

**Tragende Gründe zum Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens
zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

Anlage XI - Besondere Arzneimittel

**Besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V bei der Behandlung des metastasier-
ten und/oder fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms:**

Everolimus

Vom 17. Dezember 2009

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Verfahrensablauf	7
4.	Bewertungsverfahren	9

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 73d SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss zur „Verordnung besonderer Arzneimittel“ in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 das Nähere zu Wirkstoffen, Anwendungsgebieten, Patientengruppen, zur qualitätsgesicherten Anwendung und zu den Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte für besondere Arzneimitteltherapie für die jeweiligen Arzneimittel festzulegen. Des Weiteren hat der Gemeinsame Bundesausschuss das Nähere zur Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie zu regeln. In den Richtlinien soll vorgesehen werden, dass die erstmalige Verordnung sowie eine Wiederholung der Verordnung nach Ablauf einer bestimmten Frist in Abstimmung mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie erfolgt, soweit dies zur Gewährleistung der Patientensicherheit, des Therapieerfolgs oder der Wirtschaftlichkeit erforderlich ist. In den Richtlinien sind angemessene Fristen für die Abstimmung des behandelnden Arztes mit einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie unter Berücksichtigung des indikationsspezifischen Versorgungsbedarfs vorzusehen sowie das Nähere zur Verordnung ohne vorherige Abstimmung in Notfällen.

Zur Konkretisierung der §§44-49 AM-RL werden besondere Arzneimittel in Anlage XI aufgenommen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

In den Sitzungen der AG „§73d – Besondere Arzneimittel“ des Unterausschusses Arzneimittel wurde die Ergänzung der Anlage XI nach §§44-49 AM-RL vorbereitet. In den Sitzungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ am 10. November und 8. Dezember 2009 wurde der vorgelegte Entwurf konsentiert.

Bevacizumab-, Sorafenib-, Sunitinib- und Temsirolimus-haltige Arzneimittel bei der Behandlung des metastasierten und/oder fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms wurden am 17. September 2009 zur Stellungnahme gestellt. Der vorliegende Textentwurf zu Everolimus stellt eine Ergänzung der Unterlagen dar.

Everolimus-haltige Arzneimittel werden als besondere Arzneimittel gemäß § 73d SGB V in Anlage XI aufgenommen, weil Sie die Kriterien des § 73d SGB V erfüllen.

In der Gesetzesbegründung zu § 73d SGB V findet sich folgende Formulierung: „Diese Regelung bezieht sich insbesondere auf gentechnisch entwickelte und biotechnologisch hergestellte Arzneimittel ..., die z. B. zur Behandlung von Autoimmun- oder Tumorerkrankungen eingesetzt werden. ...Die Schwere der betroffenen Erkrankungen sowie der oftmals hohe Preis der Arzneimittel machen vor diesem Hintergrund die gezielte Gewährleistung einer indikationsgerechten Anwendung und einer gezielten Kontrolle der Anwendung notwendig. Zur Gewährleistung einer sicheren und unter therapeutischen Aspekten optimalen Patientenversorgung mit hochmodernen und innovativen Arzneimitteln sind daher an die ärztliche Verordnung dieser Arzneimittel besondere Bedingungen zu knüpfen. Diese setzen in besonderem Maße spezialisierte Fachkenntnisse voraus, die für die Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit der Versorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung erforderlich sind. Diese Regelung stellt zusätzlich sicher, dass diese Arzneimittel gezielt den Patientengruppen zugute kommen, die davon am meisten profitieren....“ (BT-Drucks. 16/3100, Seite 115).

Die Bandbreite an differentialtherapeutischen Alternativen in der Behandlung eines Patienten mit einem metastasierten und/oder fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms in Verbindung mit dem Nebenwirkungsprofil der in Frage kommenden Arzneimittel, erfordert besondere Fachkenntnisse. Hinzu kommen die zum Teil hohen Jahrestherapiekosten bei der Behandlung des metastasierten und/oder fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms, sodass die Abwägung, welche Behandlungsmöglichkeit im individuellen Fall zweckmäßig ist, besondere Fachkenntnisse erfordert, auch im Hinblick auf eine wirtschaftliche Mittelverwendung. Die Aufnahme von Everolimus-haltigen Arzneimitteln in Anlage XI und die zu ihrer Verordnung gegebenen Hinweise gewährleisten somit, dass diese Arzneimittel unter dem Gesichtspunkt der Qualitätssicherung „gezielt den Patientengruppen zugute kommen, die davon am meisten profitieren“ (BT-Drucks. 16/3100, Seite 115).

Bei Everolimus bezieht sich das Verfahren zur Verordnung besonderer Arzneimittel auf die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt.

Everolimus ist unter anderem Handelsnamen auch zur Prophylaxe der Transplantat-abstoßung nach allogener Nieren- oder Herztransplantation bei erwachsenen Patienten zugelassen. Diese Behandlungssituation ist nicht Gegenstand dieses Verfahrens nach § 73d SGB V.

Die Angaben in dem Abschnitt „Hinweise zu Patientengruppen und zur qualitätsgesicherten Anwendung“ sind im Wesentlichen der jeweiligen Fachinformation, dem Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (European Public Assessment Report = EPAR) der EMA und den Studien entnommen, die zur Zulassung geführt haben.

Die tabellarische Übersicht gibt einen kurzen Überblick über die verschiedenen Arzneimittel und ist nur in Verbindung mit dem Text zu lesen.

Die Kostentabelle soll einen Überblick über die Preise und das Verhältnis der Preise zueinander geben. Die Berechnung erfolgte auf Basis der zugelassenen Dosierungen.

