

**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:**

**Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib, Temsirolimus**

Vom 17. September 2009

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlagen</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b>	<b>2</b>
<b>3.</b>	<b>Verfahrensablauf</b>	<b>8</b>
<b>4.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b>	<b>11</b>

## **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 der Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“ am 11. August 2009 wurde der vorgelegte Entwurf konsentiert.

Bevacizumab-, Sorafenib-, Sunitinib- und Temsirolimus-haltige Arzneimittel bei der Behandlung des metastasierten und/oder fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms 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 Bevacizumab-, Sorafenib-, Sunitinib- und Temsirolimus-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 Bevacizumab bezieht sich das Verfahren zur Verordnung besonderer Arzneimittel auf die Behandlung mit Bevacizumab in Kombination mit Interferon alpha-2a zur First-Line-Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom. Die weiteren zugelassenen Anwendungsgebiete sind nicht Gegenstand dieses Verfahrens. (Bevacizumab als besonderes Arzneimittel gemäß § 73d SGB V bei der Behandlung des vorbehandelten, metastasierten Kolorektalkarzinoms wird in einem parallelen Verfahren zur Stellungnahme gegeben.) Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper (ATC-Code: L01X C07), der an den

Gefäßwachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor) bindet und dadurch die Bindung von VEGF an seine Rezeptoren hemmt.

Bei Sorafenib bezieht sich das Verfahren zur Verordnung besonderer Arzneimittel auf die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen eine vorherige Interferon-alpha- oder Interleukin-2-basierte Therapie versagt hat oder die für solch eine Therapie nicht geeignet sind. Die weiteren zugelassenen Anwendungsgebiete von Sorafenib sind nicht Gegenstand dieses Verfahrens. Sorafenib ist ein Multi-Kinase-Inhibitor (ATC-Code: L01XE05), der anti-proliferative sowie anti-angiogene Eigenschaften zeigt.

Bei Sunitinib bezieht sich das Verfahren zur Verordnung besonderer Arzneimittel auf die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom. Die weiteren zugelassenen Anwendungsgebiete von Sunitinib sind nicht Gegenstand dieses Verfahrens. Sunitinib ist ein Protein-Tyrosin-Kinase-Inhibitor (ATC-Code: L01XE04), der verschiedene Rezeptor-Tyrosin-Kinasen hemmt, die mit dem Tumorwachstum, der pathologischen Angiogenese und der Entwicklung von Metastasen bei Krebserkrankungen in Verbindung gebracht werden.

Bei Temsirolimus bezieht sich das Verfahren zur Verordnung besonderer Arzneimittel auf die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Patienten, die mindestens drei von sechs prognostischen Risikofaktoren aufweisen. Darüberhinaus sind keine Anwendungsgebiete zugelassen. Temsirolimus ist ein Protein-kinase-Inhibitor (ATC-Code: L01X E09), der selektiv mTOR (mammalian target of rapamycin) hemmt. Die Hemmung der mTOR-Aktivität führt zu einer Wachstumshemmung bei behandelten Tumorzellen.

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 EMEA 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 Bevacizumab-, Sorafenib-, Sunitinib- und Temezirolimus-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 Bevacizumab-, Sorafenib-, Sunitinib- und Temezirolimus-haltigen Arzneimitteln (Avastin, Nexavar, Sutent und Torisel) gefordert wird, darf die Applikation des jeweiligen Wirkstoffs nur unter Aufsicht einer/ eines in der Anwendung von antineoplastischen 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 eines der vier Wirkstoffe 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 antineoplastischen 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 Arznei-*

*mitteltherapie 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 antineoplastischen 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 Rah-

men 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 angegebenen Fristen zur Folgeabstimmung sind spezifisch für den jeweiligen Wirkstoff. Sie geben in Anlehnung an die Zulassungsstudien wieder, welches progressionsfreie Überleben unter der Behandlung bei dem jeweiligen Wirkstoff 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 Bevacizumab-, Sorafenib-, Sunitinib- und Temsirolimus-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.

Der UA „Arzneimittel“ empfiehlt dem G-BA die Einleitung eines Stufenverfahrens zur Ergänzung der Anlage XI gemäß §§44-49 AM-RL um folgende Wirkstoffe zur Behandlung des metastasierten und/oder fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms: Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib und Temsirolimus.

### 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 die Wirkstoffe Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib und Temsirolimus zur Behandlung des metastasierten und/oder fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms erarbeitet. Das Ergebnis aus der Arbeitsgruppe wurde anschließend im Unterausschuss „Arzneimittel“ in der Sitzung am 11. August 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“	23. Januar 2009 30. März 2009 5. Mai 2009 8. Juni 2009 6. und 20. Juli 2009	Erarbeitung eines Entwurf zur Ergänzung der Anlage XI
Sitzung UA „Arzneimittel“	11. August 2009	Konsentierung des Entwurfs
Sitzung Plenum	17. September 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 Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

<b>Organisation</b>	<b>Straße</b>	<b>Ort</b>
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)	Uwierstraße 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. 8a SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgeschlagen.

Berlin, den 17. September 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

## 4. Bewertungsverfahren

### 4.1 Bewertungsgrundlage

Die Feststellung, dass Bevacizumab-, Sorafenib-, Sunitinib- und Temsirolimus-haltige Arzneimittel die Kriterien des § 73d SGB V erfüllen, ergab sich sowohl aus den Publikationen der Zulassungsbehörden BfArM und EMA als auch aus einer eigenen Literaturrecherche. Dem Textentwurf zur Ergänzung der Anlage XI um Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib und Temsirolimus bei der Behandlung des metastasierten und/oder fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms liegen hauptsächlich die entsprechenden Dokumente (Zulassungsstudien, EPAR, Fachinformation) 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: 01.03.2009)

Suchschritt	Suchtext
#1	Search " <b>carcinoma, renal cell</b> "[MeSH Terms]
#2	Search <b>sorafenib</b>
#3	Search <b>sunitinib</b>
#4	Search <b>temsirolimus</b>
#5	Search <b>bevacizumab</b>
#6	Search #1 AND #2
#7	Search <b>metastatic OR advanced</b>
#8	Search #1 AND #7
#9	Search #8 AND #2
#10	Search #8 AND #2 Limits: <b>Humans, Systematic Reviews</b>
#11	Search #8 AND #2 Limits: <b>Humans, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial</b>
#12	Search #8 AND #3

<u>#13</u>	Search <b>#8 AND #3</b> Limits: <b>Humans, Systematic Reviews</b>
<u>#14</u>	Search <b>#8 AND #3</b> Limits: <b>Humans, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial</b>
<u>#15</u>	Search <b>#8 AND #4</b>
<u>#16</u>	Search <b>#8 AND #4</b> Limits: <b>Humans, Systematic Reviews</b>
<u>#17</u>	Search <b>#8 AND #4</b> Limits: <b>Humans, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial</b>
<u>#18</u>	Search <b>#8 AND #5</b>
<u>#19</u>	Search <b>#8 AND #5</b> Limits: <b>Humans, Systematic Reviews</b>
<u>#20</u>	Search <b>#8 AND #5</b> Limits: <b>Humans, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial</b>
<u>#21</u>	Search <b>#10 OR #11 OR #13 OR #14 OR #16 OR #17 OR #19 OR #20</b> Limits: <b>Humans, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial</b>

Durch zusätzliche Handsuche sowie eine Durchsicht aktueller systematischer Reviews und Leitlinien (je ab 2007) wurden weitere als relevant angesehene Studien identifiziert und in die Beratung einbezogen.

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:

	<b>Einschlusskriterium</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
<b>Studienpopulation</b>		
	Metastasiertes und/oder fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom	Andere Erkrankungen als Nierenzellkarzinom Studien an Gesunden Tierexperimentelle Studien
<b>Studiendesign</b>		
	Randomisierte, kontrollierte, klinische Studien, der Phase III	Nicht randomisierte Studie nur Studiendesign beschrieben Beobachtungsstudien Kongressberichte / Abstracts unsystematische Reviews

		Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation bzw. zu vorab nicht definierten Subgruppen
<b>Intervention und Vergleichsbehandlung</b>		
	Bevacizumab Sorafenib Sunitinib Temsirolimus (Anwendungsgebiet wie in der jeweiligen Fachinformation)	Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib und Temsirolimus in nicht zugelassenen Dosierungen oder Kombinationen
<b>Endpunkte:</b>		
	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 und bewertet und in eine Ergänzung der Anlage XI umgesetzt. Anlage XI wird um einen Abschnitt zu besonderen Arzneimitteln nach § 73d SGB V bei der Behandlung des metastasierten und/oder fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib, Temsirolimus) ergänzt.

### Inhalt

1. Besondere Arzneimittel.....	15
1.1 Bevacizumab (z.B. Avastin®).....	15
1.2 Sorafenib (z.B. Nexavar®).....	22
1.3 Sunitinib (z.B. Sutent®).....	28
1.4 Temsirolimus (z.B. Torisel®).....	34
2. Kosten.....	41
3. Tabellarische Übersicht.....	42
4. Anforderungen an die Ärztin oder den Arzt für besondere Arzneimitteltherapie.....	49
5. Fristen für die Abstimmung.....	50
6. Abstimmung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes mit einer Ärztin oder einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie.....	51
7. Abstimmung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes mit einer Ärztin oder einem Arzt für besondere Arzneimitteltherapie (Weiterverordnung/ Folgeantrag).....	53
8. Antwort der Ärztin oder des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie.....	55
9. Antwort der Ärztin oder des Arztes für besondere Arzneimitteltherapie zur Übersendung an die Krankenkasse der Patientin oder des Patienten.....	57
10. Abkürzungen.....	58
11. Literatur.....	59

## 1. Besondere Arzneimittel

### 1.1 Bevacizumab (z.B. Avastin®)

#### ☒ Anwendungsgebiet

Bevacizumab (z.B. Avastin®) ist in Kombination mit Interferon alpha-2a zur First-Line-Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom zugelassen.<sup>3</sup>

Die folgenden zugelassenen Behandlungssituationen sind nicht Gegenstand dieses Verfahrens nach § 73d SGB V:

- in Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom,
- in Kombination mit Paclitaxel zur First-Line-Behandlung von Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom,
- zusätzlich zu einer Platin-haltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie.

#### ☒ Hinweise zu Patientengruppen und zur qualitätsgesicherten Anwendung

**Bei der Kombinationsbehandlung mit Bevacizumab und Interferon alpha-2a wurden bei einer Zwischenanalyse einer Phase-III-Studie keine signifikanten Vorteile bezogen auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit systemisch unbehandeltem metastatischem Nierenzellkarzinom mit gesicherter klarzelliger Komponente im Vergleich zu einer Behandlung mit Interferon alpha-2a nachgewiesen.**

Die **Wirksamkeit** von Bevacizumab beim Nierenzellkarzinom in der zugelassenen Kombination wurde in der einzigen Phase-III-Studie (Escudier 2007a)<sup>11</sup> nachgewiesen. Es gibt eine weitere Studie mit einem für diese Indikation nicht zugelassenen Interferon (Rini 2008)<sup>30</sup>.

In der Phase-III-Studie (Escudier 2007a)<sup>11</sup> wurden 649 Patienten über 18 Jahre mit systemisch unbehandeltem metastasierenden Nierenzellkarzinom mit überwiegend klarzelliger Komponente (> 50%) nach vorheriger kompletter oder partieller Nephrektomie, mit einem Karnofsky Performance-Status  $\geq 70$  und adäquaten hämatopoetischen Funktionen sowie adäquater Leber- und Nierenfunktion eingeschlossen. Sowohl Patienten mit messbarem als auch mit nicht-messbarem Tumor (gemäß der „Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“=RECIST) konnten eingeschlossen werden.

Patienten mit Hirnmetastasen, vorheriger systemischer Therapie des metastasierenden Nierenzellkarzinoms, aktuell schweren operativen Eingriffen, unkontrollierter Hypertonie, klinisch bedeutsamen kardialen Ereignissen sowie Patienten unter Behandlung mit Antikoagulantien (therapeutische Dosierung), Thrombozytenaggregationshemmern oder Kortikosteroiden wurden ausgeschlossen.

Der überwiegende Teil der eingeschlossenen Patienten hatte einen Karnofsky Performance-Status von 100 oder 90 (44% bzw. 32% bei Bevacizumab und Interferon und je 39% bei Placebo und Interferon). Der Zeitraum nach Nephrektomie betrug mehr als 12 Monate bei 32% der Patienten sowohl in der Bevacizumab und Interferon- als auch in der Placebo und Interferon-Gruppe.

Tabelle 1 stellt die Patientencharakteristika bezüglich des Progressionsrisikos gemäß Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)-Einteilung<sup>20</sup> dar.

	Bevacizumab und Interferon (n=327)	Placebo und Interferon (n=322)
„poor“ 3 oder mehr von 5 Risikofaktoren	9%	8%
„intermediate“ 1 oder 2 von 5 Risikofaktoren	56%	56%
„favorable“ keiner von 5	27%	29%

Risikofaktoren		
----------------	--	--

Tabelle 1 Patientencharakteristika bezüglich des Progressionsrisikos nach MSKCC-Einteilung (Escudier 2007a)<sup>11</sup>

Die Patienten wurden entweder mit einer Kombination aus Bevacizumab 10 mg/kg i.v. im Abstand von 2 Wochen und Interferon alpha-2a (n=327) mit 9 Millionen (Mio) Einheiten subkutan 3mal wöchentlich (bei geringerer initialer Dosis, Steigerung auf 9 Mio innerhalb von 2 Wochen) für maximal 52 Wochen oder Placebo und Interferon alpha-2a (n=322) bis zum Progress, dem Auftreten von unakzeptablen Nebenwirkungen oder dem Widerruf des Einverständnis behandelt. Dosisreduktionen (bis zu 3 Mio Einheiten) waren bei Grad 3 „adverse events“ allein für Interferon erlaubt (Klassifikation gemäß der „National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events“).

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben („overall-survival“= OS) mit einer vorab geplanten Interimsanalyse nach ca. 250 Todesfällen (ca. 56% der erwarteten Ereignisse).

Dem Studienprotokoll wurde nach Abstimmung mit den Zulassungsbehörden ein Amendment angefügt und die Analyse auf den sekundären Endpunkt progressionsfreies Überleben („progression-free-survival“=PFS) umgestellt („final progression-free-survival analysis“).

Nach Analyse der Daten zum PFS wurde die Studie entblindet. Danach war ein Crossover von Patienten aus der Kontrollgruppe ohne Progress zu Bevacizumab erlaubt, es bleibt allerdings unklar, ob und wann ein Crossover von Patienten mit Progress stattfinden konnte.

Zum Zeitpunkt des „clinical data cut off“ waren die Patienten in der Bevacizumab und Interferon-Gruppe im Median 13,3 Monate und in der Placebo und Interferon-Gruppe 12,8 Monate unter Beobachtung.

Das mediane PFS betrug bei unverblindeter Erhebung („investigator assessment“) bei Bevacizumab und Interferon 10,2 Monate und bei Placebo und Interferon 5,4 Monate.

Zwischen den Therapiegruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationsgruppe Bevacizumab und Interferon:

- HR = 0,63 (95% KI: 0,52-0,75; p = 0,0001).

Zum gleichen Zeitpunkt waren insgesamt 251 Todesfälle aufgetreten (Bevacizumab und Interferon: 114; Placebo und Interferon: 137). Das mediane Gesamtüberleben war bei Bevacizumab und Interferon noch nicht erreicht und betrug 19,8 Monate bei Placebo und Interferon. Das HR betrug 0,79 (95% KI: 0,62-1,02; p=0,0670), das vorab definierte Signifikanzlevel (kritischer Wert gemäß O'Brien Fleming) wurde nicht erreicht.

Weiterhin zeigten in der Erhebung durch die Untersucher („investigator assessment“) in der Bevacizumab- und Interferongruppe 4 Patienten (1%) und in der Placebo und Interferongruppe 6 Patienten (2%) eine „complete response“.

**Wirkungsweise:** Bevacizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper. Er wird intravenös verabreicht. Bevacizumab bindet an den Gefäßwachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor), den Schlüsselfaktor der Vaskulogenese und Angiogenese. Die Neutralisierung der biologischen Aktivität von VEGF reduziert die Vaskularisierung von Tumoren, normalisiert das vorhandene Tumorgefäßsystem und hemmt die Bildung neuer Tumorgefäßsysteme, wodurch das Tumorwachstum gehemmt wird.<sup>3</sup>

Die Behandlung mit Bevacizumab ist mit zahlreichen zum Teil schwerwiegenden **Nebenwirkungen** (u.a. Fatigue, Asthenie, Proteinurie, Hypertension, Blutungen, zum Teil tödlich verlaufenden Magen-Darm-Perforationen sowie Fisteln) verbunden.

In der Phase-III-Studie (Escudier 2007a)<sup>11</sup> traten „adverse events“ aller Schweregrade bei 328 Patienten mit Bevacizumab und bei 287 Patienten ohne Bevacizumab auf. Grad 3 oder 4 „adverse events“ wurden bei 203 Patienten mit Bevacizumab und 137 ohne Bevacizumab beobachtet.

In der nachfolgenden Tabelle sind häufige und schwerwiegende Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Bevacizumab in der Phase-III-Studie aus dem EPAR<sup>15</sup> dargestellt.

	Patienten mit Bevacizumab und Interferon alle Schweregrade	Patienten mit Placebo und Interferon alle Schweregrade	Bevacizumab und Interferon Grad 3 und 4	Placebo und Interferon Grad 3 und 4
Gesamt	97%	94%	63%	46%
Therapiebedingt („Related“)	87%	78%		
Schwerwiegend („Serious“)	29%	16%		
Fieber	45%	43%		
Anorexie	36%	30%		
Fatigue	33%	27%	11,9%	8,2%
Epistaxis	27%	4%		
Blutungen	33%	9%	3%	<1%
arterielle Thromboembolien			1%	<1%
venöse Thromboembolien	3%	1%	2%	<1%
Gastrointestinale Perforationen			1% (5 Fälle)	0
Wundheilungsstörungen	1,5%	1%	<1%	0
„congestive heart failure“			<1%	0
Asthenie	32%	28%	10,1%	6,6%
Nausea	28%	26%		
Hypertension	26%	9%	3,3%	0,7%
Proteinurie	18%	3%	6,5%	0%
Anämie			2,7%	5,6%
Todesfälle			2% (8 Fälle)	2% (7 Fälle)

Tabelle 2 Übersicht über häufige und schwerwiegende „adverse events“ (EPAR)<sup>15</sup>

Dosisreduzierungen waren bei 124 (40%) Patienten in der Bevacizumab und Interferon-Gruppe und 94 (30%) in der Placebo und Interferon-Gruppe erforderlich. Eine Therapieunterbrechung aufgrund von „adverse events“ erfolgte bei 95 (28%) der Patienten in der Bevacizumab und Interferongruppe und 37 (12%) in der Placebo und Interferongruppe. In einer von Melichar 2008<sup>19</sup> publizierten Subgruppenanalyse

wird eine ähnliche Wirksamkeit der Kombinationstherapie bei einer Interferondosierung von 3 Mio Einheiten nahegelegt. Hier muss darauf hingewiesen werden, dass für die Gleichwertigkeit dieser Dosierung keine Daten aus einer prospektiven Studie vorliegen.

Insgesamt wurden 15 Todesfälle aufgrund von „adverse events“ beobachtet, davon 8 unter Bevacizumab (2%) und 7 ohne Bevacizumab (2%). Drei der Todesfälle wurden auf Bevacizumab zurückgeführt (zwei wegen Blutungen und eine wegen gastrointestinaler Perforation).

In der Fachinformation werden als schwerwiegendste Nebenwirkungen von Bevacizumab aufgeführt: Magen-Darm-Perforationen, Blutungen (einschließlich Lungeneinblutung/Bluthusten, häufiger bei Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom), arterielle Thromboembolie.<sup>3</sup>

Weiterhin wurden in klinischen Studien unter der Therapie mit Bevacizumab eine erhöhte Inzidenz von Hypertonie aller Schweregrade von bis zu 34% beobachtet, verglichen mit bis zu 14% im Vergleichsarm. In sehr seltenen Fällen traten hypertensive Enzephalopathien auf, von denen einige letal verliefen. Es wird darauf hingewiesen, dass eine vorbestehende Hypertonie vor Beginn der Behandlung angemessen eingestellt werden sollte und dass der Blutdruck während der Behandlung generell überwacht werden sollte. Bei bis zu 38% der in klinischen Studien mit Bevacizumab behandelten Patienten wurde über eine Proteinurie berichtet. Eine Proteinurie vom Grad 3 wurde bei bis zu 7% der wegen fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom behandelten Patienten berichtet. Vor Beginn und im Verlauf der Behandlung wird daher die Überwachung des Proteins im Urin mittels Urin-Teststreifen empfohlen. Bevacizumab kann die Wundheilung beeinträchtigen. Die Behandlung soll frühestens 28 Tage nach einem größeren operativen Eingriff oder erst nach völliger Abheilung der Operationswunde eingeleitet werden.<sup>3</sup>

Bevacizumab ist für die Kombinationsbehandlung mit Sunitinib nicht zugelassen. In zwei klinischen Studien wurde bei 7 von 19 Patienten, die gleichzeitig mit Bevacizumab (10 mg/kg alle zwei Wochen) und Sunitinib (50 mg täglich) behandelt

wurden, über das Auftreten einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie berichtet.

Bezogen auf die Wirkung zytostatischer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Bevacizumab bzw. bezogen auf die Wirkung von Bevacizumab auf die Pharmakokinetik anderer zytostatischer Arzneimittel wurden in Studien bislang keine klinisch relevanten pharmakokinetischen **Wechselwirkungen** beobachtet.<sup>3</sup>

## 1.2 Sorafenib (z.B. Nexavar®)

### ☒ Anwendungsgebiet

Sorafenib (z.B. Nexavar®) ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen eine vorherige Interferon alpha- oder Interleukin 2-basierte Therapie versagt hat oder die für solch eine Therapie nicht geeignet sind.<sup>27</sup>

Sorafenib ist auch zur Behandlung des Leberzellkarzinoms zugelassen. Diese Behandlungssituation ist nicht Gegenstand dieses Verfahrens nach § 73d SGB V.

### ☒ Hinweise zu Patientengruppen und zur qualitätsgesicherten Anwendung

**Bei Sorafenib zeigte sich kein Vorteil bezogen auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit metastasierendem Nierenzellkarzinom und einem Progress nach einer vorherigen systemischen Therapie im Vergleich zu einer Placebobehandlung. Patienten mit hohem Risiko gemäß der MSKCC-Einteilung waren in die einzige bislang vorliegende Phase-III-Studie nicht eingeschlossen. Eine Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses liegt nach der Fachinformation für diese Patienten nicht vor. Es fehlen Daten aus abgeschlossenen Phase-III-Studien nach Versagen von anderen Kinaseinhibitoren und VEGF-Inhibitoren.**

Die **Wirksamkeit** von Sorafenib beim Nierenzellkarzinom wurde in einer einzigen Phase-III-Studie (Escudier 2007b)<sup>10</sup> nachgewiesen.

In dieser Studie wurden 903 Patienten mit histologisch gesichertem metastasierendem klarzelligem Nierenzellkarzinom eingeschlossen, die eine Progression nach einer systemischen Vortherapie (Chemo- oder Immuntherapie) aufwiesen, einen ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-Status von 0 oder 1 hatten, ein mittleres oder geringes Risiko gemäß des MSKCC Prognose-Score aufwiesen, eine Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen hatten und eine adäquate Knochenmarks-, Leber-, Pankreas- und Nierenfunktion aufwiesen.

Patienten mit Hirnmetastasen oder einer Vortherapie mit VEGF-Inhibitoren wurden ausgeschlossen.

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)<sup>10, 21</sup>. Tabelle 3 stellt die Patientencharakteristika bezüglich des Progressionsrisikos nach diesem modifizierten Score dar.

	Sorafenib (n=451)	Placebo (n=452)
„poor“ 2 oder 3 von 3 Risikofaktoren	0	0
„intermediate“ 1 von 3 Risikofaktoren	48%	49%
„favorable“ keiner von 3 Risikofaktoren (wird in Publikation als „low“ bezeichnet)	52%	50%

Tabelle 3 Patientencharakteristika bezüglich des Progressionsrisikos (Escudier 2007b)<sup>10</sup>

94% der Patienten der Sorafenib- und 93% der Placebogruppe waren nephrektomiert.

Die Patienten wurden entweder mit Sorafenib (400 mg 2mal täglich oral; n=451) oder Placebo (n=452) behandelt bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder dem Auftreten von „adverse events“.

Zum Zeitpunkt der ersten geplanten Interimsanalyse im April 2005 wurden die Gruppen entblindet (ohne Erreichen der vorab definierten Signifikanzgrenze für die geplante Interimsanalyse) und Patienten der Placebogruppe mit Progress hatten die Möglichkeit zu Sorafenib zu wechseln (Crossover).

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben ab dem Datum der Randomisierung. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen:

- 1. Interimsanalyse (nach 220 Todesfällen) zum Zeitpunkt des Crossover im Mai 2005; mediane Beobachtungszeit von 6,6 Monaten: medianes OS für Sorafenib noch nicht erreicht, für Placebo 14,7 Monate; HR 0,72 (95% KI:

0,54-0,94;  $p=0,02$ ) nicht signifikant gemäß O'Brien-Fleming-Signifikanzgrenze ( $p=0,0005$ ),

- 2. Interimsanalyse (nach 367 Todesfällen) 6 Monate nach Crossover im November 2005 (Wechsel von 216 der 452 Patienten der Placebogruppe zu Sorafenib): medianes OS für Sorafenib 19,3 Monate, für Placebo 15,9 Monate; HR 0,77 (95% KI: 0,63-0,95;  $p=0,02$ ) nicht signifikant gemäß O'Brien-Fleming-Signifikanzgrenze ( $p=0,0094$ ).

Sekundäre Endpunkte waren u.a. das PFS.

Bei Patienten der Sorafenibgruppe wurde ein signifikant längeres PFS bei Sorafenib im Vergleich zu Placebo festgestellt:

- vor dem Crossover (Januar 2005); unabhängiger Review des Status von 769 Patienten (Sorafenib 384; Placebo 385): medianes PFS Sorafenib 5,5 Monate vs. Placebo 2,8 Monate; HR = 0,44 (95% KI: 0,35-0,55;  $p<0,001$ ) zugrunde lagen bei Sorafenib 147 Ereignisse vs. Placebo 195 Ereignisse,
- Auswertung durch die Untersucher ("investigators"): medianes PFS bei Sorafenib 5,9 Monate vs. Placebo 2,8 Monate; zugrunde lagen bei Sorafenib 136 Ereignisse vs. Placebo 211 Ereignisse;  $p = 0,001$  (Hazard Ratio nicht angegeben).

Weiterhin zeigten in der Auswertung durch die Untersucher („investigator assessment“) im Mai 2005 (zum Zeitpunkt des Crossovers) ein Patient der Sorafenibgruppe und kein Patient in der Placebogruppe eine „complete response“. Bei 851 Patienten konnten zusätzlich Angaben zur Lebensqualität erhoben werden (Bukowski 2007)<sup>5</sup>. Zwischen den Behandlungsgruppen konnten keine signifikanten Unterschiede bezogen auf die allgemeine krankheitsspezifische Symptomatik („symptom-response“) (mittels FKSI-10), sowie die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels Functional Assessment of Cancer Therapy – General [FACT-G]) festgestellt werden. Es zeigten sich lediglich signifikante Unterschiede bei einzelnen Subskalen (mittels FACT-Kidney Symptom Index [FSKI-15]) zugunsten von Sorafenib (weniger Husten, weniger Fieber, weniger Ängste) sowie zuungunsten von Sorafenib (Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen der Therapie). Die mediane

Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung ( $\geq -4$  Punkte im Gesamtscore) war bei Sorafenib signifikant länger vs. Placebo (91 Tage vs. 60 Tage; HR = 0,69; 95% KI: nicht angegeben,  $p > 0,0001$ ).

**Wirkungsweise:** Sorafenib ist ein Kinase-Inhibitor mit mehreren Angriffspunkten, der oral verabreicht wird.<sup>27</sup>

Die Behandlung mit Sorafenib ist mit zahlreichen zum Teil schwerwiegenden **Nebenwirkungen** (u.a. Hypertonie, kardiale Ischämie, Blutungen und Veränderungen von Laborwerten wie Hypophosphatämie, erhöhte Lipase-/Amylase-Werte, Lymphopenie und Neutropenie) verbunden.<sup>27</sup>

In der nachfolgenden Tabelle sind häufige und schwerwiegende Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Sorafenib in der Phase-III-Studie aus dem EPAR<sup>12</sup> dargestellt.

	Patienten mit Sorafenib alle Schweregrade	Patienten mit Placebo alle Schweregrade	Patienten mit Sorafenib Grad 3 und 4	Patienten mit Placebo Grad 3 und 4
„Treatment emergent AE“	94,9%	85,8%	37,9%	27,5%
Diarrhoe	38%	9%	2%	<1%
Hautausschlag	28%	9%	<1%	<1%
Alopezie	25%	3%	<1%	0%
Hand-Fuß-Syndrom	19%	4%	3%	0%
Fatigue	15%	11%	2%	<1%
Anorexie	9%	5%	<1%	<1%
Nausea	16%	12%	<1%	<1%
Blutungen	15%	8%	2,5%	1,7%
Sensorische Neuropathie	13,1%	6,4%		
Kardiale Ischämie oder Herzinfarkt	2,9%	0,4%		
Hypertonie	12%	1%	<3%	<1%
Dyspnoe			3,6%	2,4%
Hypophosphatämie	45%	12%	13,3%	2,6%

Lymphopenie			12,7%	7,3%
Erhöhte Lipasewerte			11%	7%
Reduziertes Hämoglobin			2%	3,5%
Todesfälle*			10,6% (48 Fälle)	6,2% (28 Fälle)

Tabelle 4 Übersicht über häufige und schwerwiegende „adverse events“ (EPAR)<sup>12</sup> (\* innerhalb von 30 Tagen nach der 1. Dosis der Studienmedikation)

Wichtige Nebenwirkungen waren Blutungen, vorwiegend Grad 1, die häufiger in der Sorafenibgruppe auftraten (15% vs. 8%), die Inzidenz schwerer Hämorrhagien war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (3% vs. 2%).

Schwere Nebenwirkungen, die zu Krankenhausaufenthalten oder Tod führten, traten signifikant häufiger bei Sorafenib auf (154 Patienten, davon 48 Todesfälle) vs. Placebo (110 Patienten, davon 28 Todesfälle).

Bei Sorafenib war im Vergleich zu Placebo häufiger ein Abbruch der Studie aufgrund von unerwünschten Therapiewirkungen (10% vs. 8%; Unterschied nicht signifikant), eine Dosisreduktion (13% vs. 3%,  $p < 0,001$  signifikant) und eine Dosisunterbrechnungen aufgrund von unerwünschten Therapiewirkungen (21% vs. 6%;  $p < 0,001$ , signifikant) erforderlich. Die beobachteten unerwünschten Nebenwirkungen („adverse events“) waren überwiegend Schweregrad 1 und 2.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Durchfall, Hautausschlag, Alopezie und Hand-Fuß-Syndrom.<sup>27</sup>

Bei mit Sorafenib behandelten Patienten wurde eine erhöhte Inzidenz arterieller Hypertonie beobachtet. Während der Behandlung ist der Blutdruck daher regelmäßig zu überprüfen und falls erforderlich gemäß den medizinischen Standardpraktiken zu behandeln.<sup>27</sup>

In klinischen Studien trat eine erhöhte Inzidenz kardialer Ischämien auf. In der Phase-III-Studie zum Nierenzellkarzinom betrug die Inzidenz von während der Behandlung aufgetretenen kardialen Ischämie-/Herzinfarkt-Ereignissen in der Sorafenib-Gruppe 2,9% und 0,4% in der Placebo-Gruppe. In einer Phase-II-Studie war die Inzidenz 2,7% bei Sorafenib-Patienten verglichen mit 1,3% in der Placebo-

Gruppe. Patienten mit instabiler koronarer Herzkrankheit oder kürzlich erlittenem Myokardinfarkt waren von diesen Studien ausgeschlossen.<sup>27</sup>

Aufgrund von **Wechselwirkungen** ist Vorsicht geboten, wenn Sorafenib gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die vorwiegend über den UGT1A1-(z. B. Irinotecan) oder UGT1A9-Stoffwechselweg metabolisiert bzw. ausgeschieden werden.<sup>27</sup>

Die Anwendung von Induktoren von Stoffwechsellenzymen wie Rifampicin vor Anwendung einer Einzeldosis von Sorafenib führte zu einer durchschnittlich 37%-igen Abnahme des AUC-Wertes von Sorafenib. Auch andere Induktoren der CYP3A4-Aktivität und/oder Glucuronidierung (z.B. Johanniskraut, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital und Dexamethason) können den Metabolismus von Sorafenib verstärken und dadurch die Sorafenib-Konzentrationen senken.<sup>27</sup>

Sorafenib ist beim Nierenzellkarzinom als Monotherapie zugelassen. Sorafenib wurde jedoch in klinischen Studien mit verschiedenen anderen antineoplastisch-wirksamen Substanzen u.a. Doxorubicin und Irinotecan angewendet. Diese Kombinationen sind nicht zugelassen. Es sind signifikante Änderungen der Pharmakokinetik beschrieben.

Wechselwirkungen sind mit folgenden weiteren Wirkstoffen möglich CYP3A4-Inhibitoren, CYP2C9-Substrate, CYP2B6- und CYP2C8-Substrate, CYP-Isoformselektive Substrate, CYP-Enzym-Induktion, P-Gp-Substrate.

### 1.3 Sunitinib (z.B. Sutent®)

#### ⊗ Anwendungsgebiet

Sunitinib (z.B. Sutent®) ist u.a. zugelassen für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (MRCC).<sup>31</sup>

Sunitinib ist auch zur Behandlung nicht resezierbarer und/oder metastasierter maligner gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) zugelassen, wenn eine Behandlung mit Imatinibmesylat wegen Resistenz oder Unverträglichkeit fehlgeschlagen ist. Diese Behandlungssituation ist nicht Gegenstand dieses Verfahrens nach § 73d SGB V.

#### ⊗ Hinweise zu Patientengruppen und zur qualitätsgesicherten Anwendung

**Bei Sunitinib zeigte die primär geplante Analyse des sekundären Endpunktes Gesamtüberleben im Vergleich zu einer Behandlung mit Interferon alpha-2a keinen signifikanten Vorteil bei Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom ohne vorangegangene systemische Therapie. Es liegen bislang keine Phase-III-Studien zu systemisch vorbehandelten Patienten vor.**

Die **Wirksamkeit** von Sunitinib beim Nierenzellkarzinom wurde in der einzigen Phase-III-Studie (Motzer 2007)<sup>23</sup> nachgewiesen.

In diese Studie wurden 750 Patienten über 18 Jahre mit systemisch unbehandeltem metastasierendem Nierenzellkarzinom mit gesicherter klarzelliger Komponente eingeschlossen, die ein dokumentiertes Fortschreiten der Erkrankung aufwiesen, einen ECOG-Status von 0 oder 1 hatten sowie eine adäquate Knochenmarks-, Leber-, Pankreas- und Nierenfunktion aufwiesen.

Patienten mit Hirnmetastasen, unkontrollierter Hypertonie oder klinisch bedeutsamen kardialen Ereignissen bzw. Erkrankungen in den letzten 12 Monaten wurden ausgeschlossen.

Tabelle 5 stellt die Patientencharakteristika bezüglich des Progressionsrisikos gemäß MSKCC-Einteilung<sup>20</sup> dar.

	Sunitinib (n=375)	Interferon alpha-2a (n=375)
„poor“ 3 oder mehr von 5 Risikofaktoren	6%	7%
„intermediate“ 1 oder 2 von 5 Risikofaktoren	56%	59%
„favorable“ keiner von 5 Risikofaktoren	38%	34%

Tabelle 5 Patientencharakteristika bezüglich des Progressionsrisikos nach MSKCC-Einteilung (Motzer 2007)<sup>23</sup>

91% der Patienten in der Sunitinib- und 89% der Interferongruppe waren nephrektomiert, der Anteil der Patienten mit vorheriger Strahlentherapie lag in beiden Gruppen bei 14%.

Die Patienten wurden entweder mit 50 mg Sunitinib 1mal täglich oral unabhängig von den Mahlzeiten (n=375) in 6 Wochen-Zyklen (4 Wochen Behandlung gefolgt von 2 Wochen Pause) oder mit Interferon alpha-2a (beginnend mit 3 Mio Einheiten subkutan 3mal in der ersten Woche, Dosiserhöhung auf 6 Mio Einheiten 3mal in der zweiten Woche und sofern vom Patienten toleriert auf 9 Mio Einheiten 3mal ab der dritten Woche; n=375) bis zum Progress, dem Auftreten von unakzeptablen Nebenwirkungen oder dem Widerruf des Einverständnis behandelt.

Primärer Endpunkt der Studie war das PFS ab dem Datum der Randomisierung bis zum Vorliegen einer objektiven Progression bzw. dem Tod. Insgesamt wurden 3 Interimsanalysen geplant, nachfolgende Angaben stellen die Ergebnisse der 2. Interimsanalyse dar. Nach Auswertung der Daten und Diskussion mit dem "data and safety monitoring committee" konnten Patienten der Interferongruppe mit einer Progression in die Sunitinibgruppe wechseln (Crossover). Zum Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse waren die Patienten in der Sunitinibgruppe im Median 6 Monate (Range 1-15) in Behandlung und die Patienten in der Interferongruppe 4 Monate (Range 1-13).

Zum Zeitpunkt der zweiten geplanten Interimsanalyse betrug das mediane PFS bei unabhängiger verblindeter Erhebung 11 Monate in der Sunitinibgruppe (95% KI: 10-12) und 5 Monate in der Interferongruppe (95% KI: 4-6).

Zwischen den Therapiegruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Sunitinib:

- Sunitinib vs. Interferon: HR 0,42 (95% KI: 0,32-0,54;  $p < 0,001$ ).

Sekundäre Endpunkte waren u.a. das Gesamtüberleben, sowie Angaben zur Lebensqualität („patient reported outcomes“=PRO).

Zum Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse war das mediane OS noch nicht erreicht (13% der Patienten in der Sunitinibgruppe waren verstorben und 17% der Interferongruppe). Das HR betrug 0,65 (95% KI: 0,45-0,94;  $p = 0,02$ ), das vorab definierte Signifikanzlevel (kritischer Wert gemäß O'Brien Fleming) wurde nicht erreicht. Finale Daten zum OS zeigten keinen signifikanten Vorteil für die Sunitinibbehandlung. Das mediane OS in der Sunitinibgruppe betrug 26,4 Monate (95% KI: 23,0-32,9) und 21,8 Monate in der Interferongruppe (95% KI: 17,9-26,9).

- HR 0,821 (95% KI: 0,673-1,001;  $p = 0,051$ )

182 Patienten in der Sunitinib- und 213 Patienten in der Interferongruppe erhielten während der Beobachtungszeit nicht geplante Krebstherapien (in der Mehrzahl andere VEGF-Inhibitoren bzw. Sunitinib).

Bei Patienten der Sunitinibgruppe wurde mittels krankheitsspezifischen psychometrischen Fragebögen zur Selbstbeurteilung (FACT-G sowie FKSI) im Vergleich zur Interferongruppe eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität ( $p < 0,001$ ) festgestellt.

- FACT-G Gesamtscore bei Sunitinib 82,34 vs. Interferon 76,76
- FKSI-Gesamtscore bei Sunitinib 45,34 vs. Inteferon 42,07

Weiterhin zeigte bei unabhängiger verblindeter Erhebung („independent central review“) in beiden Gruppen kein Patient eine „complete response“. Bei Erhebung durch die Untersucher („investigator assessment“) zeigte ein Patient in der Sunitinib- und kein Patient in der Interferongruppe eine „complete response“.

**Wirkungsweise:** Sunitinib ist ein Tyrosin-Kinase-Inhibitor, der verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinasen hemmt. Er wird oral verabreicht.<sup>31</sup>

Die Behandlung mit Sunitinib ist mit zahlreichen zum Teil schwerwiegenden **Nebenwirkungen** (u.a. Diarrhoe, Fatigue, Nausea, Leukopenie, Neutropenie, Anämie, Herzinsuffizienz, Verlängerung der QT-Intervalle/Torsade de Points, Pankreatitis, Leberversagen, Myopathie/Rhabdomyolyse, Lungenembolie, zum Teil tödlich verlaufenden kardiovaskulären Ereignisse) verbunden.

Die längsten Nachbeobachtungszeiten zu Nebenwirkungen finden sich in der Publikation von (Motzer 2009)<sup>22</sup> und sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	Patienten mit Sunitinib alle Schweregrade	Patienten mit Interferon alle Schweregrade	Sunitinib Grad 3 und 4	Interferon Grad 3 und 4
Gesamt	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe
Diarrhoe	61%	15%	9%	1%
Fatigue	54%	52%	11%	13% Grad 3, <1% Grad 4
Nausea	52%	35%	5%	1%
Erbrechen	31%	12%	4%	1%
Bluthochdruck	30%	4%	12%	1%
Verringerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion	13%	3%	3%	1%
Hand-Fuß-Syndrom	29%	3%	9%	1%
Lymphopenie	68%	69%	18%	26%
Anämie	79%	70%	8%	6%
Thrombozytopenie	68%	26%	9%	1%
Leukopenie	78%	57%	8%	2%
Neutropenie	77%	50%	18%	9%

Tabelle 6: häufige und schwerwiegende „adverse events“ (Motzer 2009)<sup>22</sup>

Im EPAR finden sich zusätzlich Angaben zur Gesamtanzahl der Patienten mit „adverse events“, die bei 370 Patienten (98,7%) der Sunitinib- und bei 354 Patienten (98,3%) der Interferongruppe beobachtet wurden. Der Anteil der Todesfälle bei Sunitinib lag bei 13,1% der Patienten versus 17,5% in der Interferongruppe.<sup>13</sup>

Dosisunterbrechungen aufgrund von unerwünschten Therapiewirkungen waren bei 38% der Patienten in der Sunitinib- und 32% in der Interferongruppe erforderlich, Dosisreduktionen erfolgten bei 32% der Patienten in der Sunitinib- und 21% in der Interferongruppe.

Als wichtigste behandlungsbedingte, schwere unerwünschte Ereignisse bei der Sunitinib-Behandlung von Patienten mit soliden Tumoren werden genannt: Lungenembolie (1%), Thrombozytopenie (1%), Tumor-Hämorrhagie (0,9%), fiebrige Neutropenie (0,4%) und Hypertonie (0,4%).<sup>31</sup>

Bei 450 Patienten mit soliden Tumoren kam es bei 0,5% zu einer Verlängerung des QT-Intervalls auf über 500 msec und bei 1,1% zu Veränderungen von mehr als 60 msec gegenüber dem Ausgangswert.

Weiterhin traten unter der Behandlung kardiovaskuläre Ereignisse mit zum Teil tödlichen Verläufen auf. Diese Ereignisse schlossen eine Verringerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) und Herzinsuffizienz ein. Eine Verringerung der LVEF um  $\geq 20\%$  und unter den unteren Normalwert trat in klinischen Studien bei 4% der mit Sunitinib behandelten zytokinrefraktären MRCC-Patienten und bei 2% der mit Placebo behandelten Patienten auf. Patienten, bei denen es während der letzten 12 Monate zu kardialen Ereignissen (u.a. Herzinfarkt einschließlich schwerer/instabiler Angina pectoris, Bypass-Operationen an den Koronararterien oder peripheren Arterien, symptomatische Herzinsuffizienz, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke sowie Lungenembolie) gekommen war, wurden von den klinischen Studien mit Sunitinib ausgeschlossen. Es wird daher empfohlen insbesondere Patienten mit kardialen Risikofaktoren und/oder einer Erkrankung der Koronararterien engmaschig im Hinblick auf das Auftreten von Symptomen einer Herzinsuffizienz zu überwachen.<sup>31</sup>

Zusätzlich wird empfohlen bei der Eingangsuntersuchung die Schilddrüsenfunktion zu prüfen, u.a. da in den zwei Studien mit zytokinrefraktärem MRCC-Patienten insgesamt 7% der Patienten entweder klinische oder blutchemische Hinweise auf eine therapiebedingte Hyperthyreose hatten.

Ereignisse mit tödlichen Ausgang, die möglicherweise auf Sunitinib zurückzuführen waren, sind u. a. Multiorganversagen, disseminierte intravaskuläre Koagulation, peritoneale Blutungen, Rhabdomyolyse, Apoplex, Dehydrierung, Nebenniereninsuffizienz, Nierenversagen, akute respiratorische Insuffizienz, Pleuraerguss, Pneumothorax, Schock und plötzlicher Tod.

Aufgrund von **Wechselwirkungen** muss die gleichzeitige Gabe

- mit stark wirksamen CYP3A4-Hemmern, wie beispielsweise Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Ritonavir oder Grapefruitsaft, die zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Sunitinib führen oder
- mit stark wirksamen CYP3A4-Induktoren, wie beispielsweise Rifampicin, Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut, die zu einer Dosis Erniedrigung der  $C_{max}$  und  $AUC_{0-\infty}$  von Sunitinib und seinen Metaboliten führen, vermieden werden.<sup>31</sup>

In einem „**Rote Hand Brief**“ vom 11. Juli 2008 zu Avastin®, Wirkstoff Bevacizumab<sup>2</sup> informiert der Hersteller zur nicht zugelassenen Kombinationsbehandlung mit AVASTIN® und Sunitinib und aufgetretenen unerwünschten Ereignissen unter dieser Kombination in einer Phase-I-Studie: „Die gegenwärtig vorliegenden Daten lassen noch keine abschließende Sicherheitsbeurteilung der gleichzeitigen Anwendung von Avastin mit Sunitinibmaleat zu.“ ... „Bei 5 von insgesamt 12 Patienten, die die höchste Dosis an Sunitinibmaleat erhalten hatten (50 mg einmal täglich), traten Laborwertveränderungen auf, die auf eine mikroangiopathische hämolytische Anämie (MAHA) schließen ließen.“

## 1.4 Temsirolimus (z.B. Torisel®)

### ⊗ Anwendungsgebiet

Temsirolimus (z.B. Torisel®) ist zugelassen für die First-Line Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzell-Karzinoms bei Patienten, die mindestens drei von sechs prognostischen Risikofaktoren aufweisen.<sup>33</sup>

### ⊗ Hinweise zu Patientengruppen und zur qualitätsgesicherten Anwendung

**Temsirolimus zeigte signifikante Vorteile bezogen auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und einer schlechten Prognose im Vergleich zu einer Behandlung mit Interferon alpha-2a. Abweichend vom ursprünglichen Motzer-Score mit 5 wurde hier ein Score mit 6 Risikofaktoren verwendet. Der zusätzliche Risikofaktor war das Vorhandensein von Metastasen in verschiedenen Organen. Die Kombination von Temsirolimus mit Interferon alpha-2a führte nicht zu einer Verbesserung des Überlebens im Vergleich zu einer Behandlung mit Interferon alpha-2a.**

Die **Wirksamkeit** von Temsirolimus wurde in der einzigen Phase-III-Studie nachgewiesen (Hudes 2007)<sup>16</sup>.

In diese Studie wurden 626 Patienten mit histologisch gesichertem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom (Stadium IV oder rekurrent) ohne vorherige systemische Therapie eingeschlossen, die mindestens drei der folgenden sechs Risikofaktoren für eine schlechte Prognose aufwiesen:

- Serum-Laktatdehydrogenase-Level mehr als das 1,5fache der oberen Grenze des Normwertes
- Hämoglobin weniger als die untere Grenze des Normwertes
- korrigiertes Serum-Kalzium > 10 mg/dl (2,5 mmol/l)
- initiale Diagnose vor Randomisierung von weniger als einem Jahr
- Karnofsky Performance Status 60 oder 70

- Metastasen in verschiedenen Organen.

Weitere Einschlusskriterien waren eine adäquate Knochenmarks-, Leber-, Pankreas- u. Nierenfunktion.

Patienten mit vorherigen Hirnmetastasen konnten, sofern sie neurologisch stabil waren und keine Kortikosteroidbehandlung im Anschluss an die operative Resektion bzw. Radiotherapie erforderlich war, ebenfalls eingeschlossen werden.

Der Einschluss der Patienten erfolgte ohne Beschränkungen auf den Histologietyp, beim überwiegenden Anteil der Patienten (80%) lag ein klarzelliges Nierenzellkarzinom vor.

Tabelle 7 stellt die Patientencharakteristika bezüglich des Progressionsrisikos nach der MSKCC-Einteilung<sup>20</sup> mit 5 Risikofaktoren dar.

	Temsirolimus (n = 209)	Interferon (n=207)	Temsirolimus + Interferon (n=210)
„poor“ ≥ 3 von 5 Risikofaktoren	69%	76%	76%
„intermediate“ 1 oder 2 von 5 Risikofaktoren	31%	24%	24%
„favorable“ keiner von 5	0	0	0

Tabelle 7 Patientencharakteristika bezüglich des Progressionsrisikos nach MSKCC-Einteilung (Hudes 2007)<sup>16</sup>

In den 3 Behandlungsgruppen waren zweidrittel der Patienten nephrektomiert.

Die Patienten wurden entweder mit Temsirolimus (25 mg 1mal pro Woche i.v.; n=209) oder mit Interferon alpha-2a (beginnend mit 3 Mio Einheiten subkutan 3mal in der ersten Woche, Dosiserhöhung auf 9 Mio Einheiten 3mal in der zweiten Woche und sofern vom Patienten toleriert auf 18 Mio Einheiten 3mal in der dritten Woche; n=207) oder mit der Kombination Temsirolimus (15 mg 1mal Woche i.v.) und Interferon alpha (beginnend mit 3 Mio Einheiten subkutan 3mal in der ersten Woche,

Dosissteigerung auf 6 Mio Einheiten 3mal in den folgenden Wochen, n=210) bis zum Progress, symptomatischer Verschlechterung oder bis zum Auftreten von intolerablen unerwünschten Nebenwirkungen behandelt.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Zum Zeitpunkt der zweiten geplanten Interimsanalyse (nach 446 Todesfällen) betrug das mediane OS bei Patienten mit der Behandlung durch Temsirolimus 10,9 Monate, mit Interferon 7,3 Monate sowie mit der Kombinationsbehandlung aus Temsirolimus und Interferon 8,4 Monate.

Zwischen den Gruppen mit Monotherapie zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Temsirolimus:

- Temsirolimus vs. Interferon: HR 0,73 (95% KI: 0,58-0,92; p=0,008) signifikant gemäß O'Brien-Fleming-Signifikanzgrenze (p<0,0135)

Zwischen der Interferongruppe und der Kombinationsgruppe mit Temsirolimus und Interferon zeigte sich kein signifikanter Unterschied:

- Interferon vs. Temsirolimus und Interferon: HR 0,96 (95% KI: 0,76-1,20; p=0,70) nicht signifikant

Sekundärer Endpunkt war u.a. das PFS, auf Basis der radiologischen Befunde sowohl verblindet („independent radiologic assessment“) als auch unverblindet („investigators assessment“) erhoben.

Bei Patienten der Temsirolimusgruppe wurde ein signifikant längeres PFS im Vergleich zu Interferon festgestellt:

„independent radiologic assessment“:

- medianes PFS: Temsirolimus 5,5 Monate (95% KI: 3,9-7,0); Interferon 3,1 Monate (95% KI: 2,2-3,8); Temsirolimus und Interferon 4,7 Monate (95% KI: 3,9-5,8)

„investigator assessment“:

- medianes PFS: Temsirolimus 3,8 Monate (95% KI: 3,6-5,2); Interferon 1,9 Monate (95% KI: 1,9-2,2); Temsirolimus und Interferon 3,7 Monate (95% KI: 2,9-4,4)

Das kürzere PFS beim „investigator assessment“ wird von den Autoren durch Einschluss von Patienten mit symptomatischem Progress vor der radiologischen Untersuchung erklärt.

Im EPAR<sup>14</sup> finden sich zusätzlich Angaben zum Anteil der Patienten mit „complete response“:

- „independent radiologic assessment“: keine Fälle;
- „investigator assessment“: Temsirolimus kein Fall; Interferon drei Fälle (1,4%); Temsirolimus und Interferon kein Fall.

In einer explorativen post-hoc Subgruppenanalyse (Dutcher 2009)<sup>9</sup> der oben dargestellten Phase-III-Studie gab es bezogen auf den primären Endpunkt Gesamtüberleben Hinweise auf einen Vorteil von Temsirolimus auch bei anderen als klarzelligen Histologietypen:

- medianes OS bei Patienten mit anderen Histologietypen: Temsirolimus 11,6 Monate (95% KI: 8,9-14,5 Monate) vs. Interferon 4,3 (95% KI: 3,2-7,3 Monate); HR 0,49 (95% KI: 0,29-0,85)

Innerhalb der Temsirolimus-Gruppe war das mediane OS zwischen Patienten mit anderen Histologietypen und Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom vergleichbar (11,6 Monate und 10,7 Monate). In der Interferon alpha-2a-Gruppe wurde ein kürzeres medianes OS bei Patienten mit anderen Histologietypen im Vergleich zu Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom (4,3 Monate und 8,2 Monate) beobachtet.

**Wirkungsweise:** Temsirolimus ist ein selektiver Inhibitor von mTOR (mammalian target of rapamycin)-Kinase und hemmt so die Produktion von Proteinen, die den Zellzyklus und die Angiogenese fördern. Der Wirkstoff wird intravenös als Kurzinfusion verabreicht.<sup>33</sup>

Die Behandlung mit Temsirolimus ist mit zahlreichen zum Teil schwerwiegenden **Nebenwirkungen** (u.a. Asthenie, Anämie, Hyperglykämie, Dyspnoe, tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen) verbunden.

In der nachfolgenden Tabelle sind häufige und schwerwiegende Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Temsirolimus in der Phase-III-Studie aus dem EPAR<sup>14</sup> dargestellt.

	Patienten mit Temsirolimus  alle Schweregrade	Patienten mit Interferon alpha-2a  alle Schweregrade	Patienten mit Temsirolimus + Interferon alpha-2a  alle Schweregrade	Patienten mit Temsirolimus  Grad 3 und 4	Patienten mit Interferon alpha-2a  Grad 3 und 4	Patienten mit Temsirolimus + Interferon alpha-2a  Grad 3 und 4
Gesamt	100%	99,5%	100%	66,8%	77,5%	86,5%
Asthenie	51,0%	64,5%	62,5%	11,1%	26%	
Hautausschläge	37,0%	5,5%	16,3%			
Anämie	45,2%	42,0%	61,5%	19,7%	21,5%	
Nausea	37%	41,5%	40,4%			
Anorexia	31,7%	43,5%	38,0%			
Schmerz	27,9%	15,0%	20,2%			
Dyspnoe	28,4%	24,0%	26,4%			
Hyperlipidämie	27,4%	14,5%	38,5%			
Infektionen	13,9%	5,5%	14,9%			
Diarrhoe	27,4%	19,5%	26,9%			
Periphere Ödeme	26,4%	8,0%	17,3%			
Hyperglykämie	25,5%	11,0%	17,3%	10,6%	1,5%	
Hypophosphatämie	8,2%	2,0%	10,1%	5,3%	0,5%	
Hypokaliämie	9,1%			3,4%	0%	
Husten (Cough)	26,0%	14,5%	23,1%			
Todesfälle *				4 Fälle	18 Fälle	13 Fälle

Tabelle 8 Übersicht über häufige „adverse events“ (EPAR)<sup>14</sup> (\* innerhalb von 30 Tagen nach der 1. Dosis der Studienmedikation)

Mittelschwere Hautausschläge, periphere Ödeme, Stomatitis, Hyperglykämie, Hypercholesterinämie und Hyperlipidämie traten häufiger bei Gruppen mit Temsirolimus (Mono- oder Kombinationstherapie) auf und Asthenie signifikant häufiger bei Gruppen mit Interferon im Vergleich zu Temsirolimus (jeweils  $p < 0,001$ ).

Bei Temsirolimus wurden signifikant weniger Patienten (67%) mit schweren „adverse events“ (Grad 3 und 4) beobachtet im Vergleich zu Interferon (78%;  $p = 0,02$ ) bzw. im Vergleich zu Temsirolimus und Interferon (87%;  $p = 0,02$ ). Eine Dosisunterbrechung aufgrund von unerwünschten Therapiewirkungen war bei 7% der Patienten in der Gruppe mit Temsirolimus, bei 14% in der Gruppe mit Interferon und bei 20% in der Gruppe mit Temsirolimus und Interferon erforderlich.

In der Fachinformation wird darauf hingewiesen, dass ältere Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, bestimmte Nebenwirkungen, einschließlich Gesichtssödemen und Pneumonie zu bekommen.<sup>33</sup>

Die schwersten Nebenwirkungen, die bei Temsirolimus beobachtet wurden, sind Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktionen (einschließlich einiger lebensbedrohlicher und seltener tödlich verlaufender Fälle), Hyperglykämie/Glukoseintoleranz, Infektionen, interstitielle Lungenerkrankung, Hyperlipidämie, intrazerebrale Blutung, Nierenversagen, Darmperforation und Wundheilungsstörung.<sup>33</sup>

Die Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktionen können sehr früh während der ersten Infusion, aber auch bei nachfolgenden Infusionen auftreten. Die Patienten müssen daher in der frühen Phase der Infusion überwacht werden, und geeignete unterstützende Maßnahmen müssen zur Verfügung stehen.

Bei der Verabreichung von Hemmern des Angiotensin-Converting Enzyms (ACE-Hemmer) kann es in seltenen Fällen zu angioneurotischen Ödemen kommen.

**Wechselwirkungen** mit anderen Arzneimitteln sind möglich; Die gleichzeitige Anwendung sollte daher bei den folgenden vermieden werden:<sup>33</sup>

- mit Wirkstoffen, die den Metabolismus über CYP3A induzieren wie Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin und Johanniskraut;
- mit Wirkstoffen, die den Metabolismus über CYP3A hemmen wie Proteaseinhibitoren (Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir), Antimykotika (z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol), Calciumkanal-Blocker (z.B. Diltiazem, Verapamil), Makrolidantibiotika (z.B. Clarithromycin, Erythromycin) und Cimetidin, Grapefruitsaft, Aprepitant, Fluvoxamin und Nefazodon.

Des Weiteren sind Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die durch CYP2D6 (z.B. Tamoxifen) metabolisiert werden, die P-Glycoprotein-Substrate sind oder mit amphiphilen Wirkstoffen (z.B. Amiodaron, Statine) möglich.

Die Anwendung von Lebendimpfstoffen (z.B. Masern, Mumps, Röteln, Windpocken) sollte während der Behandlung mit Temsirolimus vermieden werden.

## 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 4*200 mg	28.956 €
Sunitinib	50 mg täglich für 4 Wochen, dann 2 Wochen Pause	25.976 €
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 m<sup>2</sup>)

Berücksichtigt wurde die günstigste Abpackung

Lauer-Taxe, Stand: 01. August 2009

### 3. Tabellarische Übersicht

**Tabelle 9 Tabellarische Übersicht über die Wirkstoffe Bevacizumab, Sorefenib, Sunitinib, Temsirolimus**

	<b>Bevacizumab (Avastin)</b>	<b>Sorafenib (Nexavar)</b>	<b>Sunitinib (Sutent)</b>	<b>Temsirolimus (Torisel)</b>
Anwendungsgebiet lt. Fachinformation (bezogen auf die Anwendung beim Nierenzellkarzinom)	Kombination mit Interferon alfa-2a zur First-Line- Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom	Behandlung von fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen eine vorherige Interferon (IFN)-alpha- oder Interleukin (IL)-2- basierte Therapie versagt hat oder die für solch eine Therapie nicht geeignet sind.	Behandlung fortgeschrittener und/oder metastasierter Nierenzellkarzinome (MRCC)	First-Line –Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Patienten, die mindestens drei von sechs prognostischen Risikofaktoren aufweisen
First/Second-Line	First-Line	Second-Line	First-Line	First-Line
Wirkmechanismus	VEGF-Antikörper	Kinase-Inhibitor	Tyrosin-Kinase-Inhibitor	mTOR Inhibitor
<b>Charakteristika der eingeschlossenen Patienten der Phase-III-Studien</b>				
Population	systemisch unbehandeltes metastasiertes Nierenzellkarzinom mit überwiegend klarzelliger (>50%) Komponente	metastasiertes klarzelliges Nierenzellkarzinom mit Progression nach einer systemischen Therapie	systemisch unbehandeltes metastasiertes Nierenzellkarzinom mit gesicherter klarzelliger Komponente	systemisch unbehandeltes fortgeschrittenes Nierenzellk.(Stadium IV oder rekurrent) u. mind. 3 von 6 Risikofaktoren für eine schlechte Prognose
Histologie	Überwiegend klarzellig; keine	klarzellig	klarzellig	klarzellig (82-83%) und andere Histologietypen

	Angaben zu Pat. mit anderen Histologietypen			(17-18%)
„poor risk“ gemäß MSKCC	9% Bevacizumab + IFN vs. 8% Placebo + IFN	Kein Patient	6% Sunitinib vs. 7% IFN	modifizierter Score: 69% Temsirolimus vs. 76% IFN vs. 76% Temsirolimus und IFN
Komparator	Placebo und IFN $\alpha$ -2a	Placebo	IFN $\alpha$ -2a	IFN $\alpha$ -2a oder Temsirolimus u. IFN $\alpha$ -2a
Vorteil im medianen OS	nicht signifikant	nicht signifikant	nicht signifikant	Signifikant
	<b>Nebenwirkungen (lt. Fachinformationen)</b>			
Sehr häufige Nebenwirkungen (> 10%)	Proteinurie	Hautausschlag	Palmar-plantares Erythrody- ästhesie-Syndrom	Hyperglykämie/Diabetes mellitus
	Hypertonie	Hand-Fuß- Syndrom Müdigkeit	Gelbfärbung/ Verfärbung der Haut	Hypercholesterinämie
	Epistaxis	Übelkeit	Hautausschlag	Hyperlipidämie
	Rektalblutung	Erbrechen	Veränderung der Haarfarbe	Bakterielle und virale Infektionen
	Kopfschmerzen	Durchfall	Erschöpfung/ Kraftlosigkeit	Anorexie
	Augenerkrankung	Hypertonie	Übelkeit, Erbrechen	Mukositis
	Dyspnoe	Blutungen (inkl. Magen- Darm-, Atemwegs- und Hirnblutungen)	Durchfall	Asthenie
	Rhinitis		Hypothyreose	Übelkeit, Erbrechen
	Verstopfung		Neutropenie	Ausschlag, Hautjucken
	Stomatitis		Thrombozytopenie	Akne
	exfoliative Dermatitis		Anämie	Stomatitis
	trockene Haut		verringert Appetit	Durchfall
	Hautverfärbung		Kopfschmerzen	Erhöhte Blut- kreatininkonzentration
	Dysgeusie		Beeinträchtigung des Geschmackssinns	Thrombozytopenie
	Anorexie		Hypertonie	Anämie
	Pyrexie		Nasenbluten	Dysgeusie
	Asthenie		Oberbauchbeschwerden	Atemnot
	Schmerzen	Schmerzen im Mund, im Abdomen, Knochen-, Tumor- und	Stomatitis	Nasenbluten
			Bauchschmerzen/aufgeblähter	Husten

		Kopfschmerzen) erhöhte Amylase- Werte erhöhte Lipase- Werte	Bauch Verstopfung Zungenschmerzen Blähungen Schmerzen im Mund Mundtrockenheit Trockene Haut Haarausfall Schmerzen in den Extremitäten Schleimhautentzündung Ödeme Ejektionsfraktion verringert Gewichtsverlust	Bauchschmerzen Veränderungen der Nägel Trockene Haut Rückenschmerzen Arthralgie Hypokaliämie Harnwegsinfektionen Pharyngitis Rhinitis Schmerzen Schmerzen im Brustkorb Ödeme Pyrexie
Nebenwirkungen Grad 5 (tödlich)	Magen-Darm- Perforationen Blutungen Neutropenie Fisteln thromboembolische Ereignisse	Magen-Darm-, Atemwegs- und Hirnblutungen, Hand-Fuß- Syndrom myokardiale Ischämie und Myokardinfarkt Herzinsuffizienz hypertensive Krise gastrointestinale Perforationen	Blutungen des Gastrointestinaltrakts, der Atemwege, von Tumoren, der Harnwege und des Gehirns Verringerung der links- ventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) und Herzinsuffizienz Herzinfarkt Leberversagen Multiorganversagen disseminierte intravaskuläre Koagulation peritoneale Blutungen Rhabdomyolyse Apoplex Dehydrierung Nebenniereninsuffizienz Nierenversagen akute respiratorische Insuffizienz Pleuraerguss Pneumothorax	Überempfindlichkeits- /Infusionsreaktionen

		Schock und plötzlicher Tod Lungenembolie Pneumonie Pankreatitis	
	<b>Wechselwirkungen</b>		
Substrat		CYP 3A4, p-Glykoprotein	CYP 3A4, p-Glykoprotein p-Glykoprotein
Wirkung auf Metabolisierungsenzyme		In vitro Hemmung von: CYP 2C19, CYP 2D6, CYP3A4; CYP2B6, CYP2C8. CYP2C9, UGT 1A1, UGT 1A9, p-Glykoprotein	
Wechselwirkungen mit	Sunitinib	CYP 3A4-Induktoren, Induktoren der Glukuronidierung,	CYP 3A4 Induktoren und CYP 3A4-Inhibitoren ACE-Hemmer, CYP 3A4 Induktoren/Inhibitoren
Wechselwirkungen möglich mit		CYP2C9-Substrate, CYP2B6-Substraten, CYP2C8-Substraten, p-Glykoprotein-Substraten, UGT1A9-Substrate, UGT 1A1-Substrate, Docetaxel	p-Glykoprotein-Inhibitoren und Induktoren p-Glykoprotein-Substraten, amphiphile Wirkstoffe, Antikoagulanzen
Wechselwirkungen unwahrscheinlich mit		CYP3A4-Inhibitoren, CYP3A4-Substrate,	CYP2D6-Substraten

CYP2D6-  
Substrate, CYP  
2C19-Substraten

Folgende Tabelle 11 enthält ausgewählte Beispiele von Arzneistoffen und ihren Effekten auf Enzymsysteme. Die Tabelle erhebt keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit der Darstellung und soll nur als Anhaltspunkt für eine weitere Auseinandersetzung im Einzelfall dienen. Weitere Informationen sind den angeführten Quellen und den Fachinformationen der einzusetzenden Substanzen zu entnehmen.

CYP3A4 Inhibitoren	CYP3A4 Induktoren	p-Glykoprotein-Substrate mit enger therapeut. Breite	p-Glykoprotein-Inhibitoren	p-Glykoprotein-Induktor	CYP2B6-Substrate, CYP2C8-Substrate, CYP2C9-Substrate, UGT 1A1-Substrate
Amiodaron Aprepitant Chloramphenicol Cimetidin Clarithromycin Delaviridin Diethyldithiocarbamat Diltiazem Erythromycin Fluconazol Fluvoxamin Gestoden Grapefruit und Sternfrucht Saft Imatinib Indinavir Itraconazol Ketoconazol Mibefradil Mifepriston Nelfinavir Norfloxacin Norfluoxetin Ritonavir	Barbiturate Carbamazepin Efavirenz Glucocorticoid Johanniskraut Modafinil Nevirapin Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin Pioglitazon Rifabutin Rifampin	Digoxin Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus Phenytoin	Amiodaron Atorvastatin Chinidin Ciclosporin Clarithromycin Digoxin Diltiazem Erythromycin Esomeprazol Ethinylestradiol Felodipin Indinavir Itraconazol, Ketoconazol Lansoprazol Lidocain Nelfinavir Nicardipin, Nifedipin Nitrendipin Norgestrel Omeprazol, Pantoprazol Paroxetin Progesteron	Dexamethason Doxorubicin Flavonoide (Kämpferol, Quercetin) Johanniskraut Phenytoin Rifampicin Vinblastin Phenobarbital	CYP2B6: Cyclophosphamid, Efavirenz, Ifosfamid, Methadon  CYP2C8: Paclitaxel, Torasemid, Repaglinid  CYP2C9: Diclofenac, Ibuprofen, Tolbutamid, Glipizid, Losartan, Fluvastatin, Naproxen, