bis 15 % und
- chromophobes RCC mit 5 bis 10 %

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

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

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

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

- Rauchen
- Übergewicht
- Hypertonie und
- terminale Niereninsuffizienz

Bei bis zu 4 % der Patienten liegt eine hereditäre Ursache des RCC vor (Cairns 2011; Choyke 2003; Escudier 2019; Pavlovich 2004; RKI 2020). Eine positive Familienanamnese (Nierenkarzinom bei Verwandten ersten oder zweiten Grades) ist mit einem 2,2 bis 4,3-fachen Risiko für die Entwicklung eines RCC verbunden (Clague 2009; Gago-Dominguez 2001).

Das RCC besitzt die höchste Mortalitätsrate aller malignen urogenitalen Tumoren (Cairns 2011; Padala 2020). Die Prognose beim RCC wird in den meisten Fällen vom Erkrankungsstadium bei Diagnose korrekt abgeschätzt mit einer guten Prognose bei lokaler Erkrankung (Stadium I und II) und einer generell schlechten Prognose bei Manifestation von Fernmetastasen (Stadium IV) (DGHO 2020; LLP Onkologie 2020). Das relative 1-Jahres-Überleben bei Patienten mit metastasierter Erkrankung des Stadiums IV beträgt etwa 48 % (TRM 2021b). Das relative 5-Jahres-Überleben wird mit ca. 18 % beziffert (TRM 2021b).

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

1. einem langen erkrankungsfreien Intervall zwischen Nephrektomie und Metastasierung
2. einem guten Leistungsstatus (performance status, PS)
3. einer Begrenzung der Metastasen auf die Lunge bzw. Vorliegen einer solitären Metastase
4. einer erfolgreichen Entfernung des Primärtumors
5. Alter < 60 Jahre

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

Das RCC gilt als Erkrankung älterer Menschen, die in den meisten Fällen im Alter zwischen 60 und 70 Jahren auftritt (DGHO 2020; Ljungberg 2020; LLP Onkologie 2020). Das Robert Koch-Institut (RKI) gibt das mittlere Erkrankungsalter für Männer mit 68 und für Frauen mit 72 Jahren an (RKI 2020). Hereditär bedingte RCC entwickeln sich hingegen typischerweise bereits im Alter von < 50 Jahren (Cairns 2011; Cohen 2005; Decker 2007). OS und relatives Überleben, das als Schätzung für das tumorspezifische Überleben (cancer specific survival; nur

die tumorbedingten Sterbefälle werden als Zielereignis berücksichtigt) herangezogen werden kann, nehmen über die Altersgruppen < 50 Jahre bis > 80 Jahre kontinuierlich ab (TRM 2021b).

Männer erkranken etwa 1,5 bis 2-mal so häufig wie Frauen (Busch 2015; Cairns 2011; Ljungberg 2020; RKI 2020; TRM 2021a). Keine geschlechtsspezifischen Unterschiede werden dagegen für die Überlebensrate berichtet (RKI 2020; TRM 2021b). Auch im Hinblick auf die Entwicklung eines genetisch bedingten RCC sind beide Geschlechter in etwa gleich häufig betroffen (Choyke 2003).

### **Diagnostik**

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

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

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

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

Die Sonographie der Nieren erlaubt eine zuverlässige Abbildung einfacher, benigner Nierenzysten (Bosniak 1986; WHO 2004). Ihre Aussagekraft hinsichtlich einer exakten

Dignitätsbeurteilung sowie der Identifikation venöser Tumorthromben und Metastasierung ist jedoch begrenzt (Bosniak 1986; Mueller-Lisse 2010).

Bei Verdacht auf Malignität stellt die Kontrastmittel-CT des Abdomens das Mittel der Wahl dar (Escudier 2019; Ljungberg 2020; Mueller-Lisse 2010). Sie gilt als Standardverfahren zur Beurteilung des RCC-Stadiums und ermöglicht die Darstellung von Tumorausdehnung und vorhandenen Lymphknoten- und / oder Fernmetastasen (Escudier 2019; Ljungberg 2020; LLP Onkologie 2020; Piechota 1997). Zur exakten Stadienbeurteilung wird insbesondere bei Patienten mit unklarer Symptomatik und einer Tumorgöße von  $> 3$  cm, aufgrund der wahrscheinlichen Ausbildung von pulmonalen Metastasen, zusätzlich eine Thorax-CT empfohlen (Escudier 2019; Ljungberg 2020; LLP Onkologie 2020). Im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik ist zudem bei klinischem Verdacht auf ossäre bzw. zerebrale Metastasen die Durchführung einer entsprechenden CT oder MRT indiziert (DGHO 2020; Escudier 2019; Ljungberg 2020; LLP Onkologie 2020; Motzer 2021b).

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

Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, für die kein histopathologischer Befund des Primärtumors vorliegt, wird in Ergänzung der nicht-invasiven Diagnostik die Untersuchung einer Gewebeprobe (Biopsie) zur histopathologischen Sicherung der Tumormalignität und des Subtyps empfohlen (Escudier 2019; Ljungberg 2020; LLP Onkologie 2020). Zudem ist eine Biopsie vor ablativen Verfahren oder systemischen Therapien bei primär metastasierter Erkrankung indiziert (DGHO 2020; Escudier 2019; Ljungberg 2020; LLP Onkologie 2020).

### **Prognosefaktoren**

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

Es wurden verschiedene Modelle entwickelt, die durch Kombination einzelner Kriterien eine Risikostratifizierung ermöglichen und damit eine höhere prognostische Aussagekraft für OS und tumorspezifisches Überleben besitzen (Escudier 2019; Ljungberg 2020; LLP Onkologie 2020).

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

Die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) legte 2004 eine histologische Klassifikation der Nierenzelltumoren mit rund einem Dutzend verschiedener Subtypen vor (WHO 2004). Diese Klassifikation wurde 2013 von der International Society of

Urological Pathology (ISUP) als Vancouver Classification modifiziert, nachdem weitere Tumorentitäten beschrieben worden waren (Srigley 2013). Internationale und deutsche Leitlinien empfehlen die Berücksichtigung der ISUP-Klassifikation zur histologischen Subtypenbestimmung (Escudier 2019; Ljungberg 2020; LLP Onkologie 2020).

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

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

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

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

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

<b>T - Primärtumor</b>			
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden		
T0	Kein Primärtumor nachweisbar		
T1	Tumor $\leq$ 7,0 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere		
T1a	Tumor $\leq$ 4,0 cm		
T1b	Tumor $>$ 4,0 cm, aber $\leq$ 7,0 cm		
T2	Tumor $>$ 7,0 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere		
T2a	Tumor $>$ 7,0 cm, aber $\leq$ 10,0 cm		
T2b	Tumor $>$ 10,0 cm, begrenzt auf die Niere		
T3	Tumorausbreitung in größere Venen oder in perirenales Gewebe, jedoch nicht in die ipsilaterale Nebenniere und nicht über die Gerota-Faszie hinaus		
T3a	Tumorausdehnung in die Nierenvene oder ihre segmentalen Äste (mit muskulärer Wand) oder Infiltration des perirenal und / oder peripelvinen Fettgewebes, nicht über die Gerota-Faszie hinaus		
T3b	Tumorausdehnung in die Vena cava unterhalb des Zwerchfells		
T3c	Tumorausdehnung in die Vena cava oberhalb des Zwerchfells oder Befall der Venenwand		
T4	Infiltration über die Gerota-Faszie hinaus (einschließlich zusammenhängender Ausdehnung in die ipsilaterale Nebenniere)		
<b>N - Regionäre Lymphknoten</b>			
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden		
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen		
N1	Regionäre Lymphknotenmetastase(n)		
<b>M - Fernmetastasen</b>			
M0	Keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen		
<b>Stadieneinteilung</b>			
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
Stadium IV	T4	Jedes N	M0
	Jedes T	Jedes N	M1
cm: Zentimeter; M: (Distant) Metastasis; N: (Lymph) Nodes; T: Tumor (DGHO 2020; Escudier 2019; Ljungberg 2020; O'Sullivan 2017), modifiziert			

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

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

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

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

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

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

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

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

Das Modell des IMDC (Heng 2009) ist der erste spezifisch für die zielgerichteten Therapien entwickelte und validierte Prognosescore (Heng 2013) und wird gemäß internationalen und deutschen Leitlinien zur Auswahl der medikamentösen Erstlinientherapie herangezogen (DGHO 2020; Escudier 2019; Ljungberg 2020; LLP Onkologie 2020). Die Risikobewertung erfolgt anhand folgender Kriterien:

- KPS < 80 %
- Zeitraum von der Erstdiagnose bis zum Beginn der systemischen Therapie < 1 Jahr

- Hb unterhalb des Normwertes
- Erhöhtes korrigiertes Serumkalzium ( $> 10$  mg/dl)
- Absolute Neutrophilenzahl über Normwert
- Absolute Thrombozytenzahlen über Normwert

Analog zum MSKCC-Score wird für jeden zutreffenden Risikofaktor ein Punkt vergeben und den Patienten entsprechend des sich daraus ergebenden Scores eine der drei folgenden Risikogruppen zugewiesen: niedrig (0 Faktoren), intermediär (1 bis 2 Faktoren) oder ungünstig ( $\geq 3$  Faktoren).

## Behandlung

Die Behandlungsstrategie orientiert sich im Wesentlichen am Erkrankungsstadium, Alter und Gesundheitszustand des Patienten und berücksichtigt operative und medikamentöse Therapien, welche die wirksamsten Therapieverfahren darstellen. Da eine vollständige chirurgische Entfernung des Tumors die einzige kurative Option darstellt, sind operative Strategien bei den meisten Patienten (sofern nicht palliativ behandelt) besonders im lokalisierten Stadium (Stadien I bis III) indiziert (DGHO 2020; Escudier 2019; LLP Onkologie 2020). Medikamentöse Therapien sind vor allem für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem RCC (Stadium IV) von Bedeutung, die zum Ziel haben, das Fortschreiten der Tumorerkrankung aufzuhalten und die Überlebenszeit zu verlängern. Für ältere Patienten mit hoher Komorbidität und / oder begrenzter Lebenserwartung kommen bei kleinen, nicht metastasierten Tumoren außerdem die aktive Überwachung sowie die Ablationstherapie in Frage (Ljungberg 2020; LLP Onkologie 2020). Die häufigste Behandlungsoption stellt die Tumoresektion dar, bei der zwischen partieller und radikaler Nephrektomie unterschieden wird (Escudier 2019; Ljungberg 2020; LLP Onkologie 2020). Bei synchron metastasierten Patienten mit gutem PS kann zudem vor Beginn einer medikamentösen Systemtherapie eine zytoreduktive Nephrektomie in Betracht gezogen werden (Busch 2015; LLP Onkologie 2020; Neumann 2015). Ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil wurde bei Patienten unter systemischer Therapie nach vorheriger zytoreduktiver Nephrektomie gegenüber Patienten mit alleiniger Systemtherapie berichtet (Flanigan 2004; Heng 2014). Neuere Studien kommen allerdings zu dem Ergebnis, dass eine zytoreduktive Nephrektomie vor systemischer Therapie mit Sunitinib keine Vorteile bietet (Bex 2019; Méjean 2018). Über eine begleitende Metastasektomie sollte interdisziplinär und patientenindividuell entschieden werden (Escudier 2019; Ljungberg 2020; LLP Onkologie 2020; Neumann 2015). Die Möglichkeit einer Kompletresektion sollte als wichtiger Faktor in die Entscheidungsfindung bezüglich einer Metastasektomie einfließen (Busch 2015; Neumann 2015).

Zur systemischen Tumorthherapie kommen überwiegend zielgerichtete und immunonkologische Therapieansätze zum Einsatz. Hierfür stehen Wirkstoffe zur Verfügung, welche zielgerichtet Angiogenese und Zellproliferation steuernde Schlüsselfaktoren der Signalwege blockieren. Zu diesen Schlüsselfaktoren zählen u.a. der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor-Rezeptor (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR), der Plättchen-Wachstumsfaktor-Rezeptor (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR), der Fibroblasten-

Wachstumsfaktor-Rezeptor (fibroblast growth factor receptor, FGFR) und die Tyrosinkinase KIT (c-KIT), die zur Gruppe der Rezeptor-Tyrosinkinasen gehören (Bellmunt 2007; Busch 2015; Cohen 2005; Ljungberg 2020; Neumann 2015; Retz 2010). Zwei Signalwege, die im Zusammenhang mit dem Zellwachstum beim RCC eine wichtige Rolle spielen, sind der Mitogen-aktivierte Proteinkinase (mitogen-activated protein kinase, MAPK)- und der Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase (PI3K)-Akt-mTOR-Signalweg (Akt: Kinase mit Pleckstrin-Homologie-Domäne, mTOR: mechanistic target of rapamycin) (Bellmunt 2007; Busch 2015; Retz 2010). Im Rahmen eines immunonkologischen Therapieansatzes stehen sogenannte Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) zur systemischen Therapie zur Verfügung, die durch die Blockade von Immun-Checkpoints die immunologische Eigentoleranz modifizieren und damit eine Abwehrreaktion des Immunsystems auf das Tumorgewebe triggern.

Die wichtigsten Substanzklassen zur Behandlung des fortgeschrittenen RCC bestehen aus Tyrosinkinase-, Immun-Checkpoint- und mTOR-Inhibitoren als Mono- und als Kombinationstherapien. Eine Kombination dieser Substanzen kann sinnvoll sein, wenn entweder durch unterschiedliche Wirkmechanismen eine Resistenzentwicklung vermieden oder mit synergistischen Effekten eine verbesserte Wirksamkeit gegenüber der Monotherapie erreicht werden kann (Escudier 2019; Rassy 2020). Zur systemischen Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen RCC sind mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Lenvatinib (in Kombination mit Pembrolizumab) gegenwärtig insgesamt elf zielgerichtet wirksame Substanzen mit unterschiedlichen molekularen Angriffspunkten in internationalen Leitlinien benannt (DGHO 2020; Escudier 2019; Ljungberg 2020; LLP Onkologie 2020; Motzer 2021b; Powles 2021b; Powles 2021a):

- TKI:
  - Cabozantinib (als Monotherapie oder in Kombination mit Nivolumab)
  - Lenvatinib (in Kombination mit Pembrolizumab)
  - Pazopanib
  - Sunitinib
  - Tivozanib
- Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF)-Antikörper:
  - Bevacizumab (in Kombination mit IFN- $\alpha$ )
- mTOR-Inhibitoren:
  - Temsirolimus
- ICI:
  - Avelumab (in Kombination mit Axitinib)
  - Ipilimumab (in Kombination mit Nivolumab)
  - Nivolumab (in Kombination mit Cabozantinib oder Ipilimumab)
  - Pembrolizumab (in Kombination mit Axitinib oder Lenvatinib)

Die Therapielandschaft des fortgeschrittenen RCC unterliegt einem raschen Wandel und hat sich vor allem mit der Entwicklung zielgerichteter Therapien grundlegend verändert. Seit 2006 sind zielgerichtete Therapien immer mehr zum Behandlungsstandard geworden, welche die klassische Chemotherapie und die unspezifische Immuntherapie mit Zytokinen weitestgehend abgelöst haben. Aufgrund ausgeprägter Chemoresistenzen des RCC gegenüber den meisten gängigen Chemotherapeutika, wird vom Einsatz systemischer Chemotherapie ausdrücklich abgeraten (Ljungberg 2020; LLP Onkologie 2020). Da die für das RCC zugelassenen Zytokine Interleukin-2 (Aldesleukin) und IFN- $\alpha$  im Vergleich zu den zielgerichtet wirksamen Substanzen sowohl ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil als auch geringere Überlebensraten aufweisen, spielen sie als alleinige Zytokintherapie in nationalen und internationalen Leitlinien und gemäß aktueller Literatur in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen RCC keine Rolle mehr (Albiges 2015; Bamias 2017; Bedke 2015; Busch 2015; Escudier 2019; Ivanyi 2015; Ljungberg 2020; Ljungberg 2021; LLP Onkologie 2020). Mit der Einführung zielgerichteter Therapien stehen Patienten mit einem fortgeschrittenen und / oder metastasierten RCC wirksamere Therapieoptionen zur Verfügung, die das progressionsfreie Überleben (progression free survival, PFS) sowie OS signifikant verbessern (LLP Onkologie 2020).

Dies spiegelt sich auch in den Leitlinien nationaler und internationaler Fachgesellschaften wider, die fast ausschließlich zielgerichtet wirksame Substanzen zur systemischen Behandlung des RCC in der Erstlinie empfehlen. Hierbei zählen vor allem Wirkstoffe aus den Substanzklassen der TKI und der ICI zum derzeitigen Behandlungsstandard (Ljungberg 2021; LLP Onkologie 2020; Motzer 2021b; Powles 2021b; Powles 2021a). Bei den ersten für die Behandlung des fortgeschrittenen RCC zugelassenen TKI erfolgte die systemische Therapie zunächst als Monotherapie. Der TKI Sunitinib galt dabei jahrelang als Therapiestandard (Oing 2021). Kein anderer Wirkstoff besitzt eine vergleichbare Dichte klinischer Daten, da Sunitinib in einer Vielzahl von Studien zu neuen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen als Vergleichstherapie eingesetzt wurde. Auch die Mehrzahl der aktuell publizierten, randomisierten Studien vergleicht die jeweils neue Therapie gegenüber einer Sunitinib Monotherapie (Choueiri 2017; Choueiri 2020; Motzer 2018; Motzer 2019; Oing 2021; Rini 2019). Heute existieren mit immunonkologischen Therapien bzw. intensivierten Kombinationstherapien jedoch neue therapeutische Möglichkeiten, die häufig bevorzugt empfohlen und vermehrt eingesetzt werden, da sie Vorteile im PFS und OS gegenüber einer TKI-Monotherapie bieten und ein frühes sowie dauerhaftes Ansprechen erreichen können (Oing 2021; Rassy 2020). In den Leitlinien bestehen die empfohlenen Kombinationstherapien in der Erstlinie meist aus einem ICI und TKI bzw. zwei ICI (siehe Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3). Die Auswahl des Therapieregimes erfolgt in Abhängigkeit vom Risikoprofil des Patienten und weiteren patientenindividuellen Faktoren. Die Risikobewertung findet hierbei auf Grundlage des IMDC-Scores statt (siehe „Prognosemodelle und Risikogruppen“). So stehen gemäß der deutschen Leitlinien Patienten aller Risikogruppen die Kombination aus dem ICI Pembrolizumab bzw. Avelumab und dem TKI Axitinib als Standardtherapie zur Verfügung (DGHO 2020; LLP Onkologie 2020). Für Patienten mit intermediärem bis hohem Risiko wird darüber hinaus die Kombination der beiden ICI Nivolumab und Ipilimumab empfohlen. Für Patienten mit niedrigem und intermediärem Risiko, die keine ICI-basierte Therapie erhalten können, wird alternativ die Kombination aus dem anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab und

IFN- $\alpha$  empfohlen. Bei potenziellen Unverträglichkeiten oder falls Kontraindikationen gegen ICI bestehen, werden als Alternative eine Reihe an TKI in Monotherapie empfohlen. Sunitinib sowie Pazopanib (jedoch mit geringerem Empfehlungsgrad) können hierbei Patienten aller Risikogruppen angeboten werden. Für Patienten mit niedrigem Risiko steht außerdem Tivozanib zur Verfügung, auf das ebenfalls Patienten mit intermediärem Risiko zurückgreifen können. Für die intermediäre Risikogruppe kommt zudem Cabozantinib in Frage. Patienten mit hohem Risiko können zusätzlich ebenfalls auf Cabozantinib und Temsirolimus ausweichen (DGHO 2020; LLP Onkologie 2020).

Mit Blick auf die derzeitige Versorgungsrealität ist festzustellen, dass die Präferenz der behandelnden Ärzte hinsichtlich der Gabe ICI-basierter Therapien zwischen großen Tumorzentren / universitären Zentren und kleinen Tumorzentren / niedergelassenen Praxen stark variiert. Neben den etablierten Kombinationstherapien, bestehend aus ICI und TKI, bleiben TKI-Monotherapien gemäß einiger klinischer Experten im Versorgungsalltag eine zentrale Behandlungsoption. Gerade in kleineren Tumorzentren und den niedergelassenen Praxen spielen TKI wie Sunitinib auch für Patienten, die prinzipiell für eine ICI-basierte Therapie in Frage kommen würden, eine große Rolle. Dies dürfte nicht zuletzt der Erfahrung der Kliniker im Umgang mit dieser bewährten Wirkstoffklasse geschuldet sein, die auf der langjährig bekannten Wirksamkeit und der in zahlreichen kontrollierten Studien umfassend generierten Evidenz zur Charakterisierung der Sicherheit und Verträglichkeit beruht. Hinzu kommen patientenindividuelle Präferenzen oder etwaige Komplikationen mit dem Einsatz von ICI, die oftmals auch zu einer Entscheidung zu Gunsten eines TKI führen können. Die vergleichsweise neuen ICI-basierten Kombinationstherapien sollten zudem nur von Ärzten durchgeführt werden, die bereits ausreichend Erfahrung im Umgang mit TKI und ICI haben (Krege 2021). Dies könnte ein Grund für den zurückhaltenden Einsatz von Kombinationstherapien außerhalb großer Tumorzentren und universitärer Einrichtungen sein.

Tabelle 3-2: Therapieschemata gemäß deutscher Leitlinien

IMDC-Risiko- gruppe	niedriges Risiko	intermediäres Risiko	hohes Risiko
Kombinations- therapien	Pembrolizumab + Axitinib <sup>1</sup> Avelumab + Axitinib <sup>1</sup> Bevacizumab + IFN- $\alpha$ <sup>2</sup>	Pembrolizumab + Axitinib <sup>1</sup> Nivolumab + Ipilimumab <sup>1</sup> Avelumab + Axitinib <sup>1</sup> Bevacizumab + IFN- $\alpha$ <sup>3</sup>	Pembrolizumab + Axitinib <sup>1</sup> Nivolumab + Ipilimumab <sup>1</sup> Avelumab + Axitinib <sup>1</sup>
Monotherapien	Tivozanib <sup>2</sup> Sunitinib <sup>2</sup> Pazopanib <sup>2</sup>	Cabozantinib <sup>2</sup> Sunitinib <sup>2</sup> Tivozanib <sup>2</sup> Pazopanib <sup>2</sup>	Cabozantinib <sup>2</sup> Sunitinib <sup>2</sup> Pazopanib <sup>3</sup> Temsirolimus <sup>3</sup>
<p>1: Empfohlene Standardtherapien.            2: Alternative, falls Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten gegen Wirkstoffe der Standardtherapien vorliegen.            3: Weitere zusätzliche Therapieoptionen mit geringerem Empfehlungsgrad.            Zusätzliche Empfehlungen der S3-Leitlinie sind grau hinterlegt.            IFN: Interferon; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium            (DGHO 2020; LLP Onkologie 2020)</p>			

Tabelle 3-3: Therapieschemata gemäß europäischer Leitlinien

IMDC-Risikogruppe	niedriges Risiko	Intermediäres und hohes Risiko*
Kombinationstherapien	Pembrolizumab + Axitinib <sup>1</sup> Cabozantinib + Nivolumab <sup>1</sup> Lenvatinib + Pembrolizumab <sup>1</sup>	Pembrolizumab + Axitinib <sup>1</sup> Nivolumab + Ipilimumab <sup>1</sup> Cabozantinib + Nivolumab <sup>1</sup> Lenvatinib + Pembrolizumab <sup>1</sup>
Monotherapien	Sunitinib <sup>2</sup> Pazopanib <sup>2</sup> Tivozanib <sup>3</sup>	Sunitinib <sup>2</sup> Pazopanib <sup>2</sup> Cabozantinib <sup>3</sup>
<p>1: Empfohlene Standardtherapien.            2: Alternative zur Kombinationstherapie, falls Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten gegen Wirkstoffe der Standardtherapien vorliegen.            3: Weitere zusätzliche Therapieoptionen mit geringerem Empfehlungsgrad. Zusätzliche Empfehlungen der ESMO sind grau hinterlegt.            *: Die Zusammenfassung der beiden Risikoprofile beruht auf der Leitlinie der EAU.            EAU: European Association of Urology; ESMO: European Society for Medical Oncology;            IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium            (Ljungberg 2021; Powles 2021b; Powles 2021a)</p>		

Die genannten Therapieempfehlungen gelten in erster Linie für die Behandlung des ccRCC. Die Evidenzlage für das nicht-klarzellige RCC (non-clear cell renal cell carcinoma, nccRCC)

ist deutlich schwächer, da kaum klinische Daten zur Behandlung dieses histologischen Subtyps vorliegen (DGHO 2020; Escudier 2019; Ljungberg 2020; Motzer 2020). Zur Behandlung dieser Patienten existieren Empfehlungen zum Einsatz von Sunitinib, Pazopanib, Cabozantinib und Everolimus (Escudier 2019; Motzer 2020; Motzer 2021b), grundsätzlich sollte ein Einschluss in spezifische klinische Studien erfolgen, wenn möglich (Escudier 2019; Ljungberg 2020; Motzer 2021b). Kürzlich wurden die Ergebnisse einer Studie zu Lenvatinib in Kombination mit Everolimus an Patienten mit nccRCC publiziert (Hutson 2021).

Bei Nicht-Ansprechen bzw. bei Auftreten eines Rezidivs, rascher Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität unter Erstlinientherapie ist eine Folgetherapie indiziert (DGHO 2020; LLP Onkologie 2020). Eine präformierte, optimale Sequenz im Rahmen der Zweitlinientherapie ist nicht etabliert. Die Auswahl der Substanz ist vor allem abhängig von der Art der Vorbehandlung und orientiert sich am Behandlungsziel, am klinischen Allgemeinzustand und der Komorbidität des Patienten (DGHO 2020; LLP Onkologie 2020).

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Kispalyx<sup>®</sup> ist gemäß Fachinformation indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) in Kombination mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie (Eisai GmbH 2021a). Die Zielpopulation wurde in einer multizentrischen, randomisierten, Open-Label-Phase 3 Studie (E7080-G000-307, nachfolgend bezeichnet als Studie 307) zur Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus oder Pembrolizumab im Vergleich zu Sunitinib allein abgebildet.

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

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

Wie bereits in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, werden Patienten mit RCC nach dem jeweiligen Stadium der Erkrankung behandelt. Patienten in lokal begrenzten Stadien (UICC Stadium I bis III; 86,3 % aller Patienten mit RCC, (TRM 2021b)) werden in der Regel einer Nierenresektion und ggf. Resektion befallener Lymphknoten unterzogen. Dieser Therapieansatz ist meist kurativ.

Für Patienten mit einem fortgeschrittenem und / oder metastasiertem RCC (Stadium IV) bleibt häufig nur die Option einer palliativen Behandlung. Therapeutische Ziele sind hierbei Langzeitremission, Symptomkontrolle und eine Verlängerung der Überlebenszeit (LLP Onkologie 2020).

Die vor der Verfügbarkeit zielgerichteter Therapien im Rahmen der palliativ intendierten, systemischen Therapie eingesetzten Chemotherapeutika sind überwiegend aufgrund ausgeprägter Chemoresistenzen unwirksam und entfallen gänzlich als Behandlungsoption. Die im Rahmen der unspezifischen Immuntherapie in Deutschland zugelassenen Zytokine weisen ein vergleichsweise ungünstiges Nebenwirkungsprofil und nur geringe Überlebensraten auf. Erst mit der Einführung zielgerichteter Therapien, die wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben überwiegend aus TKI und ICI bestehen, hat sich die Prognose dieses Patientenkollektivs zunehmend verbessert. Wie bereits diskutiert, richtet sich die Auswahl der Therapie neben individuellen Patientenpräferenzen vor allem nach dem Risikoprofil des Patienten. Da einige Therapien nur für gewisse Risikogruppen empfohlen werden, stehen Patienten abhängig von ihrer Risikogruppe nur eingeschränkt Behandlungsoptionen zur Verfügung.

Trotz der durch die zielgerichteten Therapien verbesserten Behandlungssituation ist das relative 5-Jahres-Überleben der Patienten im UICC Stadium IV mit 18,3 % vergleichsweise gering (TRM 2021b). Folglich werden weiterhin neue effektivere und verträglichere Therapien dringend benötigt, die ein Fortschreiten der Erkrankung wirksam aufhalten und die Lebenszeit verlängern. Die lange als Goldstandard geltenden und im klinischen Alltag immer noch häufig als Monotherapie eingesetzten TKI haben, gerade bei Betrachtung der Wirksamkeitsparameter Ansprechen und Langzeitüberleben, für einen Teil der behandelten Patienten zu unbefriedigenden Ergebnissen geführt. Auch unter den derzeit verfügbaren, intensivierten Kombinationstherapien bleibt insbesondere die Komplettremission, ein wichtiger Surrogatparameter für das Langzeitüberleben, hinter den Erwartungen zurück.

Mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab ist nun eine weitere relevante Therapieoption zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen RCC bei Erwachsenen zugelassen. Als multipler TKI hemmt Lenvatinib zusätzlich zu VEGFR auch die Rezeptoren der FGFR 1 bis 4 und wirkt auf diese Weise einer Resistenzbildung gegen VEGF / VEGFR-Inhibitoren entgegen (Sonpavde 2014; St. Bernard 2005; Stjepanovic 2014). Durch die Hinzunahme von Pembrolizumab, welches die T-Zell-Reaktion einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor verstärkt, wird das Wirksamkeitsspektrum von Lenvatinib sinnvoll ergänzt. Aufgrund dieser komplementären Wirkmechanismen werden gleichzeitig das anti-inflammatorische Milieu der Tumormikroumgebung, die Nährstoffversorgung des Tumors durch eine Hemmung der Angiogenese und das Wachstum des Tumors durch eine Hemmung der Zellproliferation therapeutisch adressiert (Kato 2019). Dieser multifaktorielle Ansatz erschwert zusätzlich eine Resistenzbildung des Tumors (Taylor 2021). Die Wirksamkeit dieses synergistischen Ansatzes wurde bereits in klinischen Studien bei der Behandlung unterschiedlicher Tumorentitäten gezeigt (Lee 2017; Motzer 2021a; Taylor 2016; Taylor 2020; Taylor 2021).

Die Behandlungsergebnisse der Zulassungsstudie von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab belegen den klinischen Nutzen dieser Therapie. Im Rahmen der Studie 307 konnten in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen RCC mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab im Vergleich zur Monotherapie mit dem TKI Sunitinib durchweg bessere Ergebnisse in Bezug auf Überleben und Ansprechen erzielt werden. Unter

der Therapie mit Lenvatinib und Pembrolizumab konnte ein medianes PFS von 23,9 Monaten erreicht werden, welches signifikant länger im Vergleich zu Sunitinib (9,2 Monate) und zudem über alle Risikogruppen hinweg verbessert war. Insgesamt sprachen die Patienten deutlich besser auf die Kombinationstherapie an, bei der eine objektive Ansprechrates (objective response rate, ORR) von 71,0 %, eine Komplettremissionsrate bzw. ein vollständiges Tumorsprechen (complete response, CR) von 16,1 % sowie eine mediane Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR) von 25,8 Monaten beobachtet wurde. Unter Sunitinib hingegen wurde eine ORR von 36,1 %, eine CR von 4,2 % und eine mediane DOR von 14,6 Monaten erzielt. Mit der Kombinationstherapie Lenvatinib und Pembrolizumab konnte gegenüber Sunitinib zudem ein statistisch signifikanter Vorteil für OS erreicht werden (Hazard Ratio (HR) 0,66; 95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,49; 0,88]). (Motzer 2021a). Das Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie von Lenvatinib und Pembrolizumab entspricht dem Profil der Einzelsubstanzen und kann als insgesamt vorhersehbar und beherrschbar eingestuft werden (Mo 2021; Motzer 2021a).

Zusammenfassend werden mit der Kombination des TKI Lenvatinib und des ICI Pembrolizumab die Therapieziele Langzeitremission, Symptomkontrolle und eine Verlängerung der Überlebenszeit für Patienten im AWG erreicht. Durch die hohe Komplettremissionsrate, die in diesem Maß bislang unter den derzeit im AWG verfügbaren Therapien nicht beobachtet werden konnte (Motzer 2021a), kann die Prognose der Patienten deutlich verbessert werden. Patienten mit fortgeschrittenem RCC aller Risikogruppen steht somit eine neue, verträgliche und sehr wirksame Behandlungsoption in der Erstlinientherapie zur Verfügung. Trotz der durch die Einführung von verschiedenen zielgerichtet wirksamen Substanzen mit unterschiedlichen molekularen Angriffspunkten in den letzten Jahren erfolgten Erweiterung des Therapiespektrums stellt Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab einen wesentlichen Fortschritt dar und kommt dem weiterhin hohen therapeutischen Bedarf nach effektiveren Therapien mit beherrschbarem Verträglichkeitsprofil in diesem Patientenkollektiv entgegen.

Diese Kombinationstherapie hat aufgrund des herausragenden therapeutischen Nutzens bereits Einzug in die europäischen Leitlinien der EAU und ESMO sowie der amerikanischen Leitlinie des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) gehalten. In beiden Leitlinien wird die Kombinationstherapie als Standardtherapie zur Behandlung von Patienten aller Risikogruppen empfohlen (Ljungberg 2021; Motzer 2021b; Powles 2021b; Powles 2021a).

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden.*

*Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Zur Schätzung der Inzidenz und Prävalenz des RCC wurden eine orientierende Literaturrecherche sowie eine Handrecherche durchgeführt. Es konnten keine RCC-spezifischen epidemiologischen Daten identifiziert werden, jedoch Daten zur Schätzung aller Nierenkarzinome (ICD-10 C64: Bösartige Neubildung der Niere). RCC stellen mit 96 % den größten Anteil an allen Nierenkarzinomen dar (siehe Abschnitt 3.2.1) (RKI 2020). Folgende Datenquellen wurden identifiziert:

- Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI
- Datenbank der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID)
- Gemeinsamer Bericht des RKI und der GEKID: „Krebs in Deutschland“ (RKI 2020)

Das ZfKD sammelt Daten aus den Landeskrebsregistern (ZfKD 2021a). Nach Überprüfung auf Vollständigkeit und Plausibilität der Daten werden unter anderem Erkrankungs-, Sterbe- und Überlebensraten sowie Prävalenzen berechnet. Die Daten können über Datenbankabfragen extrahiert werden.

Die GEKID stellt im sogenannten „GEKID-Atlas“ auf Grundlage der in den Krebsregistern der Bundesländer registrierten Neuerkrankungen Daten zur Inzidenz, 5-Jahres-Überlebensrate und Mortalität dar (GEKID 2021). Auf Grundlage der länderspezifischen Daten wird zudem eine Hochrechnung für Deutschland vorgenommen. Im Vergleich zu früheren Versionen des „GEKID-Atlas“ ist die aktuelle Hochrechnung jedoch vom ZfKD durchgeführt worden (GEKID 2021) und damit deckungsgleich mit den Zahlen des ZfKD. Da die Zahlen im Rahmen der Datenbank des ZfKD jedoch zwischenzeitlich aktualisiert wurden, werden in diesem Dossier nur die Zahlen des ZfKD verwendet, da diese dem aktuellsten Stand entsprechen und die Primärquelle darstellen.

Eine weitere herangezogene Quelle stellt der alle zwei Jahre von ZfKD und GEKID gemeinsam veröffentlichte Bericht „Krebs in Deutschland“ zu Häufigkeiten und Entwicklungen von Krebserkrankungen in Deutschland dar (RKI 2020; ZfKD 2021a).

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

Zur Schätzung der Inzidenz wurden Daten von zwei der drei oben genannten Quellen (ZfKD sowie „Krebs in Deutschland“) für das Jahr 2016 (aktuellste Jahreszahl in beiden Quellen) herangezogen (RKI 2020; ZfKD 2021b, 2021c) (Tabelle 3-4). Die Unsicherheit der Schätzung ist über eine Spanne aus den zwei Datensätzen angegeben. Der niedrigste Wert pro Geschlecht wird als Untergrenze und der höchste Wert pro Geschlecht als Obergrenze definiert (Tabelle 3-4). Im Jahr 2016 lag die Anzahl der Neuerkrankungen für Männer zwischen 9.280 und 9.411 und für Frauen zwischen 5.360 und 5.519 (Tabelle 3-4). Insgesamt wurde im Jahr 2016 bei

14.640 bis 14.930 Personen ein Nierenkarzinom diagnostiziert (Tabelle 3-4). Die altersstandardisierte Erkrankungsrate lag im Jahr 2016 für Männer zwischen 15,7 und 16,0 pro 100.000 und für Frauen zwischen 7,5 und 7,8 pro 100.000 (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Spanne der Inzidenz (Fallzahlen und standardisierte Erkrankungsraten) des Nierenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2016

	Fallzahlen			Standardisierte Erkrankungsrate*		
	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt
Untergrenze <sup>1</sup>	9.280	5.360	14.640	15,7	7,5	23,2
Obergrenze <sup>2</sup>	9.411	5.519	14.930	16,0	7,8	23,8
1: (RKI 2020)						
2: (ZfKD 2021b, 2021c)						
*: Altersstandardisiert nach Europastandard, pro 100.000						

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

Zur Schätzung der altersabhängigen Inzidenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms wurde der Datensatz des ZfKD herangezogen (ZfKD 2021c) (Tabelle 3-5). Da nur eine Quelle vorhanden ist, kann bei den altersabhängigen Schätzungen keine Angabe zur Unsicherheit gemacht werden. Die höchste Inzidenz liegt sowohl bei Männern als auch bei Frauen in der Altersgruppe 75 bis 79 Jahre (Tabelle 3-5). Im Bericht „Krebs in Deutschland“ ist die altersabhängige Inzidenz graphisch, aber nicht numerisch dargestellt (RKI 2020). Hier liegt die höchste Inzidenz in der Altersgruppe 80 bis 84 Jahre. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 68 Jahren und für Frauen bei 72 Jahren (RKI 2020).

Da Lenvatinib nur für erwachsene Patienten (definiert als Personen  $\geq 18$  Jahre) zugelassen ist (siehe Abschnitt 3.4) (Eisai GmbH 2021a), wurde die Inzidenz des Nierenkarzinoms für erwachsene Patienten berechnet (Tabelle 3-6). Da in den verwendeten Quellen Altersgruppen mit Patienten von 10 bis 14 Jahren und von 15 bis 19 Jahren gebildet wurden, wird als Näherung für die Inzidenz ein Patient ab 15 Jahren als erwachsen definiert. Die Inzidenz der erwachsenen Patienten liegt für Männer bei 9.235 bis 9.366, für Frauen bei 5.307 bis 5.466 und für beide Geschlechter bei 14.542 bis 14.832 (Tabelle 3-6). Der Anteil der inzidenten Patienten von 0 bis 14 Jahre beträgt lediglich 0,66 bis 0,67 % der Gesamtinzidenz. Aufgrund des geringen Anteils von 0- bis 14-Jährigen an der Gesamtinzidenz werden in den folgenden Berechnungen alle Altersgruppen eingeschlossen. Dieses Vorgehen mit Berücksichtigung von Patienten jeden Alters führt zu einer leichten Überschätzung der Zielpopulation.

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

Altersgruppe	Männer	Frauen	Gesamt
0 - 4	34	37	71
5 - 9	6	11	17
10 - 14	<5*	5	<10*
15 - 19	<5*	<5*	<10*
20 - 24	9	6	15
25 - 29	18	16	34
30 - 34	43	31	74
35 - 39	104	45	149
40 - 44	186	74	260
45 - 49	438	185	623
50 - 54	760	321	1.081
55 - 59	999	457	1.456
60 - 64	1.226	587	1.813
65 - 69	1.373	684	2.057
70 - 74	1.424	771	2.195
75 - 79	1.456	990	2.446
80 - 84	828	749	1.577
85+	501	547	1.048

\* Häufigkeiten unter fünf Erkrankungen werden vom ZfKD aus Datenschutzgründen nicht ausgewiesen.  
ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten  
(ZfKD 2021c)

Tabelle 3-6: Spanne der Inzidenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2016 für die Altersgruppe 15 bis 85+ Jahre

	Männer	Frauen	Gesamt
Untergrenze <sup>1</sup>	9.235	5.307	14.542
Obergrenze <sup>2</sup>	9.366	5.466	14.832

1: (RKI 2020), abzüglich der Neuerkrankungen in den Altersgruppen < 15 (ZfKD 2021c)  
2: (ZfKD 2021c)

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

Im Bericht „Krebs in Deutschland“ werden Angaben zur 5-Jahres-Prävalenz bezogen auf die Jahre 2015 und 2016 gemacht (RKI 2020). Über die Datenbank des ZfKD können für das Jahr 2016 Daten zur 1-Jahres-, 2-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-Prävalenz abgefragt werden.

Zur Schätzung der 5-Jahres-Prävalenzen wurden Daten des Berichts „Krebs in Deutschland“ und des ZfKD für 2016 extrahiert (RKI 2020; ZfKD 2021d) (Tabelle 3-7). Ebenso wie die Inzidenz ist auch die 5-Jahres-Prävalenz für Männer (36.242 bis 37.900) wesentlich höher als für Frauen (21.216 bis 21.900) (Tabelle 3-7). Die 5-Jahres-Prävalenz für beide Geschlechter liegt zwischen 57.458 und 59.800 (Tabelle 3-7).

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

	Männer	Frauen	Gesamt
Untergrenze <sup>1</sup>	36.242	21.216	57.458
Obergrenze <sup>2</sup>	37.900	21.900	59.800
1: (ZfKD 2021d) 2: (RKI 2020)			

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

Zur Schätzung der altersabhängigen 5-Jahres-Prävalenz liegen ausschließlich Daten der Datenbank des ZfKD vor (ZfKD 2021d) (Tabelle 3-8). Die 5-Jahres-Prävalenz steigt für beide Geschlechter mit zunehmendem Alter. Insgesamt ist die 5-Jahres-Prävalenz in jeder Altersgruppe bei Männern höher als bei Frauen (Tabelle 3-8). Sowohl für Männer als auch für Frauen ist die 5-Jahres-Prävalenz in der Altersgruppe 75 Jahre und älter am höchsten (10.727 bzw. 8.837) (Tabelle 3-8).

Da die jüngste Altersgruppe Patienten von 0 bis 44 Jahren einschließt, kann nicht analog zur Inzidenz die Prävalenz nur für erwachsene Patienten dargestellt werden (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms in Deutschland im Jahr 2016 nach Altersgruppen

Altersgruppe	Männer	Frauen	Gesamt
0 - 44	1.518	862	2.380
45 - 54	4.679	1.924	6.603
55 - 64	8.602	3.951	12.553
65 - 74	10.716	5.642	16.358
75+	10.727	8.837	19.564
(ZfKD 2021d)			

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

### **Änderung der Inzidenz**

Die altersstandardisierten Erkrankungsraten bewegen sich seit Ende der 1990er Jahre auf einem konstanten Niveau und sinken bei beiden Geschlechtern seit 2008 leicht. Die absoluten Neuerkrankungszahlen bei den Männern stiegen bis ca. 2009 kontinuierlich und schwanken seitdem um ca. 9.500 Neuerkrankungen, während bei den Frauen kein klarer Anstieg oder Rückgang verzeichnet werden kann (RKI 2020). Als Näherung wurde die Inzidenzentwicklung über die für das Jahr 2020 prognostizierten rohen Erkrankungsraten aus dem Bericht „Krebs in Deutschland“ und der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes vorhergesagt (Destatis 2021c, 2021d; RKI 2020) (Tabelle 3-9). Die für 2020 prognostizierte rohe Erkrankungsrate beträgt für Männer 23,9 und für Frauen 13,6 pro 100.000 (RKI 2020). Die prognostizierte Änderung der Inzidenz ist als Spanne angegeben. Hierzu wurde als Untergrenze mit Variante 10 (Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung) und als Obergrenze mit Variante 15 (Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung) der Bevölkerungsvorausberechnung gerechnet. Die prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2020 liegt für Männer bei 9.834 und für Frauen bei 5.739 (Tabelle 3-9). Diese liegt leicht über der durch das RKI und GEKID in ihrer Publikation „Krebs in Deutschland“ vorgenommenen Prognose für das Jahr 2020, wonach im Jahr 2020 9.700 Männer sowie 5.700 Frauen neu an einem Nierenkarzinom erkranken. Für beide Geschlechter können aufgrund der fast identischen Prognosen beider Varianten der Bevölkerungsvorausberechnungen keine Schwankungen der Inzidenz angegeben werden. Für das Jahr 2021 liegt die prognostizierte Zahl der Neuerkrankungen für Männer bei 9.849 und für Frauen bei 5.746 (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Prognose der Inzidenz des Nierenkarzinoms über die rohe Erkrankungsrate und die Bevölkerungsvorausberechnung

Jahr	Männer				Frauen			
	Anzahl Männer in Deutschland in 1.000 <sup>1</sup>		Inzidenz, Anzahl der Neuerkrankungen <sup>2</sup>		Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000 <sup>1</sup>		Inzidenz, Anzahl der Neuerkrankungen <sup>2</sup>	
	UG	OG	UG	OG	UG	OG	UG	OG
2020	41.147	41.147	9.834	9.834	42.200	42.201	5.739	5.739
2021	41.211	41.211	9.849	9.849	42.247	42.247	5.746	5.746
2022	41.254	41.254	9.860	9.860	42.274	42.275	5.749	5.749
2023	41.276	41.276	9.865	9.865	42.281	42.282	5.750	5.750
2024	41.277	41.277	9.865	9.865	42.268	42.269	5.748	5.749
2025	41.257	41.257	9.860	9.860	42.234	42.235	5.744	5.744
2026	41.215	41.217	9.850	9.851	42.178	42.180	5.736	5.736

1: Statistisches Bundesamt, 14. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung;  
 Untergrenze: Variante 10: Bevölkerungsminimum G1-L1-W1 (Destatis 2021c, 2021d)  
 Obergrenze: Variante 15: Geburten niedrig, LE geringer Anstieg G1-L1-W2 (Destatis 2021c, 2021d);  
 G1: Geburtenrate bei 1,4 Kinder je Frau; L1: Moderater Anstieg der Lebenserwartung bei Geburt für Jungen 82,5 und für Mädchen 86,4 Jahre.; W1: Nettozuwanderung durchschnittlich circa 147.000 Personen pro Jahr;  
 W2: Nettozuwanderung durchschnittlich circa 221.000 Personen pro Jahr.

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

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

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

### Änderung der Prävalenz

Die 1-Jahres- und die 5-Jahres-Prävalenz wurde über den Anteil der 1-Jahres- bzw. 5-Jahres-Prävalenten im Jahr 2016 an der Bevölkerung im Jahr 2016 prognostiziert (Destatis 2021a; ZfKD 2021d). Die prognostizierte 1-Jahres-Prävalenz liegt für das Jahr 2021 für Männer bei 8.654 und für Frauen bei 5.070 (Tabelle 3-10). Die prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz liegt für das Jahr 2021 für Männer bei 36.678 und für Frauen bei 21.546 (Tabelle 3-11). Für beide Geschlechter sind nur äußerst minimale Schwankungen der 1-Jahres- und 5-Jahres-Prävalenzen prognostiziert.

Tabelle 3-10: Prognose der 1-Jahres-Prävalenz über die 1-Jahres-Prävalenz im Jahr 2016 und die Bevölkerungsvorausberechnung

Jahr	Männer				Frauen			
	Anzahl Männer in Deutschland in 1.000 <sup>1</sup>		1-Jahres-Prävalenz <sup>2</sup>		Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000 <sup>1</sup>		1-Jahres-Prävalenz <sup>2</sup>	
	UG	OG	UG	OG	UG	OG	UG	OG
2020	41.147	41.147	8.641	8.641	42.200	42.201	5.064	5.064
2021	41.211	41.211	8.654	8.654	42.247	42.247	5.070	5.070
2022	41.254	41.254	8.663	8.663	42.274	42.275	5.073	5.073
2023	41.276	41.276	8.668	8.668	42.281	42.282	5.074	5.074
2024	41.277	41.277	8.668	8.668	42.268	42.269	5.072	5.072
2025	41.257	41.257	8.664	8.664	42.234	42.235	5.068	5.068
2026	41.215	41.217	8.655	8.656	42.178	42.180	5.061	5.062

1: Statistisches Bundesamt, 14. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung; Untergrenze: Variante 10: Bevölkerungsminimum G1-L1-W1 (Destatis 2021c, 2021d); Obergrenze: Variante 15: Geburten niedrig, LE geringer Anstieg G1-L1-W2 (Destatis 2021c, 2021d); G1: Geburtenrate bei 1,4 Kinder je Frau; L1: Moderater Anstieg der Lebenserwartung bei Geburt für Jungen 82,5 und für Mädchen 86,4 Jahre.; W1: Nettozuwanderung durchschnittlich circa 147.000 Personen pro Jahr; W2: Nettozuwanderung durchschnittlich circa 221.000 Personen pro Jahr.

2: Eigene Berechnung:

Anteil 1-Jahres-Prävalente im Jahr 2016 an Bevölkerung im Jahr 2016 (Destatis 2021a; ZfKD 2021d)

Männer:  $8.383/40.697.118 \cdot 100 = 0,021 \%$

Frauen:  $4.900/41.824.535 \cdot 100 = 0,012 \%$

Untergrenze:

1-Jahres-Prävalenz Männer = (Untergrenze Anzahl Männer in Deutschland) \* 0,021 / 100

1-Jahres-Prävalenz Frauen = (Untergrenze Anzahl Frauen in Deutschland) \* 0,012 / 100

Obergrenze:

1-Jahres-Prävalenz Männer = (Obergrenze Anzahl Männer in Deutschland) \* 0,021 / 100

1-Jahres-Prävalenz Frauen = (Obergrenze Anzahl Frauen in Deutschland) \* 0,012 / 100

OG: Obergrenze; UG: Untergrenze

Tabelle 3-11: Prognose der 5-Jahres-Prävalenz über die 5-Jahres-Prävalenz im Jahr 2016 und die Bevölkerungsvorausberechnung

Jahr	Männer				Frauen			
	Anzahl Männer in Deutschland in 1.000 <sup>1</sup>		5-Jahres-Prävalenz <sup>2</sup>		Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000 <sup>1</sup>		5-Jahres-Prävalenz <sup>2</sup>	
	UG	OG	UG	OG	UG	OG	UG	OG
2020	41.147	41.147	36.621	36.621	42.200	42.201	21.522	21.523
2021	41.211	41.211	36.678	36.678	42.247	42.247	21.546	21.546
2022	41.254	41.254	36.716	36.716	42.274	42.275	21.560	21.560
2023	41.276	41.276	36.736	36.736	42.281	42.282	21.563	21.564
2024	41.277	41.277	36.737	36.737	42.268	42.269	21.557	21.557
2025	41.257	41.257	36.719	36.719	42.234	42.235	21.539	21.540
2026	41.215	41.217	36.681	36.683	42.178	42.180	21.511	21.512

1: Statistisches Bundesamt, 14. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung;  
 Untergrenze: Variante 10: Bevölkerungsminimum G1-L1-W1 (Destatis 2021c, 2021d);  
 Obergrenze: Variante 15: Geburten niedrig, LE geringer Anstieg G1-L1-W2 (Destatis 2021c, 2021d);  
 G1: Geburtenrate bei 1,4 Kinder je Frau; L1: Moderater Anstieg der Lebenserwartung bei Geburt für Jungen 82,5 und für Mädchen 86,4 Jahre.; W1: Nettozuwanderung durchschnittlich circa 147.000 Personen pro Jahr;  
 W2: Nettozuwanderung durchschnittlich circa 221.000 Personen pro Jahr.

2: Eigene Berechnung:  
Anteil 5-Jahres-Prävalente im Jahr 2016 an Bevölkerung im Jahr 2016 (Destatis 2021a; ZfKD 2021d)  
 Männer:  $36.242/40.697.118 \cdot 100 = 0,089 \%$   
 Frauen:  $21.216/41.824.535 \cdot 100 = 0,051 \%$

Untergrenze:  
 5-Jahres-Prävalenz Männer = (Untergrenze Anzahl Männer in Deutschland) \* 0,089/100  
 5-Jahres-Prävalenz Frauen = (Untergrenze Anzahl Frauen in Deutschland) \* 0,051/100

Obergrenze:  
 5-Jahres-Prävalenz Männer = (Obergrenze Anzahl Männer in Deutschland) \* 0,089/100  
 5-Jahres-Prävalenz Frauen = (Obergrenze Anzahl Frauen in Deutschland) \* 0,051/100

OG: Obergrenze; UG: Untergrenze

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Kisplyx ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) in Kombination mit Pembrolizumab zur Erstlinientherapie (Gesamtpopulation)	3.844 – 3.892	3.393 – 3.436
Patienten mit günstigem IMDC Risikoprofil	736 – 745	650 – 658
Patienten mit intermediärem / ungünstigem IMDC Risikoprofil	3.108 – 3.147	2.743 – 2.778
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Gemäß der gültigen Fachinformation ist Kisplyx® indiziert in Kombination mit Pembrolizumab zur Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) (Eisai GmbH 2021a).

Zur Abschätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird als Basis die in Abschnitt 3.2.3 beschriebene Prognose der Inzidenz des Nierenkarzinoms herangezogen. Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird sequentiell bestimmt. In einem ersten Schritt wird ausgehend von der Anzahl der Patienten mit Nierenkarzinom die Anzahl an Patienten mit RCC bestimmt. Anschließend wird der Anteil an Patienten mit fortgeschrittenem RCC abgeschätzt und eine Einteilung nach den Risikoprofilen günstig und intermediär / ungünstig vorgenommen. In einem letzten Schritt wird der Anteil der in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) Versicherten an der Zielpopulation bestimmt.

### **Patienten mit Nierenkarzinom**

Die Abschätzung der Anzahl der Patienten mit Nierenkarzinom im Jahr 2021 erfolgt im Einklang mit der vorgeschlagenen Herangehensweise des Instituts für Qualität und

Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in der Nutzenbewertung zum Wirkstoff Avelumab in Kombination mit Axitinib für die angestrebte Indikation und somit ausschließlich unter Verwendung der Inzidenz (IQWiG 2020b). Da noch keine offizielle Prognose für das Jahr 2021 vorliegt, wird die letztpublizierte Prognose für 2020 als Untergrenze für die Anzahl der Patienten mit Nierenkarzinom im Jahr 2021 herangezogen. Als Obergrenze wird die selbst prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2021 verwendet (Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Anzahl Patienten mit Nierenkarzinom in Deutschland im Jahr 2021

	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>	<b>Gesamt</b>
Untergrenze <sup>1</sup>	9.700	5.700	15.400
Obergrenze <sup>2</sup>	9.849	5.746	15.595
1: Prognostizierte Inzidenz für 2020 des RKI (RKI 2020)			
2: Prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2021 (Tabelle 3-9)			
RKI: Robert Koch-Institut			

### Patienten mit RCC

Der Anteil der RCC an allen Nierenkarzinomen liegt bei 96 % (siehe Abschnitt 3.2.1) (RKI 2020). Somit lässt sich aus der Anzahl der Patienten mit Nierenkarzinom im Jahr 2021 die Anzahl der Patienten mit RCC ableiten. Demnach sind im Jahr 2021 9.312 bis 9.455 Männer und 5.472 bis 5.516 Frauen an einem RCC erkrankt (Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Anzahl Patienten mit RCC in Deutschland im Jahr 2021

	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>	<b>Gesamt</b>
Untergrenze	9.312	5.472	14.784
Obergrenze	9.455	5.516	14.971
Werte aus Tabelle 3-13 multipliziert mit dem Faktor 0,96 (RKI 2020)			

### Patienten mit fortgeschrittenem RCC

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

fortgeschrittenem RCC zu einem bestimmten Stadium nach UICC zwar nicht für jeden Einzelnen, jedoch für den ganz überwiegenden Großteil der Patienten möglich.

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

Von Günther et al. wurde im Rahmen einer Darstellung der Versorgungssituation durch bundesweite Auswertungen von Daten klinischer Krebsregister die Verteilung der UICC-Stadien für die Diagnosejahre 2002 bis 2011 ermittelt (Günther 2014). Für das Jahr 2011 wurden Daten von 4.807 Patienten ausgewertet und folgende Verteilung auf die Stadien ermittelt: Stadium I: 61,1 %; Stadium II: 6,6 %; Stadium III: 14,8 %; Stadium IV: 13,5 %; keine Stadien-Zuteilung: 3,9 %. Demnach beträgt der Anteil an Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Diagnose in Stadium IV befinden, 13,5 % (Tabelle 3-15). Die Zahlen zum Stadium IV sind vergleichbar mit den vom Tumorregister München veröffentlichten Daten, die bei der Analyse des Relativen Überlebens Daten von 1998 bis 2020 auswerten und dabei einen Anteil von 13,7 % für UICC-Stadium IV ausweisen (RKI 2020; TRM 2021b). Da die von Günther et al. ermittelten Werte auf einer bundesweiten Auswertung beruhen, wird im Nachfolgenden ausschließlich auf die dort berichteten 13,5 % verwiesen.

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

Gemäß der UICC-Klassifikation werden auch Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung ohne Fernmetastasen oder ohne Nachweis von regionären Lymphknotenmetastasen in Stadium IV eingeordnet (O'Sullivan 2017). Es wird davon ausgegangen, dass für den Großteil, der sich im Stadium IV befindlichen Patienten, aufgrund der fortgeschrittenen Erkrankung eine systemische Therapie angezeigt ist. Da allerdings keine Daten verfügbar sind, für wie viele der sich in Stadium IV befindlichen Patienten noch eine operative Therapie infrage

kommt, wird bei der oben genannten Vorgehensweise tendenziell von einer gewissen Überschätzung der Zielpopulation ausgegangen.

Eine Summierung des Anteils der Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Diagnose in Stadium IV befinden und des Anteils der Patienten, die im Laufe der Behandlung eine Progression aus den Stadien I bis III in Stadium IV erfahren, ergibt den Anteil der Patienten, die sich in Stadium IV befinden (Tabelle 3-15). Demnach werden sich im Jahr 2021 3.844 bis 3.892 Patienten mit RCC in Stadium IV befinden (Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Patienten beider Geschlechter mit fortgeschrittenem RCC (UICC Stadium IV) in Deutschland im Jahr 2021

	<b>Untergrenze</b>	<b>Obergrenze</b>
Anteil Stadium IV bei Diagnose <sup>1</sup>	13,5 %	13,5 %
Anteil Progression in Stadium IV <sup>2</sup>	12,5 %	12,5 %
Anteil Patienten in Stadium IV <sup>3</sup>	26,0 %	26,0 %
Anzahl Patienten in Stadium IV <sup>4</sup>	3.844	3.892
1: (Günther 2014)		
2: Multiplikation des Anteils, der Patienten, die sich bei Diagnose in Stadium I bis III befinden (82,5 %) und des Anteils der Patienten, die nach Wolff et al. ein Rezidiv entwickeln (15,2 %) (Günther 2014; Wolff 2016)		
3: Summe Anteil Stadium IV bei Diagnose und Anteil Progression in Stadium IV		
4: Werte aus Tabelle 3-14, Spalte Gesamt, multipliziert mit Faktor 0,26		

### **Patienten mit günstigem bzw. intermediärem / ungünstigem Risikoprofil**

Eine Einteilung der Patientenpopulation in die verschiedenen IMDC-Risikoprofile erfolgt anhand der vom IQWiG für die Indikation empfohlenen Publikation von Goebell et al. (Goebell 2018; IQWiG 2020a). Darin wurden für 350 Patienten IMDC-Profile erhoben, wobei die Ergebnisse lediglich in Prozent angegeben werden. Demnach fehlen für 33 % der 350 Patienten Informationen zum Risikoprofil, 13 % haben ein günstiges, 39 % ein intermediäres, und 16 % ein ungünstiges Risikoprofil. Aufgrund des relativ hohen Patientenanteils ohne Angaben zum jeweiligen Risikoprofil ist die Einteilung in Risikoprofile grundsätzlich mit Unsicherheit behaftet. Für die Herleitung der Zielpopulation wird angenommen, dass sich die fehlenden Werte bei Goebell et al. anteilig auf die einzelnen Risikoprofile aufteilen. Damit weisen 19,1 % aller Patienten ein günstiges, 57,4 % ein intermediäres, und 23,4 % ein ungünstiges Risikoprofil auf (Tabelle 3-16). Übertragen auf die Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem RCC (Tabelle 3-15), weisen 736 bis 745 Patienten ein günstiges, 2.208 bis 2.236 ein intermediäres und 900 bis 911 ein ungünstiges Risikoprofil auf (Tabelle 3-16). Werden die Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil, wie vom G-BA vorgegeben, zu einer Gruppe zusammengefasst, ergibt sich eine Anzahl von 3.108 bis 3.147.