Die Anforderungen an die Ärztin/ den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie ergeben sich aus dem Krankheitsbild des metastasierten und/oder fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms und den arzneimittelrechtlichen Zulassungen für die Anwendung von Everolimus-haltigen Arzneimitteln. Zur Verbesserung der Qualität der Anwendung und der Sicherung der Patientensicherheit sind besondere Fachkenntnisse erforderlich, die über das Übliche hinausgehen. Wie in den Fachinformationen zu Everolimus-haltigen Arzneimitteln (z.B. Afinitor®) gefordert wird, darf die Applikation des jeweiligen Wirkstoffs nur unter Aufsicht einer/ eines in der Anwendung von anti-neoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Ärztin/ Arztes erfolgen. Mit den unter Punkt 4 genannten Facharztqualifikationen werden die grundsätzlichen Qualifikationen für die Ärztin/ den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie festgesetzt. Die Weiterbildungsinhalte „Medikamentöse Tumorthherapie“ sind integraler Bestandteil der Facharztweiterbildung für „Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie“, nicht jedoch der Facharztweiterbildung für Urologie, so dass eine Ärztin/ ein Arzt für besondere Arzneimitteltherapie mit der Facharztbezeichnung „Urologie“ diese Kompetenz zusätzlich nachzuweisen hat.

Für die fachgerechte Beurteilung einer Verordnung des Wirkstoffes ist es essentiell, dass die Ärztin/ der Arzt in der Behandlung des Nierenzellkarzinoms erfahren ist.

Bezüglich der Anzahl an Patienten, die eine Ärztin/ ein Arzt für besondere Arzneimitteltherapie pro Jahr behandelt haben muss, stehen zwei Versionen zur Stellungnahme:

Version 1: *Dafür muss sie/ er persönlich mindestens 10 Patienten pro Jahr mit anti-neoplastischen Arzneimitteln und Zytokinen, die indikationsbezogen für das Nierenzellkarzinom zugelassen sind, behandelt haben. Die vorgegebene Anzahl an Patienten soll gewährleisten, dass die Ärztin/ der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie über praktische Kenntnisse in der komplexen Behandlung verfügt. Dies sollte mindestens ab dem Vorjahr der Benennung zur Ärztin/ zum Arzt für besondere Arzneimitteltherapie und dann anschließend jährlich nachgewiesen werden. Die jährliche Behandlung von mindestens 10 Patienten, die an einem Nierenzellkarzinom erkrankt sind, soll gewährleisten, dass die Ärztin/ der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie auch bei dieser nicht häufigen Erkrankung über ein hohes Maß an Erfahrung verfügt. Damit soll die Qualität der Behandlung verbessert werden.*

Version 2: *Dafür muss sie/ er persönlich mindestens 5 Patienten pro Jahr mit anti-neoplastischen Arzneimitteln und Zytokinen, die indikationsbezogen für das Nierenzellkarzinom zugelassen sind, behandelt haben. Die vorgegebene Anzahl an Patienten soll gewährleisten, dass die Ärztin/ der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie über praktische Kenntnisse in der komplexen Behandlung verfügt. Dies sollte mindestens ab dem Vorjahr der Benennung zur Ärztin/ zum Arzt für besondere Arzneimitteltherapie und dann anschließend jährlich nachgewiesen werden. Die jährliche Behandlung von mindestens 5 Patienten, die an einem Nierenzellkarzinom erkrankt sind, soll gewährleisten, dass die Ärztin/ der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie auch bei dieser nicht häufigen Erkrankung über ein Höchstmaß an Erfahrung verfügt. Außerdem soll in Anbetracht des seltenen Vorkommens der Erkrankung und der Versorgungssituation in Deutschland hierdurch gewährleistet werden, dass eine genügend große Anzahl an Ärztinnen/Ärzten für besondere Arzneimitteltherapie über die Erfahrung in der Behandlung verfügen und damit Versorgungsengpässe vermieden werden.*

Bei antineoplastischen Arzneimitteln handelt es um jene Arzneimittel, die in der Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation (ATC-Index) unter L01 aufgeführt sind. Damit sind sowohl klassische Zytostatika, als auch monoklonale Antikörper und Tyrosinkinase-Inhibitoren erfasst. Auch die Erfahrung in der Behandlung mit Zytokinen ist hier zu berücksichtigen. Es ist wichtig, dass die Ärztin/ der Arzt für besondere Arzneimittel die Behandlung persönlich durchgeführt hat und so persönlich über die Erfahrung bzw. die Fachkenntnisse verfügt, die über das Übliche hinausgehen. Diese persönliche Erfahrung soll die Therapieentscheidung stärken und die bei diesen Therapien besonders notwendige Arzt-Patienten-Kommunikation verbessern.

Diesen praktischen Kenntnissen soll eine hochqualitative theoretische Ausbildung zugrunde liegen, die die Ärztin/ der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie im Rahmen von mindestens zwei krankheitsspezifischen (d.h. auf dem Gebiet des Nierenzellkarzinoms), ärztekammerzertifizierten Fortbildungen pro Jahr vertieft.

Die Fristen für die Abstimmung ergeben sich aus dem Krankheitsbild des metastasierten und/oder fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. Eine Antwort der Ärztin/ des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie bei Erstantrag innerhalb von 5 Werktagen ist angemessen. Die angegebene Frist zur Folgeabstimmung ist spezifisch für Everolimus und gibt in Anlehnung an die Zulassungsstudie wider, welches mediane progressionsfreie Überleben unter der Behandlung mit Everolimus gesehen wurde. Eine erneute Abstimmung über die Verordnung nach diesem wirkstoffspezifischen Zeitraum ist der Behandlung mit dem besonderen Arzneimittel angemessen.

Im Rahmen der Abstimmung zwischen der erstverordnenden Ärztin/ dem erstverordnendem Arzt und der Ärztin/ dem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie sind Dokumentationsbögen auszufüllen und zu übersenden. Die mitzuteilenden Informationen ergeben sich aus dem Krankheitsbild des metastasierten und/oder fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms und den pharmakologischen Eigenschaften von Everolimus-haltigen Arzneimitteln.

Wenn die Ärztin/ der Arzt für besondere Arzneimitteltherapie selbst eines der besonderen Arzneimittel verordnet, sind die Anforderungen der Richtlinie zu erfüllen und die geforderten Informationen in den Bögen zu dokumentieren.

3. **Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat zur Vorbereitung seiner Beratungen eine Arbeitsgruppe einberufen, die sich aus Vertretern der Kassen- und Ärzteseite, der Deutschen Krankenhausgesellschaft sowie Patientenvertretern zusammensetzt.

In den vorbereitenden Sitzungen der Arbeitsgruppe wurde ein Vorschlag zur Ergänzung der Anlage XI um den Wirkstoff Everolimus zur Behandlung des metastasierten und/oder fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms erarbeitet. Das Ergebnis aus der Arbeitsgruppe wurde anschließend im Unterausschuss „Arzneimittel“ in den Sitzungen am 10. November und 8. Dezember 2009 beraten und die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Anlage XI konsentiert.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung der/s AG/UA/G-BA	Datum	Beratungsgegenstand
Sitzung AG „§73d - besondere Arzneimittel“	9. November 2009	Erarbeitung eines Entwurf zur Ergänzung der Anlage XI
Sitzung UA „Arzneimittel“	10. November 2009 8. Dezember 2009	Beratung und Konsentierung des Entwurfs
Sitzung Plenum	17. Dezember 2009	Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden tragenden Gründe den aktuellen Stand der zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2, VerfO G-BA).

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ubiestraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Oranienburger Chaussee 25	13465 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüberhinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Neben den Stellungnahmeberechtigten nach § 92 Abs. 3a SGB V wird für dieses Stellungnahmeverfahren zur Verordnung von besonderen Arzneimitteln auch der Bundesärztekammer nach § 91 Abs. 5 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

4. Bewertungsverfahren

4.1 Bewertungsgrundlage

Die Feststellung, dass Everolimus-haltige Arzneimittel die Kriterien des § 73d SGB V erfüllen, ergab sich sowohl aus den Publikationen der Zulassungsbehörden BfArM, EMA und FDA als auch aus einer eigenen Literaturrecherche. Dem Textentwurf zur Ergänzung der Anlage XI um den Wirkstoff Everolimus bei der Behandlung des metastasierten und/oder fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms liegen hauptsächlich die entsprechenden Dokumente (Zulassungsstudien, EPAR, Fachinformation, Publikationen der FDA) zugrunde.

Die systematische Literaturrecherche wurde wie folgt durchgeführt:

Datenbanken:

Medline, The Cochrane Library (einschl. NHS-CRD-Datenbanken), TRIP Database (Turning Research into Practice), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Sofern Datenbanken eine tabellarische Übersicht der Recherchestrategie erlauben, ist diese unten aufgeführt.

Sonstige Informationsquellen: Guidelines International Network (GIN), National Guideline Clearinghouse (NGC)

Suchstrategie (Datum der Recherche: 26.08.2009)

Suchschritt	Suchtext
#1	Search "carcinoma, renal cell"[MeSH Terms]
#2	Search everolimus
#3	Search #1 AND #2
#4	Search #1 AND #2 Limits: Humans, Systematic Reviews
#5	Search #1 AND #2 Limits: Humans, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial
#6	Search #4 OR #5

#7	Search " kidney neoplasms "[MeSH Terms]
#8	Search #2 AND #7
#9	Search #2 AND #7 Limits: Humans, Systematic Reviews
#10	Search #2 AND #7 Limits: Humans, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial
#11	Search #9 OR #10

Durch zusätzliche Handsuche sowie eine Durchsicht aktueller systematischer Reviews und Leitlinien (je ab 2007) wurden keine weiteren als relevant angesehenen Studien identifiziert.

Die Auswahl der Literatur erfolgte nach den im Folgenden dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Ein- und Ausschlusskriterien sollen gewährleisten, dass insbesondere Unterlagen nach § 7 Abs. 2 (4. Kapitel Verfahrensordnung G-BA), die patientenrelevanten Endpunkte widerspiegeln und von hoher methodischer Qualität sind, in die Bewertung einbezogen werden.

Ein- und Ausschlusskriterien:

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Studienpopulation		
	Metastasiertes und/oder fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Erkrankungen als Nierenzellkarzinom • Studien an Gesunden • Tierexperimentelle Studien
Studiendesign		
	Randomisierte, kontrollierte, klinische Studien, der Phase III	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht randomisierte Studie • nur Studiendesign beschrieben • Beobachtungsstudien • Kongressberichte / Abstracts • unsystematische Reviews • Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation bzw. zu

		vorab nicht definierten Subgruppen
Intervention und Vergleichsbehandlung		
	Everolimus (Anwendungsgebiet wie in der jeweiligen Fachinformation)	Everolimus in nicht zugelassenen Dosierungen oder Kombinationen
Endpunkte:		
	<ul style="list-style-type: none"> • Overall Survival • Progression free survival • Lebensqualität 	Andere klinische Endpunkte

Der Unterausschuss hat die so gefundenen Unterlagen hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität geprüft.

Die Literaturübersicht enthält sowohl zitierte als auch generell als Entscheidungsgrundlage berücksichtigte Literatur wie z.B. Leitlinien. Die Synthese der Bewertung der wissenschaftlichen Kenntnisse (Aussagekraft, Konsistenz der Ergebnisse und Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext) sind im Text abgebildet.

4.2 Bewertungsentscheidung

Der Unterausschuss hat die Unterlagen gemäß § 7 Abs. 5 (Kapitel 4 der Verfahrensordnung) geprüft, bewertet und in eine Änderung der Anlage XI umgesetzt. Anlage XI wird um einen Abschnitt zu Everolimus als besonderem Arzneimittel nach § 73d SGB V bei der Behandlung des metastasierten und/oder fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms ergänzt:

Inhalt

1. Besondere Arzneimittel	14
1.1 Everolimus (z. B. Afinitor®).....	14
2. Kosten.....	22
3. Tabellarische Übersicht.....	23
4. Anforderungen an die Ärztin oder den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie..	25
5. Fristen für die Abstimmung	26
6. Abstimmung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes mit einer Ärztin oder einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie (Dokumentationsbogen 2, Erstantrag)	27
7. Abstimmung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes mit einer Ärztin oder einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie (Dokumentationsbogen 3, Weiterverordnung/ Folgeantrag)	29
8. Antwort der Ärztin oder des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie (Dokumentationsbogen 4).....	31
9. Antwort der Ärztin oder des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie zur Übersendung an die Krankenkasse der Patientin oder des Patienten (Dokumentationsbogen 5, Mitteilung an die Krankenkasse)	33
10. Abkürzungen	34
11. Literaturverzeichnis	35

1. Besondere Arzneimittel

1.1 Everolimus (z. B. Afinitor®)

☒ Anwendungsgebiet

Everolimus (z.B. Afinitor®) ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt.(1)

Everolimus ist unter anderem Handelsnamen auch zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung nach allogener Nieren- oder Herztransplantation bei erwachsenen Patienten zugelassen.(2) Diese Behandlungssituation ist nicht Gegenstand dieses Verfahrens nach § 73d SGB V.

