

IQWiG-Berichte – Nr. 321

**Lenvatinib –
Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G15-06
Version: 1.0
Stand: 27.08.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Lenvatinib – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.06.2015

Interne Auftragsnummer:

G15-06

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Miriam Luhn
- Andreas Gerber-Grote

Schlagwörter: Lenvatinib, Schilddrüsentumoren, Nutzenbewertung

Keywords: Lenvatinib, Thyroid Neoplasms, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	1
2 Nutzenbewertung	3
3 Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	6
3.2.1 Behandlungsdauer	6
3.2.2 Verbrauch	6
3.2.3 Kosten.....	6
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	6
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	6
3.2.6 Versorgungsanteile	7
3.3 Konsequenzen für die Bewertung.....	7
4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	8
5 Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	9
5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	9
5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	9
5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	10
6 Literatur	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für Lenvatinib	7
Tabelle 2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	9
Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient.....	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DTC	differentiated thyroid cancer (differenziertes Schilddrüsenkarzinom)
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RAI	radioactive iodine therapy (Radiojodtherapie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon

1 Hintergrund

Lenvatinib (Lenvima) ist ein Medikament zur Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms und damit ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen² ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) innerhalb von 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Dossierbewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die Angaben im Dossier des pU wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA) [1].

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird an den G-BA übermittelt und gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Weitere Informationen

² Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Nutzenbewertung an dieser Stelle.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Schilddrüsenkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation als erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (differentiated thyroid cancer, DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (radioactive iodine therapy, RAI) angesprochen hat [2].

3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU geht bei der Ermittlung der Größe der Zielpopulation in mehreren Schritten vor:

- 1) Für die Grundgesamtheit der Patienten mit Schilddrüsenkarzinom zieht der pU die Angaben der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) zur Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms heran [3]. Gemäß der Hochrechnung der durch die epidemiologischen Krebsregister in Deutschland erfassten Fallzahlen lag die Inzidenz im Jahr 2011 bei 5968 Patienten.
- 2) Im nächsten Schritt ermittelt der pU den Anteil der Patienten mit DTC. Er entnimmt der S2-Leitlinie „Operative Therapie der malignen Schilddrüsenerkrankungen“, dass zwischen 60 % und 80 % der Patienten an einer papillären Form und 10 % bis 15 % an einer follikulären Form leiden [4]. Insgesamt liegt der Anteil des DTC demnach bei 70 % bis 95 % an allen Schilddrüsenkarzinomen.
- 3) Anschließend setzt der pU einen Anteil der Patienten mit progressivem Schilddrüsenkarzinom von 11,6 % an. Dieser Wert ist der aktuellen Publikation des Tumorregisters München zum Überleben des Schilddrüsenkarzinoms entnommen, welche auf Daten von 3809 zwischen 1988 und 2012 beobachteten Patienten basiert [5].
- 4) Den Anteil der radiojodrefraktären Schilddrüsenkarzinome entnimmt der pU einer retrospektiven Analyse der Krankheitsverläufe von 732 zwischen 1961 und 1998 behandelten Patienten mit DTC [6]. Demnach wurde bei 31 % der Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom und bei 35 % der Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom ein jodnegatives Rezidiv oder eine jodnegative Metastasierung diagnostiziert. Diese Werte nutzt der pU als Ober- und Untergrenze einer Spanne.
- 5) Im letzten Schritt setzt der pU einen GKV-Anteil von 85,8 % basierend auf Angaben des Bundesministerium für Gesundheit und des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2012 an [7,8]. Insgesamt ergeben sich somit zwischen 129 und 197 GKV-Patienten mit progressivem, radiojodrefraktärem DTC.

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU berücksichtigt in seinen Berechnungen lediglich inzidente Fälle des Schilddrüsenkarzinoms. Da aber auch prävalente Fälle für die Behandlung mit Lenvatinib infrage kommen, führt das Vorgehen des pU zu einer Unterschätzung der Zielpopulation. Im Folgenden werden zunächst die kritischen Punkte der Berechnungen des pU und anschließend eigene Berechnungen zur Größe der Zielpopulation von Lenvatinib auf Basis der Prävalenz dargestellt.

Das Vorgehen des pU, den jeweiligen Anteil des radiojodrefraktären Schilddrüsenkarzinoms an den papillären und follikulären Erkrankungsformen als Ober- und Untergrenze auf die gesamte Population der Patienten mit DTC zu übertragen, ist methodisch nicht gerechtfertigt. Unsicherheit müsste getrennt für die beiden Entitäten ausgewiesen und, da möglich, für die beiden Subgruppen berechnet werden.

Des Weiteren stellen die angenommenen Anteile der radiojodrefraktären Schilddrüsenkarzinome von 31 % bzw. 35 % eine Unterschätzung dar, da sich die Angaben der Publikation von Klutmann et al. (2001) lediglich auf Rezidive und Metastasen mit fehlender Jodaufnahme beziehen [6]. Für die Zulassung von Lenvatinib war ein radiojodrefraktäres Schilddrüsenkarzinom jedoch überdies definiert als eine Krankheitsprogression innerhalb eines Jahres nach RAI trotz Radiojodavidität zum Zeitpunkt der Therapie oder einer kumulativen RAI-Aktivität von > 22 GBq (600 mCi) [2,9]. Es ist zudem fraglich, ob die Beobachtungen an den zwischen 1961 und 1998 behandelten Patienten auf die heutige Versorgungssituation übertragbar sind.

Um sich der tatsächlichen Größe der Zielpopulation auf Basis der Prävalenz zu nähern, wird analog zu den Dossiers zu Vandetanib [10,11] und Cabozantinib [12] die Formel $P_{n+1} = P_n + I - (P_n + I) \cdot 1\text{-Jahres-Sterberate}$ verwendet. Dabei steht P_n für die Prävalenz nach n Jahren und I für die Inzidenz. Dabei werden eine konstante Überlebenswahrscheinlichkeit und Neuerkrankungsrate angenommen. Für das erste Jahr wird die Inzidenz mit der Prävalenz gleichgesetzt. Die 1-Jahres-Sterberate wird auf Basis des medianen Überlebens berechnet. Der Publikation des Tumorregisters München ist zu entnehmen, dass das mediane Überleben der Patienten mit Schilddrüsenkarzinom nach einer Krankheitsprogression rund 42 Monate beträgt [5]. Daraus ergibt sich eine 1-Jahres-Sterberate von rund 18 %. Die Angaben des pU zur Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms, die angesetzten Spannen für Patienten mit papillärer und follikulärer Erkrankungsform, der Anteil der Patienten mit Krankheitsprogression und der GKV-Anteil werden übernommen. Trotz der möglichen Unterschätzung werden mangels genauerer Daten die Anteile der Patienten mit radiojodrefraktärem Schilddrüsenkarzinom ebenfalls übernommen und auf die jeweilige Unterform bezogen. Insgesamt werden somit zwischen 598 und 813 Patienten in der Zielpopulation ermittelt. Dabei handelt es sich möglicherweise um eine Überschätzung, da für die Patienten in der Zielpopulation aufgrund des fehlenden Ansprechens auf eine RAI von einem geringeren Überleben auszugehen ist. Es liegen jedoch keine exakteren Daten für diese Patientengruppe vor.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU gibt an, dass die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms bis zum Jahr 2008 gestiegen ist und anschließend bis 2010 rückläufig war. Für die kommenden Jahre schätzt er die Entwicklung unter der Annahme einer konstanten Inzidenz auf Basis der vom Robert Koch-Institut (RKI) für 2014 prognostizierten standardisierten Erkrankungsraten [13]. Aufgrund der erheblichen Zunahme der Inzidenzrate über viele Jahre einerseits und dem zwischen 2008 und 2010 rückläufigen Trend andererseits bleibt unsicher, wie sich Prävalenz und Inzidenz in Zukunft entwickeln.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen der Fachinformation [2]. Für die Therapie mit Lenvatinib nimmt der pU eine kontinuierliche Behandlung an.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [2].

3.2.3 Kosten

Lenvatinib ist mit Stand vom 01.07.2015 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Angaben des pU zu den Kosten von Lenvatinib geben korrekt diesen Stand wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nachvollziehbar und plausibel und ergeben sich aus der Fachinformation [2]. Für die erforderlichen regelmäßigen Kontrollen des Blutdrucks, des Urins auf Proteine sowie des EKG gibt der pU an, dass diese Leistungen Bestandteil der Versichertenpauschale sind. Die Kosten der Kontrollen der Leberfunktionswerte, des Thyroidea-stimulierenden Hormons (TSH) und der Elektrolyte (Magnesium, Kalium und Kalzium) entnimmt der pU dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) [14].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Lenvatinib mit 92 864,56 € im ersten Jahr. Für die Folgejahre werden geringfügig niedrigere Therapiekosten ausgewiesen, da die laut Fachinformation erforderlichen zusätzlichen GKV-Leistungen zu Beginn der Therapie mit Lenvatinib häufiger anfallen [2]. Diese Angaben sind plausibel.

Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für Lenvatinib

		gemäß Modul 3 A (pU)		gemäß IQWiG	
		Jahrestherapie- kosten pro Patient in €	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in € (129 bis 197 Patienten)	Jahrestherapie- kosten pro Patient in €	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in € (598 bis 813 Patienten)
Lenvatinib	Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fort- geschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsen- karzinom, das nicht auf eine Radiojodtherapie angesprochen hat	1. Jahr: 92 864,56 Ab dem 2. Jahr: 92 835,91	1. Jahr: 11 979 528,24 bis 18 294 318,32 Ab dem 2. Jahr: 11 975 832,39 bis 18 288 674,27	1. Jahr: 92 864,56 Ab dem 2. Jahr: 92 835,91	1. Jahr: 55 533 006,88 bis 75 498 887,28 Ab dem 2. Jahr: 55 515 874,18 bis 75 475 594,83
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; pU: pharmazeutischer Unternehmer					

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht für Lenvatinib von einem Versorgungsanteil von nahezu 100 % aus. Er gibt an, dass Lenvatinib lediglich bei bestehender Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil des Medikaments sowie während der Stillzeit kontraindiziert ist, ohne Angaben zu den Anteilen an der Zielpopulation zu machen. Die einmalige Einnahme pro Tag von Lenvatinib nennt der pU als Grund für eine im Vergleich zu den Therapiealternativen höhere Adhärenz.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation sind als Unterschätzung anzusehen, da bei der Ermittlung der Zielpopulation lediglich inzidente Fälle des Schilddrüsenkarzinoms, nicht aber prävalente Fälle berücksichtigt werden.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Lenvatinib sind plausibel.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Der G-BA beauftragt das IQWiG nur damit, die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers an dieser Stelle.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Lenvatinib	Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom, das nicht auf eine Radiojodtherapie angesprochen hat	129 bis 197 ^a	Die Angaben sind als Unterschätzung anzusehen, da lediglich inzidente Fälle des Schilddrüsenkarzinoms, nicht aber prävalente Fälle berücksichtigt werden. Unter Berücksichtigung der Prävalenz liegt die Größe der Zielpopulation bei 598 bis 813 Patienten auf Grundlage der vorgelegten Daten des pU.
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Lenvatinib	Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom, das nicht auf eine Radiojodtherapie angesprochen hat	1. Jahr: 92 864,56 ^a Ab dem 2. Jahr: 92 835,91 ^a	Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Lenvatinib sind plausibel.
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Der G-BA beauftragt das IQWiG nur damit, die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 14.07.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
2. Eisai. LENVIMA 4mg/10mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 05.2015 [Zugriff: 01.07.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebsneuerkrankungen (Inzidenz), altersstandardisierte Rate [Europastandard](je 100.000 Einwohner): C73 Schilddrüse [online]. In: GEKID-Atlas: Inzidenz von Krebserkrankungen in den Bundesländern. 12.2013 [Zugriff: 26.06.2014]. URL: http://www.gekid.de/Atlas/Tabellen/Tabellen_D.php?Method=INCIDENCE_EU&ICD10=C73&Year_from=2008&Year_to=2012&Men=on&Women=on&Rates=on&Cases=on.
4. Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie. Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen [online]. 09.11.2012 [Zugriff: 02.07.2015]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/088-002l_S2k_Maligne_Schilddr%C3%BCsenerkrankungen_Operative_Therapie_2012-11.pdf.
5. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben; C73 Schilddrüsenkarzinom [online]. 13.05.2015 [Zugriff: 03.07.2015]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C73_G.pdf.
6. Klutmann S, Jenicke L, Geiss-Tönshoff M, Bohuslavizki KH, Mester J, Clausen M. Häufigkeit lod- und hTG-negativer Befunde beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom: eine retrospektive Analyse der von 1961 bis 1998 in einer Universitätsklinik behandelten Patient. Nuklearmedizin 2001; 40(5): 143-147.
7. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 03.2013 [Zugriff: 02.07.2015]. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_130320.pdf.
8. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 18.11.2009 [Zugriff: 24.08.2015]. URL: http://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Tabellen/VorausberechnungDeutschland.xls?__blob=publicationFile.
9. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med 2015; 372(7): 621-630.

10. AstraZeneca. Vandetanib (Caprelsa): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; medulläres Schilddrüsenkarzinom; Modul 3 A; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 14.03.2012 [Zugriff: 05.08.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-115/2012-03-14_Modul3A_Vandetanib.pdf.
11. AstraZeneca. Vandetanib (Caprelsa): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; medulläres Schilddrüsenkarzinom; Modul 3 A; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 07.03.2013 [Zugriff: 05.08.2015]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-242/2013-03-07_Modul3A_Vandetanib.pdf.
12. Swedish Orphan Biovitrium. Cabozantinib (Cometriq): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Behandlung eines progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms; Modul 3 A; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 21.07.2014 [Zugriff: 05.08.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-571/2014-07-21_Modul3A_Cabozantinib.pdf.
13. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2009/2010. Berlin: RKI; 2013. URL: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf;jsessionid=523002EAA7FE399F9CF7504915AC488C.2_cid290?blob=publicationFile.
14. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 2. Quartal 2015 [online]. 09.06.2015 [Zugriff: 24.08.2015]. URL: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_2._Quartal_2015.pdf.