Tabelle 3-16: Patientenverteilung nach IMDC-Risikoprofil

Risikoprofil	Patientenanteil basierend auf Goebell et al.	Anzahl Patienten in der Zielpopulation (Untergrenze)	Anzahl Patienten in der Zielpopulation (Obergrenze)
<b>Günstig</b>	19,1 %	736	745
<b>Intermediär</b>	57,4 %	2.208	2.236
<b>Ungünstig</b>	23,4 %	900	911
Eigene Berechnung (Eisai GmbH 2021b) basierend auf (Goebell 2018)			

### Patienten in der GKV

Der Anteil der Versicherten in der GKV wurde aus der aktuellsten amtlichen Mitgliederstatistik (BMG 2021) sowie den aktuellen Bevölkerungszahlen (Destatis 2021b) berechnet. Da die aktuellste Bevölkerungszahl für Juni 2021 ausgewiesen wird, wird für die Anzahl der Patienten in der GKV die Mitgliederzahl in diesem Monat herangezogen. Demnach beträgt der Anteil der Versicherten in der GKV aktuell 88,28 %. Folglich beträgt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 3.393 bis 3.436 (Tabelle 3-17).

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

	Untergrenze	Obergrenze
Anteil Patienten in GKV <sup>1</sup>	88,28 %	88,28 %
Anzahl Patienten in GKV <sup>2</sup>	3.393	3.436
1: (BMG 2021; Destatis 2021b)		
2: Werte aus Tabelle 3-15 multipliziert mit Faktor 0,8828		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

**Zusammenfassung: Herleitung der Zielpopulation**

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

<b>Herleitungsschritte</b>	<b>Untergrenze</b>	<b>Obergrenze</b>
Anzahl Patienten mit Nierenkarzinom	15.400	15.595
Anteil Patienten mit RCC	96,0 %	96,0 %
Anzahl Patienten mit RCC	14.784	14.971
Anteil Patienten in Stadium IV	26,0 %	26,0 %
Anzahl Patienten in Stadium IV	3.844	3.892
... mit günstigem IMDC-Risikoprofil*	736	745
... mit intermediärem / ungünstigem IMDC-Risikoprofil*	3.108	3.147
<b>Zielpopulation in der GKV</b>		
Anteil Patienten in GKV	88,28 %	88,28 %
Anzahl Patienten in GKV	3.393	3.436
... mit günstigem IMDC-Risikoprofil*	650	658
... mit intermediärem / ungünstigem IMDC-Risikoprofil*	2.743	2.778
<p>*: Die Unterteilung in IMDC-Risikoprofile ist zur Übersichtlichkeit aufgrund der vom G-BA vorgenommenen Unterteilung der Zielpopulation hinsichtlich der ZVT eingefügt.  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; RCC: Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie  (Eisai GmbH 2021b)</p>		

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Lenvatinib (Kispalyx®)	Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC)	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	3.393 – 3.436
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

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

Die Anzahl der erwachsenen GKV-Patienten mit fortgeschrittenem RCC, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen bei der Behandlung mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab besteht, beträgt unter Berücksichtigung der Angaben zu Prävalenz und Inzidenz im Abschnitt 3.2.3 und der Ausführungen in Abschnitt 3.2.4, insbesondere der Tabelle 3-18 3.393 bis 3.436.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen*

*berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

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

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

Zur Beschreibung der Erkrankung (Abschnitt 3.2.1) und des therapeutischen Bedarfs (Abschnitt 3.2.2) erfolgte am 01.03.2021 und am 05.05.2021 eine orientierende Suche nach nationalen und internationalen Leitlinien, die Informationen zum RCC liefern. Die Aktualität der identifizierten Leitlinien wurde am 01.10.2021 überprüft und ggf. wurden veraltete Versionen gegen aktuelle Versionen ausgetauscht. Dabei wurden folgende Leitlinien identifiziert:

- Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) (Leitlinienprogramm Onkologie), 2020: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms (LLP Onkologie 2020)
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), 2020: Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) Leitlinie – Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (DGHO 2020)
- Escudier B.; Porta C.; Schmidinger M. et al., 2019: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (Escudier 2019)
- Powels T., 2021: Recent eUpdate to the ESMO Clinical Practice Guidelines on renal cell carcinoma on cabozantinib and nivolumab for first-line clear cell renal cancer. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (Powles 2021a)
- Powels T.; Albiges L.; Bex A. et al., 2021: ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma (Powles 2021b)
- Ljungberg B.; Albiges L.; Bensalah B. et al., 2020: EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma (Ljungberg 2020)
- Ljungberg B.; Albiges L.; Bedke J. et al, 2021: EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma (Ljungberg 2021)
- Motzer R.; Jonasch E.; Boyle S. et al, 2020: NCCN Guidelines<sup>®</sup> Insights: Kidney Cancer, Version 1.2021 (Motzer 2020)

- Motzer R.; Jonasch E.; Agarwal N. et al, 2021: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Kidney Cancer, Version 2.2022 (Motzer 2021b)

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

Zur Beantwortung spezifischer Fragestellungen erfolgten Handrecherchen über den Zeitraum vom 01.03.2021 bis 01.10.2021 über Suchmaschinen im Internet mit relevanten Schlagwörtern, z.B. „Klassifikation“, „(Histo)Pathologie“, „fortgeschrittenes (progredientes) Nierenzellkarzinom“, „metastasiertes Nierenzellkarzinom“, „inoperables Nierenzellkarzinom“ oder „Subtypen“. Außerdem wurden die Referenzlisten bereits identifizierter relevanter Artikel gesichtet, um weitere relevante Publikationen zu lokalisieren. Die identifizierten Publikationen wurden auf ihre Verwendbarkeit überprüft; bei Eignung wurde der Volltext gelesen. Eingeschlossen wurden alle Publikationen, die neben den o.g. Quellen einen zusätzlichen relevanten Informationsgewinn zu den folgenden Themen erbrachten:

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

Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland (Abschnitt 3.2.3) und der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) wurden am 01.03.2021 und 05.05.2021

- auf den Internetseiten des ZfKD,
- der GEKID,
- des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) und
- des Statistischen Bundesamtes

Daten heruntergeladen bzw. recherchiert.

Die Aktualität von Internetdokumenten wurde am 25.11.2021 überprüft und diese, wenn nötig, ausgetauscht.

Ergänzend hierzu wurde zwischen dem 01.03.2021 und 05.05.2021 eine Recherche über Suchmaschinen im Internet mit relevanten Schlagwörtern, z.B. „renal cell carcinoma“, „epidemiology“, „incidence“, „prevalence“, „Epidemiologie“, „Nierenzellkarzinom“, „Nierenkrebs“, „Inzidenz“ und „Prävalenz“, durchgeführt. Die Recherche erfolgte nicht systematisch. Treffer wurden online gescreent. Die Aktualität von Internetdokumenten wurde am 25.11.2021 überprüft und diese, wenn nötig, ausgetauscht.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Albiges L., Choueiri T., Escudier B. et al. 2015. *A systematic review of sequencing and combinations of systemic therapy in metastatic renal cancer*. *European urology* 67 (1), S. 100–110.
2. Alt A. L., Boorjian S. A., Lohse C. M. et al. 2011. *Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma*. *Cancer* 117 (13), S. 2873–2882.
3. American Cancer Society (ACS) 2020. *Kidney Cancer (Adult) - Renal Cell Carcinoma*. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8659.00.pdf>, abgerufen am: 25.11.2021.
4. Bamias A., Escudier B., Sternberg C. N. et al. 2017. *Current Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Critical Evaluation*. *The oncologist* 22 (6), S. 667–679.
5. Bedke J., Kruck S., Gakis G. et al. 2015. *Checkpoint modulation - A new way to direct the immune system against renal cell carcinoma*. *Human vaccines & immunotherapeutics* 11 (5), S. 1201–1208.
6. Belldegrun A. S. 2007. *Renal Cell Carcinoma: Prognostic Factors and Patient Selection*. *European urology* 7 (Supplement 6), S. 477–483.
7. Bellmunt J. 2007. *Current Treatment in Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC): Impact of Targeted Therapies in the Management of RCC*. *European urology* 6 (7), S. 484–491.
8. Bex A., Mulders P., Jewett M. et al. 2019. *Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial*. *JAMA oncology* 5 (2), S. 164–170.
9. Bosniak M. A. 1986. *The current radiological approach to renal cysts*. *Radiology* 158 (1), S. 1–10.
10. Bundesgesundheitsministerium (BMG) 2021. *Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand: Monatswerte Januar - September 2021*. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/Januar\\_bis\\_September\\_2021\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_September_2021_bf.pdf), abgerufen am: 25.11.2021.
11. Busch J., Erber B., Magheli A. et al. 2015. *Metastasiertes Nierenzellkarzinom: Status der Therapie 2015*. *Deutsches Ärzteblatt* 112 (37), S. 1-7.
12. Cairns P. 2011. *Renal Cell Carcinoma*. *Cancer Biomark* 9 (1-6), S. 461–473.

13. Choueiri T. K., Halabi S., Sanford B. L. et al. 2017. *Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the alliance A031203 CABOSUN trial*. *Journal of Clinical Oncology* 35 (6), S. 591–597.
14. Choueiri T. K., Powles T., Burotto M. et al. 2020. *Nivolumab + cabozantinib vs sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: First results from the randomized phase 3 CheckMate 9ER trial*. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 31 (Supplement 4), S. 1159.
15. Chow W.-H., Gridley G., Fraumeni J. F. et al. 2000. *Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men*. *The New England journal of medicine* 343 (18), S. 1305–1311.
16. Choyke P. L., Glenn G. M., Walther M. M. et al. 2003. *Hereditary renal cancers*. *Radiology* 226 (1), S. 33–46.
17. Clague J., Lin J., Cassidy A. et al. 2009. *Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis*. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* 18 (3), S. 801–807.
18. Cohen H. T. und McGovern F. J. 2005. *Renal-cell carcinoma*. *The New England journal of medicine* 353 (23), S. 2477–2490.
19. Corgna E., Betti M., Gatta G. et al. 2007. *Renal cancer*. *Critical reviews in oncology/hematology* 64 (3), S. 247–262.
20. Decker H. J. 2007. *Hereditäre Nierentumoren: Aktuelle Aspekte zur genetischen Beratung*. *medgen* 19 (2), S. 239–244.
21. Delahunt B., Chevillat J. C., Martignoni G. et al. 2013. *The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters*. *The American journal of surgical pathology* 37 (10), S. 1490–1504.
22. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2020. *Nierenzellkarzinom (Hypernephrom): Onkopedia Leitlinien. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 25.11.2021.
23. Eisai GmbH 2021a. *Fachinformation Kisplyx® 4 mg/10 mg Hartkapseln. Lenvatinib. Stand November 2021*. Data on file.
24. Eisai GmbH 2021b. *Lenvatinib (Kisplyx®) Modul 3 - Herleitung der Zielpopulation*. Data on file.
25. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. 2019. *Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 30 (5), S. 706–720.

26. Flanigan R. C., Mickisch G., Sylvester R. et al. 2004. *Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis*. The Journal of urology 171 (3), S. 1071–1076.
27. Gago-Dominguez M., Yuan J. M., Castela J. E. et al. 2001. *Family history and risk of renal cell carcinoma*. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention 10 (9), S. 1001–1004.
28. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) 2021. *Atlas der Krebsinzidenz und Krebsmortalität der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID): Der interaktive Krebs-Atlas der GEKID. Methodische Hinweise. Stand April 2021*. Verfügbar unter: <https://atlas.gekid.de/CurrentVersion/Methoden%20GEKID%20Atlas.pdf>, abgerufen am: 25.11.2021.
29. Goebell P. J., Staehler M., Müller L. et al. 2018. *Changes in Treatment Reality and Survival of Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma – Analyses From the German Clinical RCC-Registry*. Clinical genitourinary cancer 16 (6), S. e1101-e1115.
30. Greco F. 2013. *Metastatic renal cell carcinoma: an invincible enemy?* European urology 63 (4), S. 653-654.
31. Günther B. und Wegener G. 2014. *Versorgungsdaten im Bereich Nierenkarzinom: 5. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz*. Verfügbar unter: <https://docplayer.org/76098868-Arbeitsgemeinschaft-deutscher-tumorzentren-e-v-5-bundesweite-onkologische-qualitaetskonferenz-2014.html>, abgerufen am: 25.11.2021.
32. Heng D. Y., Xie W., Regan M. M. et al. 2009. *Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study*. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 27 (34), S. 5794–5799.
33. Heng D. Y. C., Wells J. C., Rini B. I. et al. 2014. *Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*. European urology 66 (4), S. 704–710.
34. Heng D. Y. C., Xie W., Regan M. M. et al. 2013. *External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study*. The Lancet Oncology 14 (2), S. 141–148.
35. Hutson T. E., Michaelson M. D., Kuzel T. M. et al. 2021. *A Single-arm, Multicenter, Phase 2 Study of Lenvatinib Plus Everolimus in Patients with Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma*. European urology 80 (2), S. 162–170.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016. *Nivolumab (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: IQWiG-Berichte – Nr. 415*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1445/2016->

- 05-01\_D-230\_Nivolumab\_nAWG-Niere\_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf, abgerufen am: 25.11.2021.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020a. *Avelumab (Nierenzellkarzinom) - 2. Addendum zum Auftrag A19-95: IQWiG-Berichte - Nr. 902*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3503/2020-05-14\\_Addendum2-IQWiG\\_Avelumab\\_D-504.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3503/2020-05-14_Addendum2-IQWiG_Avelumab_D-504.pdf), abgerufen am: 25.11.2021.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020b. *Avelumab (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: IQWiG-Berichte - Nr. 885*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3420/2019-12-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Avelumab\\_D-504.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3420/2019-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Avelumab_D-504.pdf), abgerufen am: 25.11.2021.
39. Ivanyi P. und Grünwald V. 2015. *Die Systemische Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms – Zurück in die Zukunft?* Aktuelle Urologie 46 (6), S. 467–472.
40. Kato Y., Tabata K., Kimura T. et al. 2019. *Lenvatinib plus anti-PD-1 antibody combination treatment activates CD8+ T cells through reduction of tumor-associated macrophage and activation of the interferon pathway*. PloS one 14 (2), S. 1-18.
41. Keegan K. A., Schupp C. W., Chamie K. et al. 2012. *Histopathology in Surgically Treated Renal Cell Carcinoma: Survival Differences by Subtype and Stage*. The Journal of urology 188 (2), S. 391–397.
42. Kim S. P., Alt A. L., Weight C. J. et al. 2011. *Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort*. The Journal of urology 185 (6), S. 2035–2039.
43. Krege S. und Doehn C. 2021. *Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom: Neuerungen beim Einsatz zielgerichteter Therapien*. Deutsches Ärzteblatt 118 (11), S. 6–11.
44. Lee C. T., Katz J., Fearn P. A. et al. 2002. *Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information*. Urologic oncology 7 (4), S. 135–140.
45. Lee C.-H., Makker V., Rasco D. et al. 2017. *A phase 1b/2 trial of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with renal cell carcinoma*. Annals of Oncology 28 (Supplement 5), S. v295-v296.
46. Leibovich B. C., Lohse C. M., Crispen P. L. et al. 2010. *Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma*. The Journal of urology 183 (4), S. 1309–1315.
47. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, DKG und DKH (LLP Onkologie) 2020. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: Langversion 2.0 - August 2020*. AWMF-Registernummer: 043/017OL. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version\\_2/LL\\_Nierenzellkarzinom\\_Langversion\\_2.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_2/LL_Nierenzellkarzinom_Langversion_2.0.pdf), abgerufen am: 25.11.2021.

48. Ljungberg B., Albiges L., Bensalah K. et al. 2020. *EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma*. Verfügbar unter: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>, abgerufen am: 25.11.2021.
49. Ljungberg B., Albiges L., Bedke J. et al. 2021. *EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma*. Verfügbar unter: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Renal-Cell-Carcinoma-2021.pdf>, abgerufen am: 25.11.2021.
50. Lopez-Beltran A., Carrasco J. C., Cheng L. et al. 2009. *2009 update on the classification of renal epithelial tumors in adults*. International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association 16 (5), S. 432–443.
51. Méjean A., Ravaud A., Thezenas S. et al. 2018. *Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma*. The New England journal of medicine 379 (5), S. 417–427.
52. Mo D.-C., Luo P.-H., Huang S.-X. et al. 2021. *Safety and efficacy of pembrolizumab plus lenvatinib versus pembrolizumab and lenvatinib monotherapies in cancers: A systematic review*. International immunopharmacology 91, S. 1–9.
53. Motzer R., Alekseev B., Rha S.-Y. et al. 2021a. *Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma*. The New England journal of medicine 384 (14), S. 1289–1300.
54. Motzer R. J., Bacik J. und Mazumdar M. 2004. *Prognostic Factors for Survival of Patients with Stage IV Renal Cell Carcinoma: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience*. Clinical Cancer Research 10 (Supplement), S. 6302s-6303s.
55. Motzer R. J., Jonasch E., Agarwal N. et al. 2021b. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>): Kidney Cancer Version 2.2022*. Verfügbar unter: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#site](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site), abgerufen am: 25.11.2021.
56. Motzer R. J., Jonasch E., Boyle S. et al. 2020. *NCCN Guidelines Insights: Kidney Cancer, Version 1.2021: Featured Updates to the NCCN Guidelines*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN 18 (9), S. 1160–1170.
57. Motzer R. J., Mazumdar M., Bacik J. et al. 1999. *Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma*. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 17 (8), S. 2530–2540.
58. Motzer R. J., Penkov K., Haanen J. et al. 2019. *Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma*. The New England journal of medicine 380 (12), S. 1103–1115.
59. Motzer R. J., Tannir N. M., McDermott D. F. et al. 2018. *Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma*. CheckMate 214. The New England journal of medicine 378 (14), S. 1277–1290.
60. Mueller-Lisse U. G. und Mueller-Lisse U. L. 2010. *Imaging of advanced renal cell carcinoma*. World journal of urology 28 (3), S. 253–261.

61. Neumann E., Stenzl A. und Bedke J. 2015. *Metastasiertes Nierenzellkarzinom - Zytoreduktive Nephrektomie und Metastasenresektion*. RCC-Symposium. Hämatologie und Onkologie 5 (15), S. 80–83.
62. Ng C. S., Wood C. G., Silverman P. M. et al. 2008. *Renal Cell Carcinoma: Diagnosis, Staging, and Surveillance*. American Journal of Roentgenology 191 (4), S. 1220–1232.
63. Novara G., Ficarra V., Antonelli A. et al. 2010. *Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed?* European urology 58 (4), S. 588–595.
64. Oing C. und Bokemeyer C. 2021. *Erweiterung der Kombinationsmöglichkeiten in der Erstlinientherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms mit Nivolumab plus Cabozantinib: Ergebnisse der CheckMate-9ER-Studie*. Der Onkologe 2021 (27), S. 168–171.
65. Orphanet 2021. *Nierenzellkarzinom: ORPHA217071*. Verfügbar unter: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=DE&data\\_id=18821&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=Nierenzellkarzinom&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Krankheit\(n\)/Krankheitsgruppe=Nierenzellkarzinom&title=Nierenzellkarzinom&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=18821&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Nierenzellkarzinom&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheit(n)/Krankheitsgruppe=Nierenzellkarzinom&title=Nierenzellkarzinom&search=Disease_Search_Simple), abgerufen am: 25.11.2021.
66. O'Sullivan B., Mason M., Asamura H. et al. 2017. *Kapitel 9: Kidney*. S. 194-196, in: Brierley J. D., Gospodarowicz M. K. und Wittekind, C. (Hrsg.), *UICC TNM Classification of Malignant Tumours*, 8. Aufl. Wiley Blackwell, S. 194-196.
67. Padala S. A., Barsouk A., Thandra K. C. et al. 2020. *Epidemiology of Renal Cell Carcinoma*. World journal of oncology 11 (3), S. 79–87.
68. Patard J.-J., Leray E., Rioux-Leclercq N. et al. 2005. *Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience*. Journal of Clinical Oncology 23 (12), S. 2763–2771.
69. Pavlovich C. P. und Schmidt L. S. 2004. *Searching for the hereditary causes of renal-cell carcinoma*. Nature reviews. Cancer 4 (5), S. 381–393.
70. Piechota J., Wörtler K., van Ahlen H. et al. 1997. *Rationelle Diagnostik und operative Therapie des Nierenzellkarzinoms mit Tumorthrombus in der V. cava*. Der Urologe [A] 36 (1), S. 54–63.
71. Pischon T., Lahmann P. H., Boeing H. et al. 2006. *Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)*. International journal of cancer 118 (3), S. 728–738.
72. Powles T. 2021a. *Recent eUpdate to the ESMO Clinical Practice Guidelines on renal cell carcinoma on cabozantinib and nivolumab for first-line clear cell renal cancer: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 32 (3), S. 422–423.

73. Powles T., Albiges L., Bex A. et al. 2021b. *ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma*. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 32 (12), S. 1511–1519.
74. Rassy E., Flippot R. und Albiges L. 2020. *Tyrosine kinase inhibitors and immunotherapy combinations in renal cell carcinoma*. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 12 (n.a.), S. 1–13.
75. Retz M. und Gschwend J. E. 2010. *Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms*. TZM News. Verfügbar unter: [http://www.tumorzentrum-muenchen.de/fileadmin/Downloads/TZMNews2010\\_01.pdf](http://www.tumorzentrum-muenchen.de/fileadmin/Downloads/TZMNews2010_01.pdf), abgerufen am: 25.11.2021.
76. Rini B. I., Plimack E. R., Stus V. et al. 2019. *Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma*. *The New England journal of medicine* 380 (12), S. 1116–1127.
77. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) 2020. *Krebs in Deutschland für 2015/2016: 12. Ausgabe. Korrigierte Fassung vom 17.08.2020*. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile), abgerufen am: 25.11.2021.
78. Sonpavde G., Willey C. D. und Sudarshan S. 2014. *Fibroblast growth factor receptors as therapeutic targets in clear-cell renal cell carcinoma*. *Expert opinion on investigational drugs* 23 (3), S. 305–315.
79. Srigley J. R., Delahunt B., Eble J. N. et al. 2013. *The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia*. *The American journal of surgical pathology* 37 (10), S. 1469–1489.
80. St. Bernard R., Zheng L., Liu W. et al. 2005. *Fibroblast growth factor receptors as molecular targets in thyroid carcinoma*. *Endocrinology* 146 (3), S. 1145–1153.
81. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2021a. *Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Geschlecht: GENESIS-Tabelle: 12411-0003*. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0003&levelindex=0&levelid=1586529053948>, abgerufen am: 25.11.2021.
82. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2021b. *Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2021*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2021.html?view=main>, abgerufen am: 25.11.2021.
83. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2021c. *Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung: Ausprägungen*. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=variable&code=BEVPR1&levelindex=0&levelid=1614603911010#abreadcrumb>, abgerufen am: 25.11.2021.

84. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2021d. *Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre: GENESIS-Tabelle 12421-0002*. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=0&levelid=1619729607386#abreadcrumb>, abgerufen am: 25.11.2021.
85. Stjepanovic N. und Capdevila J. 2014. *Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: specific role of lenvatinib*. *Biologics: Targets & Therapy* 8 (n.a.), S. 129–139.
86. Sun M., Lughezzani G., Jeldres C. et al. 2009. *A proposal for reclassification of the Fuhrman grading system in patients with clear cell renal cell carcinoma*. *European urology* 56 (5), S. 775–781.
87. Sun M., Shariat S. F., Cheng C. et al. 2011. *Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review*. *European urology* 60 (4), S. 644–661.
88. Taylor M., Dutcus C. E., Schmidt E. et al. 2016. *A phase 1b trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEM) in patients with selected solid tumors*. *Annals of Oncology* 27 (Supplement 6), S. vi266–vi295.
89. Taylor M. H., Lee C.-H., Makker V. et al. 2020. *Phase IB/II Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma, Endometrial Cancer, and Other Selected Advanced Solid Tumors*. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 38 (11), S. 1154–1163.
90. Taylor M. H., Schmidt E. V., Dutcus C. et al. 2021. *The LEAP program: lenvatinib plus pembrolizumab for the treatment of advanced solid tumors*. *Future oncology (London, England)* 17 (6), S. 637–647.
91. Tumorregister München (TRM) 2021a. *ICD-10 C64: Nierenkarzinom: Inzidenz und Mortalität*. Verfügbar unter: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC64\\_\\_G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC64__G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf), abgerufen am: 25.11.2021.
92. Tumorregister München (TRM) 2021b. *ICD-10 C64: Nierenkarzinom: Survival*. Verfügbar unter: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64\\_\\_G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64__G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf), abgerufen am: 25.11.2021.
93. Weikert S., Boeing H., Pischon T. et al. 2008. *Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition*. *American journal of epidemiology* 167 (4), S. 438–446.
94. Wolff I., May M., Hoschke B. et al. 2016. *Do we need new high-risk criteria for surgically treated renal cancer patients to improve the outcome of future clinical trials in the adjuvant setting? Results of a comprehensive analysis based on the multicenter CORONA database*. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 42 (5), S. 744–750.

95. World Health Organization (WHO) 2004. *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. IARC Press, Lyon.
96. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2021a. *Das ZfKD: Aufgaben*. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/ZfKD/Aufgaben/aufgaben\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/ZfKD/Aufgaben/aufgaben_node.html), abgerufen am: 25.11.2021.
97. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2021b. *Datenbankabfrage - Inzidenz. Fallzahlen & Altersstandardisierte Rate im Jahr 2016: Stand 16.03.2021*. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html), abgerufen am: 25.11.2021.
98. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2021c. *Datenbankabfrage - Inzidenz. Fallzahlen nach Altersgruppen im Jahr 2016: Stand 16.03.2021*. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html), abgerufen am: 25.11.2021.
99. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2021d. *Datenbankabfrage - Prävalenz. Fallzahlen nach Altersgruppen im Jahr 2016: Stand 16.03.2021*. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html), abgerufen am: 25.11.2021.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich

*begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Lenvatinib (Kispplx®) (Eisai GmbH 2021a)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	Kontinuierlich, einmal täglich oral	365	1
<b>Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib (Kispplx®)</b>				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) (MSD Sharp & Dohme GmbH 2021)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	Zyklisch: einmal alle drei Wochen intravenös	17	1
		Zyklisch: einmal alle sechs Wochen intravenös	9	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Kombinationstherapie Pembrolizumab + Axitinib</b>				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) (MSD Sharp & Dohme GmbH 2021)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	Zyklisch: einmal alle drei Wochen intravenös	17	1
		Zyklisch: einmal alle sechs Wochen intravenös	9	1
Axitinib (INLYTA®) (Pfizer 2021)		Kontinuierlich, zweimal täglich oral	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Kombinationstherapie Nivolumab + Ipilimumab</b>				
Nivolumab (OPDIVO®) (BMS 2021a)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score $\geq 3$ )	<u>Erhaltungstherapie alle 2 Wochen</u> <u>1. Jahr:</u> Zyklisch: einmal alle drei Wochen intravenös während der 12-wöchigen Initialtherapie in Kombination mit Ipilimumab, gefolgt von alle zwei Wochen intravenös als Monotherapie	24	1
		<u>Folgejahre:</u> Zyklisch: alle zwei Wochen intravenös als Monotherapie	26	1
		<u>Erhaltungstherapie alle 4 Wochen</u> <u>1. Jahr:</u> Zyklisch: einmal alle drei Wochen intravenös während der 12-wöchigen Initialtherapie in Kombination mit Ipilimumab, gefolgt von alle vier Wochen intravenös als Monotherapie	13	1
		<u>Folgejahre:</u> Zyklisch: alle vier Wochen intravenös als Monotherapie	13	1
Ipilimumab (YERVOY®) (BMS 2021b)		Zyklisch: einmal alle drei Wochen intravenös während der 12-wöchigen Initialtherapie in Kombination mit Nivolumab	4	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Kombinationstherapie Avelumab + Axitinib</b>				
Avelumab (BAVENCIO®) (Merck 2021)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score $\geq 3$ )	Zyklisch: einmal alle zwei Wochen intravenös	26	1
Axitinib (INLYTA®) (Pfizer 2021)		Kontinuierlich, zweimal täglich oral	365	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium</p>				

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

### Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Pembrolizumab

Die Angaben in Tabelle 3-20 zu Lenvatinib und Pembrolizumab als Bestandteil der Kombinationstherapie wurden den aktuell gültigen Fachinformationen von Lenvatinib (Kisplyx®) mit Stand November 2021 und Pembrolizumab (KEYTRUDA®) mit Stand November 2021 entnommen (Eisai GmbH 2021a; MSD Sharp & Dohme GmbH 2021).

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

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### **Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Axitinib (INLYTA®)**

Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib ist gemäß Fachinformation zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt.

Pembrolizumab wird dabei entweder alle drei oder alle sechs Wochen als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben (MSD Sharp & Dohme GmbH 2021).

Eine Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität. Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben (MSD Sharp & Dohme GmbH 2021). Für die Dauer der Behandlung wird daher rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, was für die Behandlung alle drei Wochen in 17 Behandlungszyklen und entsprechend 17 Behandlungstagen und für die Behandlung alle sechs Wochen in neun Behandlungszyklen und entsprechend neun Behandlungstagen für Pembrolizumab pro Jahr resultiert.

Gemäß Fachinformation wird Axitinib in der Kombinationstherapie mit Pembrolizumab in Form von Filmtabletten kontinuierlich oral verabreicht. Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich je 5 mg. Die Therapie sollte so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis inakzeptable Toxizität auftritt, die nicht durch gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln oder Dosisanpassungen beherrschbar ist (Pfizer 2021). Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. Für die Dauer der Behandlung wird daher ebenfalls ein Jahr (365 Tage) angenommen, entsprechend 365 Behandlungstage.

#### ***Nivolumab (OPDIVO®) in Kombination mit Ipilimumab (YERVOY®)***

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wird gemäß Fachinformation initial in vier Zyklen alle drei Wochen als intravenöse Infusion an jeweils einem Behandlungstag pro Zyklus verabreicht (BMS 2021a, 2021b). Dabei wird zunächst Nivolumab intravenös infundiert, gefolgt von Ipilimumab. Nach der initialen Kombinationstherapie folgt eine zweite Phase, in der Nivolumab als Monotherapie intravenös infundiert wird (Erhaltungstherapie). Dabei erfolgt die Gabe von Nivolumab entweder alle zwei Wochen (erstmalig nach dreiwöchiger Pause nach der letzten Dosis der Initialtherapie) oder alle vier Wochen (erstmalig nach sechswöchiger Pause nach der letzten Dosis der Initialtherapie), je nach Therapieschema.

Die Behandlung sollte so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis der Patient die Behandlung nicht mehr verträgt (BMS 2021a, 2021b). Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben.

Bezogen auf das erste Jahr ergeben sich je nach Therapieschema 24 Zyklen (vier Zyklen alle drei Wochen als Kombinationstherapie und 20 Zyklen alle zwei Wochen als Monotherapie) und entsprechend 24 Behandlungstage, oder 13 Zyklen (vier Zyklen alle drei Wochen als Kombinationstherapie und neun Zyklen alle vier Wochen als Monotherapie) und entsprechend 13 Behandlungstage.

Im zweiten und allen folgenden Jahren ergeben sich bei der Erhaltungstherapie mit Nivolumab je nach Therapieschema 26 Zyklen und 26 Behandlungstage bzw. 13 Zyklen und 13 Behandlungstage. Eine Behandlung mit Ipilimumab findet im zweiten oder in den folgenden Jahren nicht statt.

***Avelumab (BAVENCIO®) in Kombination mit Axitinib (INLYTA®)***

Gemäß Fachinformation ist Avelumab in Kombination mit Axitinib für die Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom indiziert.

Avelumab wird in der Kombinationstherapie mit Axitinib alle zwei Wochen in Form einer 60-minütigen intravenösen Infusion verabreicht. Die Behandlung sollte bis zur Progression oder zum Auftreten von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen fortgeführt werden (Merck 2021). Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben, weshalb von 26 Infusionen (entspricht 26 Behandlungstagen) für Avelumab pro Jahr auszugehen ist.

Gemäß Fachinformation wird Axitinib in Form von Filmtabletten kontinuierlich verabreicht, so lange ein klinischer Nutzen besteht und keine inakzeptablen Toxizitäten auftreten (Pfizer 2021). Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. Für die Dauer der Behandlung mit Axitinib werden 365 Tage pro Jahr angenommen, was 365 Behandlungstagen entspricht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-20). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Lenvatinib (Kispplx®) (Eisai GmbH 2021a)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	Kontinuierlich, einmal täglich oral	365
<b>Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib (Kispplx®)</b>			
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) (MSD Sharp & Dohme GmbH 2021)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	Zyklisch: einmal alle drei Wochen intravenös	17
		Zyklisch: einmal alle sechs Wochen intravenös	9

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Kombinationstherapie Pembrolizumab + Axitinib</b>			
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) (MSD Sharp & Dohme GmbH 2021)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	Zyklisch: einmal alle drei Wochen intravenös	17
		Zyklisch: einmal alle sechs Wochen intravenös	9
Axitinib (INLYTA®) (Pfizer 2021)		Kontinuierlich, zweimal täglich oral	365
<b>Kombinationstherapie Nivolumab + Ipilimumab</b>			
Nivolumab (OPDIVO®) (BMS 2021a)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandel- tem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC- Score $\geq 3$ )	<u>Erhaltungstherapie alle 2 Wochen</u> <u>1. Jahr:</u> Zyklisch: einmal alle drei Wochen intravenös während der 12-wöchigen Initialtherapie in Kombination mit Ipilimumab, gefolgt von alle zwei Wochen intravenös als Monotherapie	24
		<u>Folgejahre:</u> Zyklisch: alle zwei Wochen intravenös als Monotherapie	26
		<u>Erhaltungstherapie alle 4 Wochen</u> <u>1. Jahr:</u> Zyklisch: einmal alle drei Wochen intravenös während der 12-wöchigen Initialtherapie in Kombination mit Ipilimumab, gefolgt von alle vier Wochen intravenös als Monotherapie	13
		<u>Folgejahre:</u> Zyklisch: alle vier Wochen intravenös als Monotherapie	13

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Ipilimumab (YERVOY®) (BMS 2021b)		Zyklisch: einmal alle drei Wochen intravenös während der 12-wöchigen Initialtherapie in Kombination mit Nivolumab	4
<b>Kombinationstherapie Avelumab + Axitinib</b>			
Avelumab (BAVENCIO®) (Merck 2021)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC- Score $\geq 3$ )	Zyklisch: einmal alle zwei Wochen intravenös	26
Axitinib (INLYTA®) (Pfizer 2021)		Kontinuierlich, zweimal täglich oral	365
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Lenvatinib (Kispplx®) (Eisai GmbH 2021a)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	365	20 mg	7.300 mg [365*20 mg]
<b>Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib (Kispplx®)</b>				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) (MSD Sharp & Dohme GmbH 2021)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	17	200 mg	3.400 mg [17*200 mg]
		9	400 mg	3.600 mg [9*400 mg]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Kombinationstherapie Pembrolizumab + Axitinib</b>				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) (MSD Sharp & Dohme GmbH 2021)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	17	200 mg	3.400 mg [17*200 mg]
		9	400 mg	3.600 mg [9*400 mg]
Axitinib (INLYTA®) (Pfizer 2021)		365	5 mg (zweimal täglich)	3.650 mg [365*2*5 mg]
<b>Kombinationstherapie Nivolumab<sup>1</sup> + Ipilimumab<sup>1</sup></b>				
Nivolumab (OPDIVO®) (BMS 2021a)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)	<u>1. Jahr:</u> 24	231 mg (Initialphase, 4 Dosen) + 240 mg (Monotherapie, 20 Zyklen)	5.724 mg [4*231 mg + 20*240 mg]
		<u>Folgejahre:</u> 26	240 mg	6.240 mg [26*240 mg]
		<u>1. Jahr:</u> 13	231 mg (Initialphase, 4 Dosen) + 480 mg (Monotherapie, 9 Zyklen)	5.244 mg [4*231 mg + 9*480 mg]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<u>Folgejahre:</u> 13	480 mg	6.240 mg [13*480 mg]
Ipilimumab (YERVOY®) (BMS 2021b)		4	77 mg	308 mg [4*77 mg]
<b>Kombinationstherapie Avelumab + Axitinib</b>				
Avelumab (BAVENCIO®) (Merck 2021)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score $\geq 3$ )	26	800 mg	20.800 mg [26*800 mg]
Axitinib (INLYTA®) (Pfizer 2021)		365	5 mg (zweimal täglich)	3.650 mg [365*2*5 mg]
<p>1: Für KG-abhängige Wirkstoffdosierungen erfolgte die Berechnung anhand des vom Statistischen Bundesamtes ermittelten durchschnittlichen KG von 77 kg (Destatis 2018).  IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; kg: Kilogramm;  KG: Körpergewicht; mg: Milligramm</p>				

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

Für Wirkstoffe, deren Dosierung vom Körpergewicht (KG) abhängig ist, erfolgt die Berechnung der Dosis anhand der Daten des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes von 2017 (Destatis 2018). Demnach beträgt für einen Erwachsenen das durchschnittliche KG 77 kg. Bei der Berechnung der erforderlichen Mengen wurde dem G-BA gefolgt, eventuell entstehenden Verwurf rechnerisch mit einzubeziehen. Eine regelhafte Dosisveränderung der Wirkstoffe ist – sofern nicht anders angegeben – nicht vorgesehen.

### Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Pembrolizumab

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Lenvatinib und Pembrolizumab als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib pro Patient basieren auf den Vorgaben der gültigen Fachinformation zu Lenvatinib (Kispplx®) (Eisai GmbH 2021a). Laut der Fachinformation von Kispplx® beträgt die empfohlene Dosis Lenvatinib 20 mg einmal täglich. Die 20 mg pro Tag werden mit der Gabe von zwei Hartkapseln à 10 mg erreicht. Laut der

Fachinformation von Pembrolizumab beträgt die empfohlene Dosis Pembrolizumab als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen (MSD Sharp & Dohme GmbH 2021). Die 200 mg Pembrolizumab werden mit zwei Durchstechflaschen à 4 ml (je ml: 25 mg Pembrolizumab) erreicht, die 400 mg entsprechend mit vier Durchstechflaschen à 4 ml. Für die Kombinationstherapie Lenvatinib und Pembrolizumab ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 7.300 mg Lenvatinib und 3.400 mg Pembrolizumab (bei einer Behandlung alle drei Wochen) bzw. 3.600 mg Pembrolizumab (bei einer Behandlung alle sechs Wochen) pro Patient (Tabelle 3-22).

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch für die Wirkstoffe der ZVT wurden ebenfalls den jeweiligen Fachinformationen entnommen.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wurde anhand der jeweiligen Dosierungsangaben in den Fachinformationen (BMS 2021a, 2021b; Merck 2021; Pfizer 2021) der betrachteten Arzneimittel und der prognostizierten Behandlungstage pro Jahr (Tabelle 3-21) geschätzt.

#### ***Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Axitinib (INLYTA®)***

Der durchschnittliche Jahresverbrauch pro Patient ergibt sich aus der Dosierungsempfehlung in der Fachinformation von Pembrolizumab von 200 mg pro Behandlung alle drei Wochen bzw. 400 mg pro Behandlung alle sechs Wochen (MSD Sharp & Dohme GmbH 2021). Für die Behandlung alle drei Wochen beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 17 Behandlungstagen pro Jahr 3.400 mg. Pro Behandlungstag werden pro Patienten zwei Durchstechflaschen à 100 mg benötigt. Bei einer Behandlung alle sechs Wochen beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei neun Behandlungstagen pro Jahr 3.600 mg und es werden pro Behandlungstag pro Patient vier Durchstechflaschen à 100 mg benötigt.

Gemäß der Fachinformation von Axitinib ist eine Dosierung von 5 mg zweimal täglich vorgesehen (Pfizer 2021). Bei einer kontinuierlichen Behandlung ergeben sich 365 Behandlungstage pro Jahr. Dies entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 3.650 mg. Für die Jahrestherapie eines Patienten werden somit 730 Filmtabletten à 5 mg benötigt.

#### ***Nivolumab (OPDIVO®) in Kombination mit Ipilimumab (YERVOY®)***

Die empfohlene Dosis von Nivolumab beträgt gemäß der Fachinformation 3 mg/kg KG einmal alle drei Wochen für vier Dosen (Initialtherapie, insgesamt zwölf Wochen) in Kombination mit 1 mg/kg KG von Ipilimumab (BMS 2021a, 2021b). Unter Berücksichtigung des oben genannten durchschnittlichen KG eines Erwachsenen in Deutschland von 77 kg ergibt sich pro Gabe eine Gesamtdosis von 231 mg Nivolumab sowie 77 mg Ipilimumab. Dies wird erreicht mit zwei Durchstechflaschen à 100 mg sowie einer Durchstechflasche à 40 mg Nivolumab und zwei Durchstechflaschen à 50 mg Ipilimumab.

Nach der viermaligen initialen Kombinationstherapie erfolgt eine Monotherapie mit Nivolumab, die gemäß Fachinformation je nach Therapieschema 240 mg alle zwei Wochen

oder 480 mg alle vier Wochen beträgt, wobei wie oben beschrieben unterschiedlich lange Behandlungspausen zu beachten sind.

Bei einer anschließenden Monotherapie mit der 480 mg Dosierung ergeben sich 13 Behandlungen (vier Behandlungen Nivolumab (4\*231 mg) in Kombination mit Ipilimumab und neun Behandlungen mit Nivolumab als Monotherapie (9\*480 mg)). Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch von insgesamt 5.244 mg Nivolumab pro Jahr. Pro Behandlungstag in der Monotherapie mit 480 mg alle vier Wochen werden vier Durchstechflaschen à 100 mg und zwei Durchstechflaschen à 40 mg Nivolumab notwendig.

Bei dem Therapieschema mit einer Dosierung von 240 mg ergeben sich insgesamt 24 Behandlungen (vier Behandlungen Nivolumab (4\*231 mg) in Kombination mit Ipilimumab und 20 Behandlungen mit Nivolumab als Monotherapie (20\*240 mg)). Dies entspricht einem durchschnittlichen Verbrauch von insgesamt 5.724 mg Nivolumab pro Jahr. Pro Behandlungstag in der Monotherapie mit 240 mg alle zwei Wochen werden zwei Durchstechflaschen à 100 mg und eine Durchstechflasche à 40 mg Nivolumab notwendig.

Im Rahmen der Kombinationstherapie in der Initialphase ergibt sich für Ipilimumab bei vier Behandlungen ein durchschnittlicher Verbrauch von 308 mg Ipilimumab. Unter Berücksichtigung des Verwurfs entspricht das acht Durchstechflaschen à 50 mg pro Patient im ersten Jahr.

#### ***Avelumab (BAVENCIO®) in Kombination mit Axitinib (INLYTA®)***

Der durchschnittliche Jahresverbrauch pro Patient für Avelumab basiert auf der Dosierungsangabe der Fachinformation von 800 mg pro Behandlung (Merck 2021). Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient beträgt bei 26 Behandlungstagen im Jahr damit 20.800 mg. Pro Verabreichung werden vier Durchstechflaschen à 200 mg benötigt.

Gemäß der Fachinformation von Axitinib ist eine Dosierung von 5 mg zweimal täglich vorgesehen (Pfizer 2021). Bei einer kontinuierlichen Behandlung ergeben sich 365 Behandlungstage pro Jahr. Dies entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 3.650 mg. Für die Jahrestherapie eines Patienten werden somit 730 Filmtabletten à 5 mg benötigt.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach*

Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Lenvatinib (Kispplx <sup>®</sup> , (Eisai GmbH 2021a)), PZN 12448131	1.496,60 (10 mg Hartkapseln, 30 St)	1.412,58 [1,77 <sup>1</sup> ; 82,25 <sup>2</sup> ]
Pembrolizumab (KEYTRUDA <sup>®</sup> , (MSD Sharp & Dohme GmbH 2021)), PZN 10749897	3.037,06 (100 mg Infusionslösungskonzentrat, 4 ml)	2.865,12 [1,77 <sup>1</sup> ; 170,17 <sup>2</sup> ]
Axitinib (INLYTA <sup>®</sup> , (Pfizer 2021)), PZN 9890024	3.597,14 (5 mg Filmtabletten, 56 St)	3.595,37 [1,77 <sup>1</sup> ]
Nivolumab (OPDIVO <sup>®</sup> , (BMS 2021a)), PZN 11024601	544,32 (40 mg Infusionslösungskonzentrat, 4 ml)	513,02 [1,77 <sup>1</sup> ; 29,53 <sup>2</sup> ]
Nivolumab (OPDIVO <sup>®</sup> , (BMS 2021a)), PZN 11024618	1.344,24 (100 mg Infusionslösungskonzentrat, 10 ml)	1.268,66 [1,77 <sup>1</sup> ; 73,81 <sup>2</sup> ]
Ipilimumab (YERVOY <sup>®</sup> , (BMS 2021b)), PZN 8869134	3.849,07 (50 mg Infusionslösungskonzentrat, 10 ml)	3.630,76 [1,77 <sup>1</sup> ; 216,54 <sup>2</sup> ]
Avelumab (BAVENCIO <sup>®</sup> , (Merck 2021)), PZN 13228058	834,55 (200 mg Infusionslösungskonzentrat, 10 ml)	787,19 [1,77 <sup>1</sup> ; 45,59 <sup>2</sup> ]
1: Rabatt nach § 130 SGB V 2: Rabatt nach § 130a SGB V Preis- und Produktstand Lauer-Taxe: 01.10.2021 GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch; St: Stück (Lauer-Fischer 2021)		

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

Die Berechnung der Kosten von Lenvatinib (Kispplx<sup>®</sup>), Pembrolizumab (KEYTRUDA<sup>®</sup>) sowie der Wirkstoffe der ZVT erfolgte auf Basis des Apothekenabgabepreises (AAP) unter Berücksichtigung der gesetzlichen Abschläge nach § 130 und § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V. Der für das Jahr 2021 gültige fixe Apotheken-Abschlag gemäß § 130 SGB V, Abs. 1 beträgt 1,77 € pro Packung. Sämtliche Herstellerrabatte gemäß § 130a SGB V wurden der Lauer-Taxe entnommen. Alle in Tabelle 3-23 genannten Handelsformen (Wirkstärke und Packungsgröße) sowie anfallende Rabatte wurden ebenfalls der Lauer-Taxe entnommen (Preis- und Produktstand: 01.10.2021) (Lauer-Fischer 2021). Es wurden die kostengünstigsten Packungen in der vorliegenden Indikation in den erforderlichen Wirkstärken zur Darstellung der Einzeldosen ausgewählt.

Der GKV-relevante Arzneimittelpreis wurde wie folgt berechnet:

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

Zuzahlungen der Patienten wurden bei der Ermittlung der GKV-Kosten entsprechend des Methodenpapiers des IQWiG (IQWiG 2020) und der Verfahrensordnung des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (G-BA 2021b) nicht berücksichtigt.

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

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede*

zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Lenvatinib (Kispplx®) (Eisai GmbH 2021a)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	Endokrine Funktion: TSH	1x vor Behandlungsbeginn und 8 Wochen nach Behandlungsbeginn, danach alle 3 Monate	5
<b>Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib (Kispplx®)</b>				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) (MSD Sharp & Dohme GmbH 2021)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1 x pro Anwendung	17 bzw. 9
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten	1 x pro Anwendung	17 bzw. 9
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Kombinationstherapie Pembrolizumab + Axitinib</b>				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) (MSD Sharp & Dohme GmbH 2021)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1 x pro Anwendung	17 bzw. 9
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten	1 x pro Anwendung	17 bzw. 9
Axitinib (INLYTA®) (Pfizer 2021)		-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Kombinationstherapie Nivolumab + Ipilimumab</b>				
Nivolumab (OPDIVO®) (BMS 2021a)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score $\geq$ 3)	Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten	1 x pro Anwendung (während Initialphase)	4
		Infusionsbehandlung mit monoklonalem Antikörper	Alle 2 Wochen bzw. alle 4 Wochen (während Monotherapie im ersten Jahr)	20 bzw. 9
		Infusionsbehandlung mit monoklonalem Antikörper	Alle 2 Wochen bzw. alle 4 Wochen (während Monotherapie in den Folgejahren)	26 bzw. 13
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1 x pro Anwendung	24 bzw. 13 im ersten Jahr 26 bzw. 13 in den Folgejahren
		Kreatinin-Bestimmung	Alle 3 Monate	4
		Ipilimumab (YERVOY®) (BMS 2021b)	Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten	1 x pro Anwendung
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1 x pro Anwendung		4	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Kombinationstherapie Avelumab + Axitinib</b>				
Avelumab (BAVENCIO®) (Merck 2021)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score $\geq 3$ )	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1 x pro Anwendung	26
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	1 x pro Anwendung	26
		Prämedikation mit Paracetamol und Antihistaminikum	Vor den ersten 4 Infusionen	4
Axitinib (INLYTA®) (Pfizer 2021)		-	-	-
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; TSH: Thyroidea-stimulierendes Hormon				

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

Die Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den aktuell gültigen Fachinformationen der Wirkstoffe entnommen (BMS 2021a, 2021b; Eisai GmbH 2021a; Merck 2021; MSD Sharp & Dohme GmbH 2021; Pfizer 2021).

Es werden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patienten erforderlich sind. Leistungen, die in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der Behandlung stehen, aber nicht für jeden Patienten notwendig sind, sowie Zusatzleistungen, bei denen sich laut Fachinformation bei der Inanspruchnahme keine regelhaften Unterschiede zwischen allen aufgeführten Produkten ergeben (wie z.B. eine Grundpauschale für onkologische Behandlungen durch einen Facharzt, regelmäßige Blut- und Urintests), werden nicht berücksichtigt.

### Lenvatinib

Die Schilddrüsenfunktion muss vor Einleitung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Lenvatinib überwacht werden. Eine Bestimmung des Thyroidea-stimulierenden Hormon (TSH)-Wertes vor Beginn der Behandlung, nach acht Wochen und

dann alle drei Monate, insgesamt fünf Bestimmungen, werden daher angesetzt (Eisai GmbH 2021a).

### **Pembrolizumab**

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

### **Axitinib**

Für Axitinib fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an (Pfizer 2021).

### **Nivolumab**

Für Nivolumab fallen in der Initialphase (Kombinationstherapie mit Ipilimumab) vier 30-minütige intravenöse Infusionen an (BMS 2021a). Danach werden je nach Therapieschema unterschiedlich viele Infusionen benötigt. Bei einer Monotherapie mit Nivolumab mit 240 mg alle zwei Wochen werden im ersten Jahr 20 intravenöse Infusionen über 30 Minuten sowie in den Folgejahren 26 intravenöse Infusionen über 30 Minuten notwendig. Bei dem Therapieschema mit 480 mg alle vier Wochen werden im ersten Jahr der Behandlung neun intravenöse Infusionen über 60 Minuten, sowie in den Folgejahren 13 intravenöse Behandlungen über 60 Minuten benötigt. Darüber hinaus ist für jede Verabreichung von Nivolumab die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig. Gemäß Fachinformation sind die Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Nephritis oder Nierenfunktionsstörung zu überwachen. In Ermangelung spezifischer Untersuchungsintervalle wird eine Überprüfung alle drei Monate angenommen.

### **Ipilimumab**

Für die Verabreichung von Ipilimumab in der Initialphase der Kombinationsbehandlung mit Nivolumab werden vier intravenöse Infusionen über 30 Minuten benötigt. Darüber hinaus ist für jede Verabreichung von Ipilimumab die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig (BMS 2021b).

### **Avelumab**

Gemäß der Fachinformation ist bei jeder Behandlung eine Infusionslösung mit Avelumab herzustellen. Zudem sind die Kosten für eine Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten zu berücksichtigen (Merck 2021). Zudem ist entsprechend der Fachinformation von Avelumab eine Prämedikation mit Paracetamol und einem Antihistaminikum vorgesehen (Merck 2021). Da die Dosierung im Ermessen des Arztes liegt und nicht spezifiziert wird, ist eine Abschätzung der anfallenden Kosten nicht möglich. Auf die Darstellung der Kosten der Prämedikationen wird daher im weiteren Verlauf verzichtet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-24 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Schilddrüsenfunktion TSH (EBM 32101)	3,00
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) <sup>1</sup>	71,00
Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,45
Infusion, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,36
Kreatinin-Bestimmung (EBM-Ziffer 32067)	0,40
1: Sonstige GKV-Leistungen EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, TSH: Thyroidea-stimulierendes Hormon (GKV Spitzenverband 2021; Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2021)	

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

Die in Tabelle 3-25 dargestellten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM Katalog (Stand: 4. Quartal 2021) und der Anlage 3 zur Hilfstaxe für Apotheken (Stand: 2021) entnommen (G-BA 2021b; Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2021).

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Lenvatinib (Kispalyx <sup>®</sup> ) (Eisai GmbH 2021a)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	TSH (5x)	15,00

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib (Kispplx®)</b>			
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) (MSD Sharp & Dohme GmbH 2021)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) (17x)	1.207,00
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (17x)	126,65
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) (9x)	639,00
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (9x)	67,05
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Kombinationstherapie Pembrolizumab + Axitinib</b>			
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) (MSD Sharp & Dohme GmbH 2021)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) (17x)	1.207,00
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (17x)	126,65
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) (9x)	639,00
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (9x)	67,05
Axitinib (INLYTA®) (Pfizer 2021)		-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Kombinationstherapie Nivolumab + Ipilimumab</b>			
Nivolumab (OPDIVO®) (BMS 2021a)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC- Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score $\geq$ 3)	Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (während Initialphase) (4x)	29,80
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (Monotherapie mit 240 mg alle zwei Wochen im ersten Jahr) (20x)	149,00
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (Monotherapie mit 480 mg alle vier Wochen im ersten Jahr) (9x)	165,24
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (Monotherapie mit 240 mg alle zwei Wochen in den Folgejahren) (26x)	193,70
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (Monotherapie mit 480 mg alle vier Wochen in den Folgejahren) (13x)	238,68
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe), 1. Jahr (24x bzw. 13x)	1.704,00 bzw. 923,00
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe), Folgejahre (26x bzw. 13x)	1.846,00 bzw. 923,00
		Kreatinin-Bestimmung (4x)	1,60
		Ipilimumab (YERVOY®) (BMS 2021b)	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) (4x)	284,00
<b>Kombinationstherapie Avelumab + Axitinib</b>			
Avelumab (BAVENCIO®) (Merck 2021)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score $\geq 3$ )	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) (26x)	1.846,00
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (26x)	477,36
Axitinib (INLYTA®) (Pfizer 2021)		-	-
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; mg: Milligramm; TSH: Thyroidea-stimulierendes Hormon			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-27 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Lenvatinib (Kispilyx®) (Eisai GmbH 2021a)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	34.368,07	15,00	-	34.383,07
<b>Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib (Kispilyx®)</b>					
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) (MSD Sharp & Dohme GmbH 2021)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	<u>Behandlung alle drei Wochen:</u> 97.414,08	<u>Behandlung alle drei Wochen:</u> 126,65	<u>Behandlung alle drei Wochen:</u> 1.207,00	<u>Behandlung alle drei Wochen:</u> 98.747,73
		<u>Behandlung alle sechs Wochen:</u> 103.144,32	<u>Behandlung alle sechs Wochen:</u> 67,05	<u>Behandlung alle sechs Wochen:</u> 639,00	<u>Behandlung alle sechs Wochen:</u> 103.850,37
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Kombinationstherapie Pembrolizumab + Axitinib</b>					
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) (MSD Sharp & Dohme GmbH 2021)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	<u>Behandlung alle drei Wochen:</u> 97.414,08	<u>Behandlung alle drei Wochen:</u> 126,65	<u>Behandlung alle drei Wochen:</u> 1.207,00	<u>Behandlung alle drei Wochen:</u> 98.747,73
		<u>Behandlung alle sechs Wochen:</u> 103.144,32	<u>Behandlung alle sechs Wochen:</u> 67,05	<u>Behandlung alle sechs Wochen:</u> 639,00	<u>Behandlung alle sechs Wochen:</u> 103.850,37
Axitinib (INLYTA®) (Pfizer 2021)		46.883,62	-	-	46.883,62

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Kombinationstherapie Nivolumab + Ipilimumab</b>					
Nivolumab (OPDIVO®) (BMS 2021a)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score $\geq 3$ )	<u>1. Jahr:</u> 73.208,16 bzw. 67.107,48	<u>1. Jahr:</u> 180,40 bzw. 196,64	<u>1. Jahr:</u> 1.704,00 bzw. 923,00	<u>1. Jahr:</u> 75.092,56 bzw. 68.227,12
		<u>Folgejahre:</u> 79.308,84	<u>Folgejahre:</u> 195,30 bzw. 240,28	<u>Folgejahre:</u> 1.846,00 bzw. 923,00	<u>Folgejahre:</u> 81.350,14 bzw. 80.472,12
Ipilimumab (YERVOY®) (BMS 2021b)		<u>1. Jahr:</u> 29.046,08	<u>1. Jahr:</u> 29,80	<u>1. Jahr:</u> 284,00	<u>1. Jahr:</u> 29.359,88
		<u>Folgejahre:</u> -	<u>Folgejahre:</u> -	<u>Folgejahre:</u> -	<u>Folgejahre:</u> -
<b>Kombinationstherapie Avelumab + Axitinib</b>					
Avelumab (BAVENCIO®) (Merck 2021)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score $\geq 3$ )	81.867,76	477,36	1.846,00	84.191,12
Axitinib (INLYTA®) (Pfizer 2021)		46.883,62	-	-	46.883,62
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (Eisai GmbH 2021b)					

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

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

### Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Pembrolizumab

Laut der Fachinformation von Lenvatinib beträgt die empfohlene Dosis Lenvatinib 20 mg einmal täglich (Eisai GmbH 2021a). Die 20 mg pro Tag werden anhand von zwei Hartkapseln à 10 mg erreicht. Eine Packung Lenvatinib Hartkapseln der Wirkstärke 10 mg enthält jeweils 30 Hartkapseln. Demnach errechnet sich ein Jahresverbrauch von 24,3 (2\*365/30) Packungen

der Wirkstärke 10 mg pro Patient. Wie in Tabelle 3-23 dargestellt, betragen die Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für Lenvatinib 1.412,58 € für eine Packung der Wirkstärke 10 mg. Für die notwendigen zusätzlichen GKV-Leistungen sind 15,00 € jährlich zu berücksichtigen. Für den jährlichen Verbrauch ergeben sich für Lenvatinib somit Gesamtkosten in Höhe von 34.383,07 € pro Jahr und Patient.

Laut der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis Pembrolizumab als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib 200 mg alle drei Wochen bzw. 400 mg alle sechs Wochen (MSD Sharp & Dohme GmbH 2021). In der wirtschaftlichsten, verordnungsfähigen Packung ist eine Durchstechflasche mit Pembrolizumab der Wirkstärke 100 mg enthalten. Demnach errechnet sich ein Jahresverbrauch von 34 (2\*17) bzw. 36 (4\*9) Packungen pro Patient. Wie in Tabelle 3-23 dargestellt, betragen die Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für eine Packung Pembrolizumab 2.865,12 €. Darüber hinaus fallen für zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je nach Behandlung jährlich Kosten von 67,05 € bis 126,65 € pro Patient an. Daneben sind für die Kosten der sonstigen GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) je nach Behandlung 639,00 € bis 1.207,00 € anzusetzen. Es ergeben sich demnach je nach Behandlung jährliche Kosten pro Patient in Höhe von 98.747,73 € bis 103.850,37 €.

Die Jahrestherapiekosten der Kombinationstherapie von Lenvatinib und Pembrolizumab ergeben sich aus der Summe der Einzelkosten für Lenvatinib und Pembrolizumab und betragen je nach Behandlung mit Pembrolizumab 133.130,80 € bis 138.233,44 € pro Patient und Jahr.

## **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

### ***Kombinationstherapie Pembrolizumab und Axitinib***

Wie oben beschrieben soll Pembrolizumab in einer Kombinationstherapie mit einer Dosis von 200 mg alle drei Wochen bzw. 400 mg alle sechs Wochen gegeben werden (MSD Sharp & Dohme GmbH 2021). Die wirtschaftlichste, verordnungsfähige Packung ist wiederum die Durchstechflasche mit Pembrolizumab der Wirkstärke 100 mg. Der errechnete Jahresverbrauch liegt wiederum bei 34 Packungen (2\*17) bzw. 36 Packungen (4\*9) pro Patient. Wie in Tabelle 3-23 dargestellt, betragen die Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für eine Packung Pembrolizumab 2.865,12 €. Darüber hinaus fallen für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je nach Behandlungsschema jährlich Kosten zwischen 67,05 € bis 126,65 € pro Patient an. Daneben sind für die Kosten der sonstigen GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) je nach Behandlung zwischen 639,00 € bis 1.207,00 € anzusetzen. Es ergeben sich demnach je nach Behandlung jährliche Kosten pro Patient in Höhe von 98.747,73 € bis 103.850,37 €.

Für Axitinib wird eine Dosis von 5 mg zweimal täglich empfohlen (Pfizer 2021). Die wirtschaftlichste, verordnungsfähige Packung beinhaltet 56 Tabletten der Wirkstärke 5 mg, womit der Jahresverbrauch bei 13 Packungen liegt. In Tabelle 3-23 sind die Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für eine Packung Axitinib dargestellt, sie betragen 3.595,37 €. Für Axitinib sind keine weiteren Kosten für die

GKV zu berücksichtigen, womit sich jährliche Therapiekosten pro Patient von 46.883,62 € ergeben.

Für die Kombinationstherapie von Pembrolizumab und Axitinib summieren sich die Jahrestherapiekosten pro Patient damit je nach Behandlung mit Pembrolizumab auf 145.631,35 € bis 150.733,99.

### ***Kombinationstherapie Nivolumab und Ipilimumab***

Laut Fachinformation soll Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im ersten Jahr in der Initialphase einmal alle drei Wochen intravenös mit einer Dosis von 3 mg/kg für vier Zyklen, und danach entweder als Monotherapie mit einer Dosis von 240 mg alle zwei Wochen oder mit einer Dosis von 480 mg alle vier Wochen verabreicht werden (BMS 2021a). Mit dem für die Berechnung zugrunde gelegten mittleren KG von 77 kg ergibt sich eine Dosis für die Initialphase von 231 mg. Die wirtschaftlichsten, verordnungsfähigen Packungen von Nivolumab beinhalten jeweils eine Durchstechflasche entweder in der Wirkstärke 40 mg oder 100 mg. Wie in Tabelle 3-23 dargestellt, betragen die Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für eine Packung Nivolumab für die Wirkstärke 40 mg 513,02 € und für die Wirkstärke 100 mg 1.268,66 €. Dazu kommen je nach Dosierung in der Monotherapie notwendige GKV-Leistungen von 180,40 € bis 196,64 € für das erste Behandlungsjahr, und 195,30 € bis 240,28 € für die Folgejahre. Daneben sind sonstige GKV-Leistungen in Höhe von 923,00 € bis 1.704,00 € für das erste Jahr, und 923,00 € bis 1.846,00 € für die Folgejahre zu berücksichtigen. Insgesamt entstehen damit Jahrestherapiekosten von Nivolumab pro Patient im ersten Behandlungsjahr von 68.227,12 € bis 75.092,56 € und für die Folgejahre 80.472,12 € bis 81.350,14 €.

Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab soll während der Initialphase für vier Dosen mit einer Dosis von 1 mg/kg verabreicht werden (BMS 2021a; Pfizer 2021). In der wirtschaftlichsten, verordnungsfähigen Packung befindet sich eine Durchstechflasche der Wirkstärke 50 mg, die wie in Tabelle 3-23 dargestellt, für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge 3.630,76 € kostet. Daneben müssen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 29,80 € sowie sonstige GKV-Leistungen in Höhe von 284,00 € berücksichtigt werden. Somit sind für die Jahrestherapiekosten mit Ipilimumab pro Patient 29.359,88 € anzusetzen.

Insgesamt betragen die Jahrestherapiekosten pro Patient für die Kombinationstherapie Nivolumab mit Ipilimumab, abhängig von der Dosierung von Nivolumab in der Monotherapiephase, im ersten Jahr 97.587,00 € bis 104.452,44 € und in den Folgejahren 80.472,12 € bis 81.350,14 €.

### ***Kombinationstherapie Avelumab und Axitinib***

Avelumab soll gemäß Fachinformation alle zwei Wochen in einer Dosierung von 800 mg gegeben werden (Merck 2021). Die wirtschaftlichste, verordnungsfähige Packung beinhaltet 200 mg Avelumab, womit für eine Behandlung vier Packungen notwendig sind. Wie in Tabelle 3-23 beschrieben betragen die Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge 787,19€. Für die Jahrestherapiekosten müssen weiterhin zusätzlich

notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 477,36 € sowie sonstige GKV-Leistungen in Höhe von 1.846,00 € berücksichtigt werden. Somit sind für die Jahrestherapiekosten mit Avelumab pro Patient 84.191,12 € anzusetzen.

Die Kosten für Axitinib als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Avelumab sind identisch wie bei der Kombination mit Pembrolizumab, d.h. es entstehen jährliche Therapiekosten pro Patient in Höhe von 46.883,62 €.

Insgesamt addieren sich die Jahrestherapiekosten pro Patient für die Kombinationstherapie von Avelumab und Axitinib auf 131.074,74 €.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Zielpopulation von Lenvatinib (Kispalyx®) in Kombination mit Pembrolizumab umfasst erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem RCC. Auf Basis der in Abschnitt 3.2.3 dargestellten epidemiologischen Daten zur Inzidenz und Prävalenz wurde die GKV-Zielpopulation für das Jahr 2021 in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet. Diese umfasst 3.393 bis 3.436 Patienten.

Neben Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab sind, wie in Abschnitt 3.2.2 dargelegt, noch weitere Therapien für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen RCC zugelassen. Je nach Risikoprofil, gemessen anhand des IMDC-Scores, können die Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib, Avelumab in Kombination mit Axitinib, Pazopanib, Sunitinib, Tivozanib, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder Cabozantinib zur Anwendung kommen.

Es ist daher davon auszugehen, dass die Wahrscheinlichkeit für die Anwendung von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab u.a. dann erhöht ist, wenn Zulassungsbeschränkungen oder Kontraindikationen gegenüber den vorgenannten Wirkstoffen bestehen und gleichzeitig keine Kontraindikationen gegen Lenvatinib oder Pembrolizumab vorliegen.

Weitere Einflussfaktoren auf die Versorgungsanteile von Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab werden im Folgenden beschrieben.

### **Patienten- und Arztpräferenz**

Patienten- und Arztpräferenzen bei einer Therapieentscheidung können einen Einfluss auf die Versorgungsanteile haben. Da hierzu derzeit keine Daten vorliegen, ist eine datengestützte Berücksichtigung der Patienten- und Arztpräferenzen in einer Berechnung der Versorgungsanteile nicht möglich. Wie in Abschnitt 3.2.1 erläutert wurde, ist mit Blick auf die derzeitige Versorgungsrealität des Weiteren festzustellen, dass die Präferenz der behandelnden Ärzte hinsichtlich der Gabe ICI-basierter Therapien zwischen großen Tumorzentren / universitären Zentren und kleinen Tumorzentren / niedergelassenen Praxen stark variiert. Da die vergleichsweise neuen ICI-basierten Kombinationen nur von Ärzten mit ausreichender Erfahrung im Umgang mit solchen Therapien eingesetzt werden sollten, könnten diese Kombinationen außerhalb großer Tumorzentren und universitären Einrichtungen bis auf weiteres ggf. einen eher zurückhaltenden Einsatz finden.

### **Kontraindikationen**

Gemäß der aktuell gültigen Fachinformation von Kispalyx<sup>®</sup> (Lenvatinib) mit Stand November 2021 ist eine Behandlung mit Lenvatinib lediglich im Falle einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile sowie während der Stillzeit nicht angezeigt (Eisai GmbH 2021a). Genauere Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sowie den Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation finden sich in Abschnitt 3.4.1. Ebenso ist gemäß der aktuell gültigen Fachinformation von KEYTRUDA<sup>®</sup> (Pembrolizumab) mit Stand November 2021 eine Behandlung mit Pembrolizumab bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile nicht angezeigt (MSD Sharp & Dohme GmbH 2021). Zum Anteil der Patienten in der Indikation, die an einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Lenvatinib bzw. Pembrolizumab oder gegen die in der Fachinformation zu Lenvatinib bzw. Pembrolizumab unter 6.1 gelisteten Bestandteile leiden, sowie zum Anteil der Frauen in Stillzeit liegen derzeit keine Daten vor. Aus diesem Grund ist eine datengestützte Berücksichtigung dieser Kontraindikationen in einer Berechnung der Versorgungsanteile nicht möglich.

### **Therapieabbrüche**

Daten zu Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse liegen bisher nur aus der Zulassungsstudie 307 (CLEAR) für das AWG, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, vor. Dort wird ein Anteil von 37,2 % (Lenvatinib, 25,6 %; Pembrolizumab, 28,7 %; beide Medikamente, 13,4 %) an Therapieabbrüchen für die Gruppe der Patienten berichtet, die mit Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab behandelt wurden (Motzer 2021), siehe dazu auch Modul 4.3. Inwieweit sich dieser Wert auch im Versorgungsalltag wiederfindet, kann zu diesem Zeitpunkt nicht beurteilt werden.

### **Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich**

Die S3-Leitliniengruppe Nierenzellkarzinom, die Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) und DGHO haben kürzlich in einer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass die Versorgungspraxis in Deutschland durch die Neuzulassungen und aktualisierten Leitlinien einem Wandel unterworfen sei, ohne dass bereits valide Daten aus der Versorgungspraxis zum sequenziellen Einsatz dieser Kombinations- und Monotherapie verfügbar wären. Darüber hinaus beschreiben sie, dass bis 2019 die Monotherapie mit TKI als orale Therapie die Versorgung von Patienten mit fortgeschrittenem bzw. metastasierten RCC geprägt hat, weswegen die Therapie nicht nur in Zentren, sondern auch durch weniger spezialisierte Behandler durchgeführt werden konnte. Da die Behandlung mit der Einführung der Kombinationstherapien inzwischen komplexer geworden ist, gehen sie von einer zunehmenden Zentralisierung der Behandlung aus und weisen ausdrücklich darauf hin, dass die TKI als Monotherapie beim intermediären und ungünstigen Risiko nach IMDC nur noch bei Kontraindikationen gegen eine programmed cell death 1 (PD-1)/programmed cell death ligand 1 (PD-L1) Immuncheckpoint-Inhibition eingesetzt werden sollten (G-BA 2021a).

Durch den derzeit stattfindenden Wandel können keine differenzierten Angaben zum ambulanten und stationären Versorgungsbereich bzgl. der Behandlung mit der Kombinationstherapie von Lenvatinib mit Pembrolizumab zur Erstlinientherapie eines fortgeschrittenen RCC gemacht werden.

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

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

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

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

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

Abschnitte 3.3.1 und 3.3.2: Die Angaben zu den genauen Behandlungsmodi und Tagesdosen von Lenvatinib und Pembrolizumab als Bestandteil der Kombinationstherapie mit Lenvatinib wurden den aktuell gültigen Fachinformationen von Lenvatinib (Kispalyx®) mit Stand November 2021 sowie Pembrolizumab (KEYTRUDA®) mit Stand November 2021 entnommen. Angaben zum genauen Behandlungsmodus und der Tagesdosis der ZVT wurden den jeweils aktuellen Fachinformationen entnommen. Die Fachinformationen wurden dem Fachinfo-Service entnommen. Die Recherche erfolgte am 01.10.2021.

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

Abschnitt 3.3.4: Für die Ermittlung der eventuell zusätzlich notwendigen Leistungen wurden die Angaben in den Fachinformationen von Lenvatinib (Kispalyx®), Pembrolizumab (KEYTRUDA®), Axitinib (INLYTA®), Nivolumab (OPDIVO®), Ipilimumab (YERVOY®) sowie Avelumab (BAVENCIO®) überprüft.

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

Abschnitt 3.3.6: Die Angaben ergeben sich aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 und 4.3 sowie den aktuell gültigen Fachinformationen von Lenvatinib (Kispalyx®) mit Stand November 2021 sowie Pembrolizumab (KEYTRUDA®) mit Stand November 2021.

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

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

1. Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2021a. *Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Oktober 2021.* Nivolumab. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 25.11.2021.
2. Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2021b. *Fachinformation YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand August 2021.* Ipilimumab. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 25.11.2021.
3. Eisai GmbH 2021a. *Fachinformation Kisplyx® 4 mg/10 mg Hartkapseln. Lenvatinib. Stand November 2021.* Data on file.
4. Eisai GmbH 2021b. *Lenvatinib (Kisplyx®) Berechnung der Jahrestherapiekosten.* Data on file.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021a. *Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-386. Lenvatinib zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms* 11. März 2021. Data on file.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021b. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009 - zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Juli 2021, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 27.08.2021 B6, in Kraft getreten am 28. August 2021.* Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/VerfO\\_2021-07-15\\_iK-2021-08-28.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/VerfO_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf), abgerufen am: 25.11.2021.
7. GKV Spitzenverband 2021. *Anlagenübersicht zur Hilfstaxe: Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Stand 15.02.2021.* Anlage 3 Teil 2: Preisbildung für zytostatikahaltige parenterale Lösungen sowie parenterale Lösungen mit monoklonalen Antikörpern. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20210215\\_Anlage\\_3\\_16.Ergaenzungsvereinbarung\\_Hilfstaxe.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20210215_Anlage_3_16.Ergaenzungsvereinbarung_Hilfstaxe.pdf), abgerufen am: 25.11.2021.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. *Allgemeine Methoden: Version 6.0 vom 05.11.2020.* Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf), abgerufen am: 25.11.2021.
9. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2021. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand 4. Quartal 2021.* Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_4.\\_Quartal\\_2021.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4._Quartal_2021.pdf), abgerufen am: 25.11.2021.
10. Lauer-Fischer 2021. *Preis- und Produktstand: 01.10.2021.* Verfügbar unter: <https://lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>, abgerufen am: 01.10.2021.
11. Merck Europe B.V (Merck) 2021. *Fachinformation Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Oktober 2021.* Avelumab. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 25.11.2021.

12. Motzer R., Alekseev B., Rha S.-Y. et al. 2021. *Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma*. The New England journal of medicine 384 (14), S. 1289–1300.
13. MSD Sharp & Dohme GmbH 2021. *Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand November 2021*. Pembrolizumab. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 25.11.2021.
14. Pfizer Pharma GmbH (Pfizer) 2021. *Fachinformation Inlyta® 1/ 3/ 5/ 7 mg Filmtabletten: Stand Juli 2021*. Axitinib. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 25.11.2021.
15. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2018. *Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit: Körpermaße der Bevölkerung. 2017*. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile), abgerufen am: 25.11.2021.

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation**

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

Die folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Lenvatinib wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation von Kispalyx® (Lenvatinib) mit Stand November 2021 übernommen (Eisai GmbH 2021a).

#### **Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen**

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

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

##### ***Dosierung und Dauer der Anwendung***

Die empfohlene Dosis von Lenvatinib beträgt 20 mg (zwei 10 mg Kapseln) oral einmal täglich in Kombination mit Pembrolizumab entweder 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen, verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten. Die

Tagesdosis von Lenvatinib ist dem Bedarf entsprechend gemäß dem Dosis- / Toxizitäts-Managementplan anzupassen. Die Behandlung mit Lenvatinib ist fortzusetzen, bis eine Krankheitsprogression oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Die Behandlung mit Pembrolizumab ist fortzusetzen, bis eine Krankheitsprogression oder eine inakzeptable Toxizität auftritt oder die für Pembrolizumab festgelegte maximale Behandlungsdauer erreicht ist.

Für vollständige Informationen zur Dosierung von Pembrolizumab siehe Fachinformation zu Pembrolizumab.

### ***Art der Anwendung***

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

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

### ***Dosisanpassung und Absetzen der Lenvatinib-Therapie***

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 Lenvatinib-Therapie, es sei denn, sie sind für den Patienten trotz eines optimalen Behandlungsmanagements nicht tolerierbar. Schwere (z.B. Grad 3) oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen erfordern eine Unterbrechung der Lenvatinib-Therapie bis zur Besserung der Nebenwirkung auf Grad 0 bis 1 oder bis zur Rückkehr zum Ausgangszustand.

Bevor die Lenvatinib-Therapie unterbrochen oder Dosisreduktionen vorgenommen werden, ist ein optimales medizinisches Management (d.h. Behandlung oder Therapie) von Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe einzuleiten; gastrointestinale Toxizitäten sind aktiv zu behandeln, um das Risiko für das Auftreten von Nierenfunktionsstörungen oder Nierenversagen zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

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

Bei Anwendung in Kombination mit Pembrolizumab muss die Einnahme eines oder beider Arzneimittel gegebenenfalls unterbrochen werden. Gegebenenfalls ist die Behandlung mit Lenvatinib zu unterbrechen, die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung abzusetzen. Die Unterbrechung oder das Absetzen der Pembrolizumab-Behandlung müssen gemäß den Anweisungen in der Fachinformation zu Pembrolizumab erfolgen. Für Pembrolizumab werden keine Dosisreduktionen empfohlen.

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

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

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

Nebenwirkung	Schweregrad	Maßnahme	Dosisreduktion und Fortsetzung der Lenvatinib-Behandlung
Hypertonie	Grad 3 (trotz optimaler antihypertensiver Therapie)	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0, 1 oder 2. Siehe detaillierte Hinweise in Tabelle 3 in Abschnitt 4.4 der Fachinformation
	Grad 4	Beenden der Behandlung	Keine Wiederaufnahme der Behandlung
Proteinurie	≥ 2 g / 24 Stunden	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf weniger als 2 g / 24 Stunden
Nephrotisches Syndrom	-----	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
Nierenfunktionsstörungen oder Niereninsuffizienz	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0-1 oder Rückbildung zum Ausgangszustand
	Grad 4*	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
Herzinsuffizienz	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0-1 oder Rückbildung zum Ausgangszustand
	Grad 4	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
PRES / RPLS	Jeder Grad	Unterbrechung der Behandlung	Bei Abklingen auf Grad 0-1 ist eine Fortsetzung der Behandlung mit reduzierter Dosis zu erwägen
Hepatotoxizität	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0-1 oder Rückbildung zum Ausgangszustand
	Grad 4*	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
Arterielle Thromboembolien	Jeder Grad	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung

Nebenwirkung	Schweregrad	Maßnahme	Dosisreduktion und Fortsetzung der Lenvatinib-Behandlung
Blutungen	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0-1
	Grad 4	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
Gastrointestinale Perforation oder Fistel	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0-1 oder Rückbildung zum Ausgangszustand
	Grad 4	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
Nichtgastrointestinale Fistel	Grad 4	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung
QT-Zeit-Verlängerung	> 500 ms	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf < 480 ms oder Rückbildung zum Ausgangszustand
Diarrhoe	Grad 3	Unterbrechung der Behandlung	Abklingen auf Grad 0-1 oder Rückbildung zum Ausgangszustand
	Grad 4 (trotz medikamentöser Behandlung)	Beenden der Behandlung	Keine Fortsetzung der Behandlung

\*: Laborwertabweichungen (Grad 4), die als nicht lebensbedrohlich eingestuft werden, können wie schwere Nebenwirkungen (z.B. Grad 3) behandelt werden.  
g: Gramm; ms: Millisekunde; PRES: Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom; RPLS: Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom  
(Eisai GmbH 2021a)

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

	Lenvatinib-Dosis in Kombination mit Pembrolizumab
Empfohlene Tagesdosis	20 mg oral einmal täglich (zwei 10 mg Kapseln)
Erste Dosisreduktion	14 mg oral einmal täglich (eine 10 mg Kapsel und eine 4 mg Kapsel)
Zweite Dosisreduktion	10 mg oral einmal täglich (eine 10 mg Kapsel)
Dritte Dosisreduktion	8 mg oral einmal täglich (zwei 4 mg Kapseln)

a: Es liegen nur wenige Daten für Dosen unter 8 mg vor.  
mg: Milligramm  
(Eisai GmbH 2021a)

### Spezielle Patientengruppen

Für Informationen zur klinischen Erfahrung mit der Kombinationsbehandlung von Lenvatinib und Pembrolizumab, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Patienten im Alter von  $\geq 65$  Jahren mit Hypertonie zum Behandlungsbeginn oder Patienten mit Nierenfunktionsstörungen scheinen eine geringere Verträglichkeit gegenüber Lenvatinib aufzuweisen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die folgenden Angaben zu speziellen Patientengruppen leiten sich aus den klinischen Erfahrungen mit Lenvatinib als Einzelwirkstoff bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom ((differentiated thyroid carcinoma, DTC); siehe Fachinformation zu Lenvima) ab.

Außer Patienten mit schweren Leber- und / oder Nierenfunktionsstörungen (siehe unten) sollten alle Patienten die Behandlung mit der empfohlenen Dosis von 20 mg Lenvatinib täglich mit Pembrolizumab gemäß Indikation beginnen. Die Dosis sollte auf Basis der individuellen Verträglichkeit weiter angepasst werden.

#### *Patienten mit Hypertonie*

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

#### *Patienten mit Leberfunktionsstörungen*

Es liegen nur begrenzte Daten zur Kombination von Lenvatinib mit Pembrolizumab bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen vor. Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A) oder mittelschwerer (Child-Pugh B) Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis der Kombination basierend auf der Leberfunktion erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) beträgt die empfohlene Lenvatinib-Anfangsdosis 10 mg einmal täglich. Informationen zur Dosierung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen sind der Fachinformation zu Pembrolizumab zu entnehmen. Je nach individueller Verträglichkeit können weitere Dosisanpassungen erforderlich sein. Die Kombination sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 4.8 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 10 mg Lenvatinib einmal täglich. Informationen zur Dosierung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sind der Fachinformationen zu Pembrolizumab zu entnehmen. Je nach individueller Verträglichkeit können weitere Dosisanpassungen erforderlich sein. Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz wurden nicht untersucht, sodass die Anwendung von Lenvatinib bei diesen Patienten nicht empfohlen wird (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

#### *Ältere Patienten*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

Lenvatinib darf bei Kindern im Alter unter zwei Jahren nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit aus Tierstudien abzuleiten sind (siehe Abschnitt 5.3 der

Fachinformation). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lenvatinib bei Kindern im Alter von zwei bis < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Es liegen keine Daten vor.

#### *Ethnische Abstammung*

Es ist keine Anpassung der Anfangsdosis aufgrund der ethnischen Abstammung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die aktuell verfügbaren Daten sind in Abschnitt 4.8 der Fachinformation beschrieben.

#### *Körpergewicht unter 60 kg*

Eine Anpassung der Anfangsdosis auf der Grundlage des KG ist nicht erforderlich.

#### *Leistungsstatus*

Patienten mit einem KPS von < 70 waren von Studie 307 (CLEAR) ausgeschlossen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Patienten wurde nicht bewertet.

#### **Gegenanzeigen**

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

#### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### *Hypertonie*

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über eine in der Regel früh im Behandlungsverlauf auftretende Hypertonie berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Der Blutdruck sollte vor der Behandlung mit Lenvatinib gut eingestellt werden und Patienten mit bekannter Hypertonie sollten vor Beginn der Lenvatinib-Behandlung für mindestens eine Woche eine antihypertensive Behandlung in stabiler Dosierung erhalten haben. Es wurde über schwere Komplikationen einer schlecht eingestellten Hypertonie, darunter Aortendissektion, berichtet. Die frühzeitige Erkennung und wirksame Behandlung der Hypertonie sind wichtig, um Behandlungsunterbrechungen oder Dosisreduktionen von Lenvatinib möglichst zu vermeiden. Die Behandlung mit Antihypertensiva sollte begonnen werden, sobald das Vorliegen einer Hypertonie bestätigt ist. Der Blutdruck sollte nach der ersten Behandlungswoche mit Lenvatinib kontrolliert werden, anschließend in den ersten zwei Monaten alle zwei Wochen und dann sollte die Kontrolle monatlich erfolgen. Die Wahl der antihypertensiven Behandlung sollte individuell auf die klinische Situation des Patienten abgestimmt werden und sich an dem medizinischen Standard orientieren. Bei bisher normotensiven Patienten sollte eine Monotherapie mit einem Standard-Antihypertensivum begonnen werden, sobald eine Hypertonie festgestellt wird. Bei denjenigen Patienten, die bereits ein Antihypertensivum erhalten, kann die Dosis des angewendeten Arzneimittels erhöht werden, wenn es angemessen ist, oder es können zusätzlich ein oder mehrere Arzneimittel einer anderen Klasse von Antihypertensiva gegeben werden. Sofern erforderlich, sollte die Behandlung der Hypertonie nach den Empfehlungen in Tabelle 3-30 durchgeführt werden.

Tabelle 3-30: Empfohlene Hypertonie-Behandlung

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

### ***Aneurysmen und Arteriendissektionen***

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

### ***Gebärfähige Frauen***

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

### ***Proteinurie***

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

***Nierenversagen und Nierenfunktionsstörung***

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

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

***Herzinsuffizienz***

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

***Hepatotoxizität***

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

alle zwei Wochen und danach monatlich während der Behandlung erfolgen. Bei einer Hepatotoxizität ist möglicherweise eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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

### ***Arterielle Thromboembolien***

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

### ***Blutungen***

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

Bei Auftreten von Blutungen kann eine Behandlungsunterbrechung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Tabelle 3-28).

### ***Gastrointestinale Perforation oder Fistelbildung***

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

Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### ***Nichtgastrointestinale Fisteln***

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

### ***QT-Zeit-Verlängerung***

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

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

***Störung der Suppression des TSH / Schilddrüsenfehlfunktion***

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

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

***Diarrhoe***

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

***Wundheilungsstörungen***

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

***Kieferosteonekrose***

Bei Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden, wurde über Fälle von Kieferosteonekrose berichtet. In manchen berichteten Fällen handelte es sich um Patienten, die eine vorherige oder gleichzeitige antiresorptive Knochentherapie und / oder andere Angiogenese-Hemmer wie z.B. Bevacizumab, TKI oder mTOR-Inhibitoren erhalten hatten. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Lenvatinib entweder gleichzeitig mit oder im Anschluss an antiresorptive Medikamente und / oder Angiogenese-Hemmer verabreicht wird.

Invasive Dentaleingriffe stellen einen bekannten Risikofaktor dar. Vor der Behandlung mit Lenvatinib sollten eine zahnärztliche Untersuchung und eine angemessene Zahnvorsorge in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die zuvor intravenöse Bisphosphonate erhalten haben oder diese derzeit erhalten, sollten invasive Dentaleingriffe nach Möglichkeit vermieden werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

### ***Spezielle Patientengruppen***

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

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

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### ***Gebärfähige Frauen / Empfängnisverhütung bei Frauen***

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

#### ***Schwangerschaft***

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

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

#### ***Stillzeit***

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

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

#### ***Fertilität***

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

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

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

## **Überdosierung**

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

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

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

### ***Auswirkung anderer Arzneimittel auf Lenvatinib***

#### *Chemotherapeutika*

Die gleichzeitige Anwendung von Lenvatinib, Carboplatin und Paclitaxel hat keine signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik dieser drei Wirkstoffe. Darüber hinaus wurde die Pharmakokinetik von Lenvatinib bei Patienten mit RCC durch die gleichzeitige Anwendung von Everolimus nicht wesentlich beeinträchtigt.

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

#### *CYP3A4-Substrate*

Eine klinische Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen (DDI-Studie) mit Krebspatienten hat ergeben, dass die Plasmakonzentrationen von Midazolam (ein empfindliches CYP3A- und Pgp-Substrat) durch den Einfluss von Lenvatinib nicht verändert wurden. Darüber hinaus wurde die Pharmakokinetik von Everolimus bei Patienten mit RCC durch die gleichzeitige Anwendung von Lenvatinib nicht wesentlich beeinträchtigt. Es wird daher keine signifikante Arzneimittelwechselwirkung zwischen Lenvatinib und anderen CYP3A4 / Pgp-Substraten erwartet.

### *Orale Kontrazeptiva*

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

**Weitere ausführliche Informationen sind bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Lenvatinib unbedingt zu beachten. Die für dieses Nutzendossier relevante Fachinformation hat den Stand November 2021 (Eisai GmbH 2021a). Für die in der Fachinformation zu Kisplyx® in den Abschnitten 4.2 und 4.8 vorgenommenen Verweise ist bitte die vollständige, aktuelle und verbindliche Fachinformation zu Lenvima® (Lenvatinib in der Therapie des radiojod-refraktären, differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, des hepatozellulären Karzinoms bzw. des Endometriumkarzinoms) unbedingt entsprechend zu beachten. Die für dieses Nutzendossier relevante Fachinformation von Lenvima® hat den Stand November 2021 (Eisai GmbH 2021b).**

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen besteht keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgende Beschreibung wurde aus dem Anhang II des European Public Assessment Reports (EPAR) – Product Information übernommen (EMA 2021b).

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

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

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

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

Die Anforderungen an die Einreichung von PSUR für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen

Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Die folgende Beschreibung in Tabelle 3-31 wurde der aktuellen Version des EU Risk-Management-Plan Version 14.1 für Kisplyx<sup>®</sup> (Lenvatinib) der EMA (Stand 29.11.2021) entnommen (EMA 2021a).

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

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

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

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Pharmakovigilanzaktivitäten</b>
Erschwerte Wundheilung	Zurzeit werden keine Risikominimierungsmaßnahmen empfohlen, da nicht durch ausreichende klinische Daten belegt ist, dass es sich hierbei um ein identifiziertes Risiko handelt. Der Bedarf für Risikominimierungsmaßnahmen wird neu überdacht, sobald die Überprüfung der Pharmakovigilanzdaten abgeschlossen ist. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studie 307
Erkrankungen, die einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) ähneln	Nicht zutreffend.	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studie 307
Überdosierung (Everolimus als Begleitmedikation)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.2</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 2</li> </ul>	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine
<b>Fehlende Informationen</b>		
Anwendung bei schweren Leberfunktionsstörungen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.2</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 2</li> </ul>	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine
Anwendung bei schweren Nierenfunktionsstörungen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.2</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitt 2</li> </ul>	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine
Langzeitanwendung	Nicht zutreffend	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine
ATE: Arteriell-thromboembolisches Ereignis; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; PRES: Posteriore reversibles Enzephalopathie-Syndrom; VTE: Venöses thromboembolisches Ereignis (EMA 2021a)		

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

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

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

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

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

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

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

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

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

- Fachinformation Kisplyx<sup>®</sup> (Eisai GmbH 2021a)
- Fachinformation Lenvima<sup>®</sup> (Eisai GmbH 2021b)
- Kisplyx<sup>®</sup>: EPAR Product Information (EMA 2021b)
- Kisplyx<sup>®</sup>: EU Risk Management Plan für Kisplyx<sup>®</sup> (Lenvatinib) des EPAR Assessment Reports (EMA 2021a)

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

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

1. Eisai GmbH 2021a. *Fachinformation Kisplyx<sup>®</sup> 4 mg/10 mg Hartkapseln. Lenvatinib. Stand November 2021. Data on file.*
2. Eisai GmbH 2021b. *Fachinformation Lenvima<sup>®</sup> 4 mg/10 mg Hartkapseln. Lenvatinib. Stand November 2021. Data on file.*
3. European Medicines Agency (EMA) 2021a. *Kisplyx: EPAR - Assessment Report. Procedure No. EMEA/H/C/004224/II/0045. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kisplyx>, abgerufen am: 30.11.2021.*

4. European Medicines Agency (EMA) 2021b. *Kispplx: EPAR - Product Information: Anhänge I - III*. Verfügbar unter:  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kispplx>, abgerufen am:  
 30.11.2021.

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-32 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-32 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

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

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
<b>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Lenvatinib</b>			
1	Blutdruckmessung und Behandlung mit Antihypertensiva	Der Blutdruck <u>sollte</u> vor der Behandlung mit Lenvatinib gut eingestellt sein und während der Behandlung regelmäßig überwacht werden.  (S. 5, Abschnitt 4.2 Patienten mit Hypertonie)	Nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>[...] Der Blutdruck <u>sollte</u> vor der Behandlung mit Lenvatinib gut eingestellt werden und Patienten mit bekannter Hypertonie <u>sollten</u> vor Beginn der Lenvatinib-Behandlung für mindestens 1 Woche eine antihypertensive Behandlung in stabiler Dosierung erhalten haben. [...] Die Behandlung mit Antihypertensiva <u>sollte</u> begonnen werden, sobald das Vorliegen einer Hypertonie bestätigt ist. Der Blutdruck <u>sollte</u> nach der ersten Behandlungswoche mit Lenvatinib kontrolliert werden, anschließend in den ersten 2 Monaten alle 2 Wochen und dann <u>sollte</u> die Kontrolle monatlich erfolgen. Die Wahl der antihypertensiven Behandlung <u>sollte</u> individuell auf die klinische Situation des Patienten abgestimmt werden und sich an dem medizinischen Standard orientieren. Bei bisher normotensiven Patienten <u>sollte</u> eine Monotherapie mit einem Standard-Antihypertensivum begonnen werden, sobald eine Hypertonie festgestellt wird. (S. 7, Abschnitt 4.4 Hypertonie)</p>	
2	Abklärung der Vorgeschichte hinsichtlich Aneurysmen und / oder Arteriendissektionen	<p>Die Verwendung von VEGF-Signalweg-Hemmern bei Patienten mit oder ohne Hypertonie kann die Entstehung von Aneurysmen und / oder Arteriendissektionen begünstigen. Vor Beginn der Behandlung mit Lenvatinib <u>sollte</u> dieses Risiko bei Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie oder Aneurysmen in der Vorgeschichte sorgfältig abgewogen werden. (S. 7, Abschnitt 4.4 Aneurysmen und Arteriendissektionen)</p>	Nein
3	Testung auf Proteinurie	<p>Der Urin <u>sollte</u> regelmäßig auf Proteine kontrolliert werden. (S. 8, Abschnitt 4.4 Proteinurie)</p>	Nein
4	Überwachung der Nierenfunktion	<p>[...], gastrointestinale Toxizitäten <u>sind</u> aktiv zu behandeln, um das Risiko für das Auftreten von Nierenfunktionsstörungen oder einer Niereninsuffizienz zu reduzieren. (S. 3, Abschnitt 4.2 Dosisanpassung und Absetzen der Lenvatinib-Therapie)</p>	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Die gastrointestinale Toxizität <u>muss</u> aktiv behandelt werden, um das Risiko einer Nierenfunktionsstörung oder einer Niereninsuffizienz zu reduzieren. (S. 8, Abschnitt 4.4 Niereninsuffizienz und Nierenfunktionsstörung)	
5	Überwachung einer kardialen Dekompensation	Die Patienten <u>sollten</u> hinsichtlich klinischer Symptome und Anzeichen für eine kardiale Dekompensation überwacht werden, [...]. (S. 8, Abschnitt 4.4 Herzinsuffizienz)	Nein
6	Durchführung einer MRT und Blutdruckeinstellung	Die Diagnose eines PRES <u>muss</u> durch eine Magnetresonanztomographie bestätigt werden. Es <u>sollten</u> geeignete Maßnahmen zur Blutdruckeinstellung getroffen werden. (S. 8, Abschnitt 4.4 PRES / RPLS)	Ja Nein
7	Testung der Leberfunktionswerte	Die Leberfunktionswerte <u>sollten</u> vor Beginn der Behandlung kontrolliert werden, anschließend <u>sollte</u> die Kontrolle in den ersten 2 Monaten alle 2 Wochen und danach monatlich während der Behandlung erfolgen. (S. 8, Abschnitt 4.4 Hepatotoxizität)	Nein
8	Überwachung der Tumorinvasion / -infiltration	[...] Der Grad der Tumorinvasion / -infiltration von wichtigen Blutgefäßen (wie z.B. der Arteria carotis) <u>sollte</u> berücksichtigt werden, weil durch Schrumpfen / Nekrose des Tumors infolge der Lenvatinib-Behandlung ein Risiko für schwere Blutungen bestehen kann. [...] (S. 9, Abschnitt 4.4 Blutungen)	Nein
9	Durchführung eines EKG	Bei allen Patienten, unter besonderer Berücksichtigung derjenigen mit kongenitalem Long-QT-Syndrom, Myokardinsuffizienz und Bradyarrhythmien, und bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie die QT-Zeit verlängern (z.B. Antiarrhythmika der Klasse Ia und III), <u>sollten</u> regelmäßig Elektrokardiogramme durchgeführt werden. Ferner <u>sollten</u> während der Behandlung regelmäßige EKG-Kontrollen [...] erwogen werden. (S. 9-10, Abschnitt 4.4 QT-Zeit-Verlängerung)	Nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
10	Messung der Elektrolyte	Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie, Hypokalzämie oder Hypomagnesiämie können das Risiko für eine QT-Zeit-Verlängerung erhöhen und daher <u>sollten</u> Elektrolytabweichungen bei allen Patienten vor dem Beginn der Behandlung überwacht und korrigiert werden. Ferner <u>sollten</u> während der Behandlung regelmäßige [...] Untersuchungen der Elektrolyte (Magnesium, Kalium und Kalzium) erwogen werden. Die Kalziumspiegel im Blut <u>sollten</u> mindestens einmal monatlich kontrolliert werden und bei Bedarf <u>sollte</u> während der Lenvatinib-Behandlung eine Kalziumsupplementierung erfolgen. (S. 10, Abschnitt 4.4 QT-Zeit-Verlängerung)	Nein
11	Überwachung der Schilddrüsenfunktion	Die Schilddrüsenfunktion <u>muss</u> vor Einleitung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Lenvatinib überwacht werden. Eine Hypothyreose <u>ist</u> entsprechend der gängigen medizinischen Praxis <u>zu behandeln</u> , um den euthyreoten Zustand aufrecht zu erhalten. (S. 10, Abschnitt 4.4 Störung der Suppression des Thyreoidea-stimulierenden Hormons / Schilddrüsenfehlfunktion)	Ja
12	Kontrolle des TSH-Spiegels	Die Spiegel des TSH <u>sollten</u> regelmäßig kontrolliert werden und die Schilddrüsenhormontherapie <u>sollte</u> angepasst werden, um angemessene TSH-Spiegel entsprechend dem therapeutischen Ziel des Patienten zu erzielen. (S. 10, Abschnitt 4.4 Störung der Suppression des Thyreoidea-stimulierenden Hormons / Schilddrüsenfehlfunktion)	Nein
13	Zahnärztliche Untersuchung bzw. Zahnvorsorge	Vor der Behandlung mit Lenvatinib <u>sollten</u> eine zahnärztliche Untersuchung und eine angemessene Zahnvorsorge in Betracht gezogen werden. (S. 10, Abschnitt 4.4 Kieferosteonekrose)	Nein
<p>EKG: Elektrokardiogramm; MRT: Magnetresonanztomographie; Nr.: Nummer; PRES: Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom; RPLS: Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor (Eisai GmbH 2021a)</p>			

Unabhängig von den Angaben in der obigen Tabelle 3-32, die auf die Regelungen in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V abstellen, sind, wie oben in Abschnitt 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung angeführt, weitere ausführliche Informationen bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Lenvatinib unbedingt zu beachten. Die für dieses Nutzendossier relevante Fachinformation hat den Stand November 2021 (Eisai GmbH 2021a). Für die in der Fachinformation zu Kispplx<sup>®</sup> in den Abschnitten 4.2 und 4.8 vorgenommenen Verweise ist bitte die vollständige, aktuelle und verbindliche Fachinformation zu Lenvima<sup>®</sup> (Lenvatinib in der Therapie des radiojod-refraktären, differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, des hepatozellulären Karzinoms bzw. des Endometriumkarzinoms) unbedingt entsprechend zu beachten. Die für dieses Nutzendossier relevante Fachinformation von Lenvima<sup>®</sup> hat den Stand November 2021 (Eisai GmbH 2021b).

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

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

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-32, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-32 bei.*

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

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

EBM 4. Quartal 2021, Fassung mit Wirkung vom 01.10.2021 (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2021)

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

1. Eisai GmbH 2021a. *Fachinformation Kisplyx<sup>®</sup> 4 mg/10 mg Hartkapseln. Lenvatinib. Stand November 2021. Data on file.*
2. Eisai GmbH 2021b. *Fachinformation Lenvima<sup>®</sup> 4 mg/10 mg Hartkapseln. Lenvatinib. Stand November 2021. Data on file.*
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2021. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand 4. Quartal 2021. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_4.\\_Quartal\\_2021.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4._Quartal_2021.pdf), abgerufen am: 25.11.2021.*