☒ Hinweise zu Patientengruppen und zur qualitätsgesicherten Anwendung

Bei Everolimus zeigte sich kein Vorteil bezogen auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und einem Progress während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie mit VEGF-Rezeptor Tyrosinkinase Inhibitoren im Vergleich zu einer Placebobehandlung.

Die **Wirksamkeit** von Everolimus beim Nierenzellkarzinom wurde in der einzigen Phase-III-Studie (Motzer 2008)(3) nachgewiesen.

In diese Studie wurden 410 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Komponente eingeschlossen, die eine Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung einer Therapie mit Sunitinib, Sorafenib oder beidem aufwiesen. Eine vorherige Therapie mit Bevacizumab, Interleukin 2 oder Interferon alpha waren ebenfalls erlaubt. Weitere Einschlusskriterien waren ein messbarer Tumor, ein Karnofsky Performance-Status von mindestens 70, sowie eine adäquate Knochenmarks-, Leber-, und Nierenfunktion.

Patienten mit unbehandelten Hirnmetastasen, einer Vortherapie mit einem mTOR-Inhibitor (Temsirrolimus), oder medizinisch nicht ausreichend behandelten Erkrankungen (wie z.B. instabile Angina pectoris, symptomatische kongestive Herzerkrankungen, vorheriger Myokardinfarkt oder Diabetes) wurden ausgeschlossen. Im EPAR (4) findet sich zusätzlich die Information, dass auch Patienten unter fortlaufender Behandlung mit Kortikosteroiden oder mit anderen Immunsuppressiva ausgeschlossen wurden.

46% der eingeschlossenen Patienten in der Everolimus- vs. 43% der Placebogruppe waren mit Sunitinib vorbehandelt, 28% vs. 30% mit Sorafenib und je 26% in beiden Gruppen mit Sunitinib und Sorafenib. Ein Großteil der Patienten hatte darüber hinaus andere vorherige systemische Therapie(n) erhalten: Interferon 51% bei Everolimus vs. 52% bei Placebo, Interleukin-2 22% vs. 24%, Chemotherapie 13% vs. 16% sowie Bevacizumab 9% vs. 10%.

In dieser Studie wurde nicht der ursprüngliche Motzer-Score (mit 5 Risikofaktoren) verwendet, sondern ein modifizierter Score mit 3 Risikofaktoren (Karnofsky Performance Status, korrigiertes Serum-Kalzium, Hämoglobin).(5)

Tabelle 1 stellt die Patientencharakteristika bezüglich des Progressionsrisikos nach diesem modifizierten Score dar.

	Everolimus (n=272)	Placebo (n=138)
„poor“ 2 oder 3 von 3 Risikofaktoren	15%	15%
„intermediate“ 1 von 3 Risikofaktoren	56%	57%
„favorable“ keiner von 3 Risikofaktoren	29%	28%

Tabelle 1 Patientencharakteristika bezüglich des Progressionsrisikos (Motzer 2008)(3)

96% der Patienten der Everolimus- und 95% der Placebogruppe waren nephrektomiert. 71% der Patienten im Everolimus-Arm waren unter laufender Vorbehandlung progredient (79% Patienten im Placebo-Arm).

Die Patienten wurden entweder mit Everolimus (10 mg 1mal täglich oral) und „Best Supportive Care“ (BSC) (n=272) oder Placebo und BSC (n=138) behandelt bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder dem Auftreten von inakzeptablen

Nebenwirkungen. Dosisreduktionen auf 5 mg pro Tag waren erlaubt bei hämatologischen oder anderen schwerwiegenden Ereignissen, die im Zusammenhang mit der Behandlung mit Everolimus stehen könnten. Patienten der Placebogruppe konnten bei Vorliegen eines Progress (Beurteilung durch „investigator assessment“) zu einer Open-Label Behandlung mit Everolimus wechseln.

Primärer Endpunkt der Studie war das Progressionsfreie Überleben (PFS) ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Vorliegen einer Progression bzw. dem Tod (jeglicher Ursache), obgleich das wissenschaftliche Komitee der europäischen Zulassungsbehörde EMA die Firma beraten hat und dabei auf die Wichtigkeit des Gesamtüberlebens hinwies und PFS als primären Endpunkt hinterfragte. Zusätzlich wurde die Akzeptanz von PFS-Daten im Rahmen von Interimsanalysen als wichtiges Problem identifiziert, da tragfähige Interimsanalysen üblicherweise auf das Gesamtüberleben abstellen.(4) Vorab geplant waren zwei Interimsanalysen nach ca. 30% sowie 60% der geplanten 290 Ereignisse.

Nach Auswertung der Daten der zweiten Interimsanalyse am 15. Oktober 2007 bei 410 Patienten (vgl. Motzer 2008)(3) entschied das „study steering committee“ die Studie vorzeitig zu beenden, da das vorab definierte Signifikanzlevel (kritischer Wert gemäß O`Brien Fleming $p \leq 0,0057$) erreicht wurde. 79 Patienten mit Progression aus der Placebogruppe (n=138) waren zu diesem Zeitpunkt bereits zur Open-Label Behandlung mit Everolimus gewechselt. Die Entscheidung zu einem Wechsel der Therapie basierte auf einer Beurteilung der behandelnden Ärzte („investigator assessment“), ob eine Krankheitsprogression stattgefunden hatte. Im Hinblick auf die Bewertung der PFS-Ereignisse bestand zwischen dem unabhängigen Reading Center und den behandelnden Ärzten für den Everolimus-Arm in 55,9% und für den Placebo-Arm in 39,6% Uneinigkeit (Zeitpunkt: finale Analyse). Nach Ansicht der FDA weist dies auf einen möglichen Bias der Studie hin.(6)

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse der Studie am 28. Februar 2008 bei 416 Patienten (siehe EPAR/FDA) (4);(6) betrug die mediane Dauer der verblindeten Behandlung bei Everolimus 141 Tage (Range 19-451) und bei Placebo 60 Tage (Range 21-295). Zu diesem Zeitpunkt waren 91,7% der Ereignisse, die für die finale Auswertung benötigt wurden, aufgetreten. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im PFS zwischen den Gruppen zugunsten von Everolimus:

- medianes PFS durch unabhängige verblindete Erhebung bei Everolimus 4,9 Monate (95% KI: 4,0 – 5,5) und bei Placebo 1,9 Monate (95% KI: 1,8-1,9); HR = 0,30 (95% KI: 0,25-0,43; $p < 0,0001$)

Sekundäre Endpunkte waren u.a. das Gesamtüberleben (OS). Hier zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen. Es ist ein Confounding der Ergebnisse durch das Crossover wahrscheinlich. Beim Data Cut-Off am 15. November 2008 wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Everolimus und Placebo beobachtet:

- Das OS betrug für Everolimus 14,75 Monate vs. 14,39 Monate für Placebo; HR = 0,82 (95% KI: 0,57-1,15 $p = 0,137$). Allerdings war die Studie entgegen dem Vorschlag der EMEA weder konzipiert noch gepowert einen Unterschied zu belegen.

Eine „complete response“ (CR) konnte bei keinem Patienten festgestellt werden. Eine „partial response“ (PR) wurde bei 1,8% der Patienten unter der Behandlung mit Everolimus und 0% unter Placebo beobachtet. Das PFS spiegelt demnach in erster Linie die Population mit stabilisierter Erkrankung wieder (entspricht 67% in der Everolimus-Gruppe).(4)

Weiterhin wurden die Lebensqualität und die krankheitsspezifische Symptomatik anhand von krankheitsspezifischen psychometrischen Fragebögen zur Selbstbeurteilung: EORTC QLQ-30 („European Organization for the Research and Treatment of Cancer“) und FKSI-DRS („Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-Disease-Related Symptoms“) untersucht.(4);(3) Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezogen auf die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität („time to definitive deterioration of patient reported outcome“) im EORTC QL 30 und im FKSI-DRS.

Bei der Beurteilung der Daten zur Lebensqualität ist außerdem zu berücksichtigen, dass die Compliance zum Ausfüllen der Fragebögen schlecht war. Je nach Auswertzeitpunkt wurden bis über 60% der Fragebögen nicht ausgefüllt.(4) Die FDA sieht die Validität der verwendeten Instrumente als fragwürdig an und wertet diese Endpunkte im „Statistical Review“ als „explorativ“.(6)

Wirkungsweise: Everolimus ist ein selektiver mTOR-(mammalian Target of Rapamycin) Inhibitor, der oral verabreicht wird. Everolimus ist ein Wachstums- und Proliferationsinhibitor von Tumorzellen, Endothelzellen, Fibroblasten und blutgefäßassoziierten glatten Muskelzellen. Everolimus besitzt immunsuppressive Eigenschaften und kann Infektionen, vor allem Infektionen mit opportunistischen pathogenen Keimen, begünstigen.(1)

Der Wirkstoff ist in Deutschland seit 2004 zugelassen zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung nach allogener Nieren- oder Herztransplantation bei erwachsenen Patienten in Kombination mit Ciclosporin-Mikroemulsion und Kortikosteroiden.(2) In der entsprechenden Fachinformation wird ausgeführt, dass Everolimus seine immunsuppressive Wirkung ausübt, indem es die Proliferation und damit die klonale Expansion antigenaktivierter T-Zellen hemmt, welche durch T-Zell-spezifische Interleukine, z. B. Interleukin-2 und Interleukin-15, gesteuert wird.

Die Behandlung mit Everolimus ist mit zahlreichen zum Teil schwerwiegenden **Nebenwirkungen** (u.a. Infektionen, Stomatitis, Ermüdung, Pneumonitis und Veränderungen von Laborwerten wie Lymphopenie, Anämie, Hyperglykämie, Hypophosphatämie und Hypercholesterinämie) verbunden.(1)

In der nachfolgenden Tabelle sind häufige und schwerwiegende Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Everolimus in der Phase-III-Studie aus dem EPAR dargestellt (Zeitpunkt: Safety Update Data Cut-Off: 28. Februar 2008).

	Patienten mit Everolimus alle Schweregrade	Patienten mit Placebo alle Schweregrade	Patienten mit Everolimus Grad 3 und 4	Patienten mit Placebo Grad 3 und 4
Patienten mit mindestens 1 „adverse event“	96,7%	93,4%	64,9%	28,5%
Stomatitis	37,6%	6,6%	4,4%	0%
Anämie	37,6%	14,6%	10,2%	5,1%
Asthenie	33,2%	22,6%	3,3%	4,4%
Fatigue	30,7%	27,0%	5,5%	3,6%
Rash	29,2%	6,6%	1,1%	0%

Diarrhö	29,6%	6,6%	1,5%	0%
Husten	29,9%	16,1%	0,7%	0%
Anorexie	25,2%	13,9%	1,5%	0,7%
Übelkeit	26,3%	19,0%	1,5%	0%
Dyspnoe	23,7%	14,6%	7,7%	2,9%
periphere Ödeme	24,8%	8,0%	0,7%	0,7%
Hypercholesterinämie	20,1%	2,2%	3,3%	0%
Hyperglykämie	12,0%	2,2%	6,2%	1,5%
Pneumonitis	9,9%	0%	2,6%	0%
Lymphopenie	7,7%	1,5%	4,4%	0%
Blutungen und thrombo-embolische Ereignisse	8,4%	4,4%		
Infektionen	24,9%	11,1%	Everolimus 16fach erhöht bei Grad 3 und 4fach bei Grad 4	
Todesfälle*			21 Fälle (7,7 %)	7 Fälle (5,1 %)

Tabelle 2 Übersicht über häufige und schwerwiegende „adverse events“ (EPAR)(4) (* Todesfälle „on treatment“ = innerhalb von 28 Tagen nach Absetzen der Studienmedikation)

Die häufigsten Nebenwirkungen unter Everolimus sind Stomatitis, Anämie, Asthenie, Fatigue und Rash. (4)

Schwere Nebenwirkungen traten häufiger bei Everolimus auf (110 Patienten, 40,1%) im Vergleich zu Placebo (31 Patienten, 22,6%). Bei Everolimus waren auch häufiger ein Abbruch der Studie (10% vs. 4%), Dosisreduktionen (5% vs. 1 Fall) und Dosisunterbrechungen (34% vs. 15%) aufgrund von unerwünschten Therapiewirkungen erforderlich.

Bei 12% der Patienten unter Everolimus wurden Fälle von nicht infektiöser Pneumonitis beobachtet, die vereinzelt tödlich verliefen. Unspezifische respiratorische Anzeichen und Symptome müssen abgeklärt und die Patienten müssen angewiesen werden, neu auftretende oder sich verschlechternde respiratorische Symptome unverzüglich zu melden.

Everolimus besitzt immunsuppressive Eigenschaften und führte in der Phase-III-Studie zum Nierenzellkarzinom zu einer deutlich erhöhten Infektionsrate. Dabei wurden auch schwerwiegende lokale und systemische und vereinzelt tödliche Infektionen beobachtet. Bereits bestehende Infektionen sollen vor Gabe von Everolimus völlig abgeklungen sein. Beim Auftreten einer invasiven systemischen Pilzinfektion ist die Behandlung mit Everolimus sofort und endgültig abzubrechen.(1)

Der Einsatz von Lebendimpfstoffen sollte während der Behandlung mit Everolimus vermieden werden.(1)

Everolimus wird für Kinder und Jugendliche sowie Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child- Pugh Klasse C) nicht empfohlen. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh Klasse B) sollte die tägliche Dosis auf 5mg reduziert werden.(1) Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat zu dieser Problematik weitere Studien bei solchen Patienten gefordert.(6)

In der Fachinformation werden zusätzlich eine Überwachung der Nierenfunktion (einschließlich Messungen von Blut-Harnstoff-Stickstoff und Serum-Kreatinin), der Nüchternblutglukose und eine Kontrolle des Differentialblutbildes vor Behandlungsbeginn mit Everolimus und danach in regelmäßigen Abständen empfohlen.

Aufgrund von **Wechselwirkungen** ist Vorsicht geboten, wenn Everolimus gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die auf CYP3A4 und/oder das Multidrug-Resistance-Protein p-Glycoprotein (p-GP) wirken.

Die gleichzeitige Gabe von Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4 und/oder des p-GP sollte vermieden werden. Bei erforderlicher Gabe von moderaten CYP-3A4- und/oder p-GP-Inhibitoren (wie z.B. Erythromycin, Verapamil, orales Ciclosporin, hierzu zählt auch Grapefruitsaft), kann eine Dosisanpassung von Everolimus auf der Grundlage der vorausberechneten AUC erwogen werden.

Die gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (wie z.B. Ketoconazol, Makrolidantibiotika, Ritonavir) wird nicht empfohlen, da sie zu drastisch erhöhten Plasmakonzentrationen von Everolimus führt. Dosierungsempfehlungen liegen aufgrund nicht ausreichender Daten hierfür nicht vor.

Die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4-Induktoren (z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Efavirenz) sollte vermieden werden. Falls Patienten eine Therapie mit einem starken CYP3A4-Induktor benötigen, kann eine Dosiserhöhung erwogen werden. Es gibt jedoch keine klinischen Daten zu dieser Dosisanpassung.

Arzneimittel, die Johanniskraut enthalten, sollten während der Behandlung mit Everolimus nicht angewendet werden.

Wegen der Wechselwirkung mit CYP3A4 sieht es die FDA als notwendig an, dass der Hersteller zu sachgerechten Dosisreduktion eine 2,5 mg Dosis Tablette entwickelt.(6)

2. Kosten

Monotherapie	Dosis	Therapiezeitraum 24 Wochen
Bevacizumab + Interferon alpha 2a	10 mg /Kg Körpergewicht alle 2 Wochen 3 Mio I.E. 3x in der ersten W. 9 Mio I.E. 3x in der zweiten W. 18 Mio I.E. 3x in den folgenden W.	49.725 €
Temsirolimus	25 mg 1x pro Woche	26.618 €
Sorafenib	Täglich 4x200 mg	28.956 €
Sunitinib	50 mg täglich für 4 Wochen, dann 2 Wochen Pause	25.976 €
Everolimus	10 mg täglich	26.309 €
Interferon alpha 2a	3 Mio I.E. 3x in der ersten W. 9 Mio I.E. 3x in der zweiten W. 18 Mio I.E. 3x in den folgenden W.	14.661€
Interleukin 2 Subkutane Injektion Kontinuierliche i.v. Infusion	Lt. Zulassung	56.314 € 28.384 €

Tabelle 2.1: Berechnung erfolgte für einen Patienten: 70 kg, 170 cm (entspricht einer Körperoberfläche von 1,82 m²)

Berücksichtigt wurde die günstigste Abpackung

Lauer-Taxe, Stand: 01. August 2009/ 1. November 2009

3. Tabellarische Übersicht

Im Beschluss vom 17. September 2009 zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zu Bevacizumab, Sorefenib, Sunitinib, Temsirolimus wird die Tabelle 3.1 um die Informationen zu Everolimus ergänzt.

Everolimus (Afinitor)	
Anwendungsgebiet lt. Fachinformation (bezogen auf die Anwendung beim Nierenzellkarzinom)	Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt.
First/Second-Line	≥ Second-Line, nach Vorbehandlung mit einer gegen VEGF-gerichteten Therapie
Wirkmechanismus	mTOR Inhibitor
Population	fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom mit Progression nach einer systemischen Therapie mit Sunitinib, Sorafenib oder beidem
Histologie „poor risk“ gemäß MSKCC	klarzellige Komponente je 15%
Komparator	Placebo
Vorteil im medianen OS	nicht signifikant
Sehr häufige Nebenwirkungen (≥ 10%)	Infektionen verminderte Lymphozytenzahl vermindertes Hämoglobin verminderte Thrombozytenzahl verminderte Neutrophilenzahl erhöhte Glucose erhöhter Cholesterinwert erhöhte Triglyzeride vermindertes Phosphat Appetitlosigkeit

Nebenwirkungen Grad 5 (tödlich)	Geschmacksstörung Pneumonitis Dyspnoe Epistaxis Husten Stomatitis Durchfall Mukositis Erbrechen Übelkeit erhöhte Alaninaminotransferase erhöhte Aspartataminotransferase Hautausschlag Hauttrockenheit Pruritus erhöhter Kreatininwert Ermüdung Asthenie peripheres Ödem
	nicht infektiöse Pneumonitis Infektionen
Substrat	CYP 3A4, p-Glykoprotein
Wirkung auf Metabolisierungs- enzyme	
Wechselwirkungen mit	CYP3A4- und p-GP-Inhibitoren CYP3A4- und p-GP-Induktoren
Wechselwirkungen möglich mit	
Wechselwirkungen unwahrscheinlich mit	Inhibierung von p-GP, CYP3A4 und CYP2D6, bei p-GP und CYP3A4 allerdings nicht ausgeschlossen

Tabelle 3.1 Tabellarische Übersicht über Everolimus

4. Anforderungen an die Ärztin oder den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie

Für die Behandlung des metastasierten, fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib, Temsirolimus und Everolimus:

- **Fachärztin/ Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie** (Internistin und Hämatologin und Onkologin/ Internist und Hämatologe und Onkologe)
- **Fachärztin/ Facharzt für Urologie** (Urologin/ Urologe) mit der Zusatzbezeichnung „Medikamentöse Tumorthherapie“

Weitere Anforderungen:

beginnend im Vorjahr der Bestimmung und jeweils in den Folgejahren:

- Pro Jahr: persönliche Behandlung von mindestens *10 (Version 1) ODER 5 (Version 2)* Patienten mit Nierenzellkarzinom mit antineoplastischen Arzneimitteln und Zytokinen, die indikationsbezogen für das Nierenzellkarzinom zugelassen sind
- Pro Jahr: zwei krankheitsspezifische, ärztekammerzertifizierte Fortbildungen

Die Verabreichung von Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib, Temsirolimus und Everolimus muss stets unter Aufsicht in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Ärztinnen oder Ärzte erfolgen.

5. Fristen für die Abstimmung

Für die Behandlung des metastasierten und/oder fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms mit Everolimus:

Erstmalige Verordnung Innerhalb von 5 Werktagen

Folgeverordnung: 5 Monate nach Therapiebeginn

Abstimmung erfolgt dann innerhalb von 10 Werktagen

Notfälle: Es handelt sich nicht um eine Notfallbehandlung.

6. Abstimmung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes mit einer Ärztin oder einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie (Dokumentationsbogen 2, Erstantrag)

Datum [Tag.Monat.Jahr]

Anschrift [behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt]

Anschrift [Ärztin oder Arzt für besondere Arzneimitteltherapie]

Betreff: Verordnung von Bevacizumab-haltigen Arzneimitteln
Sorafenib-haltigen Arzneimitteln
Sunitinib-haltigen Arzneimitteln
Temsirolimus-haltigen Arzneimitteln
Everolimus-haltigen Arzneimitteln

Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]

[Anschrift]

[Geschlecht]

[Geburtsdatum]

Liegt das Einverständnis der Patientin oder des Patienten vor?

[Ergänzende Unterlagen soweit erforderlich bitte beifügen]

1. Patientenangaben: Größe ____cm; Gewicht____ kg; Besteht eine Schwangerschaft/Stillzeit: ja/nein ; Ist die Empfängnisverhütung sichergestellt: ja/ nein
2. Blutdruckwerte: ____/ ____ mmHg
3. Wie ist der Allgemeinstatus des Patienten? (ECOG oder Karnofsky): ____
4. Wie und wann wurde die Diagnose des metastasierten und/oder fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms gesichert?
5. Tumorstaging gemäß TNM-Klassifikation:

6. Was ist der überwiegende histologische Subtyp? Klarzellig/nicht klarzellig?
7. Welche Vorbehandlungen - lokal und/oder systemisch - wurden wann und mit welchem Erfolg bzw. Ergebnis durchgeführt?
8. Wie ist die derzeitige Medikation bezüglich des Nierenzellkarzinoms?
Medikament:_____ Dosierung:_____
9. Erfolgte eine Nephrektomie? Wenn ja, wann?
10. Ist eine metastasenchirurgische Intervention möglich/angezeigt?
11. Risikomerkmale¹
 - a) Serum-Laktatdehydrogenase-Level mehr als das 1,5fache der oberen Grenze des Normwertes: ja/nein
 - b) Hämoglobin weniger als die untere Grenze des Normwertes: ja/nein
 - c) korrigiertes Serum-Kalzium > 10 mg/dl (2,5 mmol/l): ja/nein
 - d) initiale Diagnose vor Beginn der Therapie vor weniger als einem Jahr: ja/nein
 - e) Karnofsky Performance Status: _____
 - f) Metastasen? Lokalisation: _____
12. Bestehen unbehandelte/unkontrollierte ZNS-Metastasen?
13. Welche weiteren Erkrankungen liegen vor? _____
Bei Temsirolimus / Everolimus: Besteht eine Hyperglykämie?
14. Wie ist die derzeitige Behandlung bzw. Medikation bezüglich der weiteren Erkrankungen?
Wird der Patient mit immunsupprimierenden Arzneimitteln behandelt?
Behandlung: _____
Medikament:_____ Dosierung:_____
15. Wie sieht das geplante Therapieregime aus?
Medikament:_____ Dosis:_____ (Standarddosierung: Ja/Nein?
Begründung für Abweichung)
Mono- oder Kombinationstherapie? (Medikament____ Dosis __)

¹ Der MSKCC umfasst die Punkte a)-e).

Der Risikoeinteilung bei den Studien zu Temsirolimus lagen sind die Punkte a)-e) sowie das Vorhandensein von „Metastasen in verschiedenen Organen“ zugrunde.

Der Risikoeinteilung bei der Studie zu Sorafenib und Everolimus lagen die Punkte b) c) und e) zugrunde

7. Abstimmung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes mit einer Ärztin oder einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie (Dokumentationsbogen 3, Weiterverordnung/ Folgeantrag)

Datum [Tag.Monat.Jahr]

Anschrift [behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt]

Anschrift [Ärztin oder Arzt für besondere Arzneimitteltherapie]

Betreff Verordnung von Bevacizumab-haltigen Arzneimitteln
Sorafenib-haltigen Arzneimitteln
Sunitinib-haltigen Arzneimitteln
Temsirolimus-haltigen Arzneimitteln
Everolimus-haltigen Arzneimitteln

Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]

[Anschrift]

[Geschlecht]

[Geburtsdatum]

[Ergänzende Unterlagen soweit erforderlich bitte beifügen]

a) Erstmalige Verordnung am: _____

b) Wann erfolgte das letzte Tumorstaging gemäß TNM-Klassifikation?

Datum: _____ Ergebnis _____

c) Welche Untersuchungen wurden durchgeführt?

_____ Befunde: _____ (Anlage)

- d) Gibt es Hinweise auf Progression des Nierenzellkarzinoms? Ja/nein
- e) Welche Behandlungen - lokal und/oder systemisch - wurden wann und mit welchem Erfolg bzw. Ergebnis zwischenzeitlich durchgeführt?
- f) Welche Dosierungen von Everolimus wurden verabreicht?
_____ mg / _____
- g) Sind Nebenwirkungen aufgetreten? Falls ja, detaillierte Angaben mit Aussagen zum Schweregrad: Ja/nein
welche: _____ wann: _____ Ausprägung: _____
- h) Welche Medikamente in welcher Dosierung nimmt die Patientin oder der Patient derzeit ein - bezüglich des Nierenzellkarzinoms und weiterer Erkrankungen?
Medikament: _____ Dosierung:- _____
- i) Bei Bevacizumab/ Sorafenib/ Sunitinib: Sind regelmäßige Untersuchungen auf erhöhten Blutdruck und Proteinurie durchgeführt worden? Ja/nein
Ergebnis: _____

**8. Antwort der Ärztin oder des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie
(Dokumentationsbogen 4)**

Datum [Tag.Monat.Jahr]

Anschrift [behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt]

Betreff Verordnung von Bevacizumab-haltigen Arzneimitteln
Sorafenib-haltigen Arzneimitteln
Sunitinib-haltigen Arzneimitteln
Temsirolimus-haltigen Arzneimitteln
Everolimus-haltigen Arzneimitteln

Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]

[Anschrift]

[Geschlecht]

[Geburtsdatum]

Erstantrag

Erstmalige Verordnung am _____

Wiederholungsantrag

Die Verordnung von Everolimus -haltigen Arzneimitteln ist zweckmäßig und wirtschaftlich (positive Beurteilung).

Die Verordnung von Everolimus -haltigen Arzneimitteln ist nicht zweckmäßig (negative Beurteilung).

Die Verordnung von Everolimus -haltigen Arzneimitteln ist zweckmäßig, aber nicht wirtschaftlich (negative Beurteilung); Angabe von wirtschaftlichen Therapiealternativen in der Begründung.

Die Verordnung von Everolimus -haltigen Arzneimitteln erfolgt nicht gemäß der in diesem Verfahren vorgesehenen Indikation/ Anwendungsmodalität.

Die Verordnung von Everolimus -haltigen Arzneimitteln erfolgt nicht gemäß der Fachinformation. Das Verfahren zur Verordnung besonderer Arzneimittel ist für die Off-Label-Anwendung nicht vorgesehen.

Begründung:

Weitere Hinweise:

9. Antwort der Ärztin oder des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie zur Übersendung an die Krankenkasse der Patientin oder des Patienten (Dokumentationsbogen 5, Mitteilung an die Krankenkasse)

Datum [Tag.Monat.Jahr]

Anschrift [behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt]

Anschrift [Ärztin oder Arzt für besondere Arzneimitteltherapie]

Betreff Verordnung von Bevacizumab-haltigen Arzneimitteln
Sorafenib-haltigen Arzneimitteln
Sunitinib-haltigen Arzneimitteln
Temsirolimus-haltigen Arzneimitteln
Everolimus-haltigen Arzneimitteln

Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]

[Anschrift]

[Geschlecht]

[Geburtsdatum]

Erstantrag

Wiederholungsantrag

Positive Beurteilung

Negative Beurteilung

10. ☒ Abkürzungen

BSC	Best Supportive Care
CR	Complete Response
CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FDA	US Food and Drug Administration
FKSI	FACT-Kidney Symptom Index
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-Disease-Related Symptoms
HR	Hazard ratio
IFN	Interferon
IL	Interleukin
Inf.-Lsg.	Infusionslösung
ITT	Intention-To-Treat
KI	Konfidenzintervall
MRCC	metastasiertes Nierenzellkarzinom
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
mTOR	Mammalian target of rapamycin
ORR	Overall-response-rate
OS	Overall-survival
PFS	Progression free survival
PR	Partial Response
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
EPAR	European Public Assessment Report
EORTC QLQ-30	European Organization for the Research and Treatment of Cancer

Reference List

- (1) Afinitor®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Novartis, Stand: Aug. 2009.
- (2) Certican®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Novartis, Stand: Mai. 2009.
- (3) Motzer, R. J., Escudier, B., Oudard, S., Hutson, T. E., Porta, C., Bracarda, S., Grunwald, V., Thompson, J. A., Figlin, R. A., Hollaender, N., Urbanowitz, G., Berg, W. J., Kay, A., Lebwohl, D., and Ravaud, A. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*, 372(9637) 9-8-2008, 449-456.
- (4) European Medicines Agency (EMA). European Assessment Report (EPAR) for Afinitor (Everolimus): Doc.Ref.:EMA/533232/2009 (Updated 2.9.09). 2009 May 29.
- (5) Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004 Feb 1;22(3):454-63.
- (6) FDA (Food and Drug Administration). Label and Approval History Everolimus http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022334s000TOC.cfm [Zugriff 01.10.2009]. 2009.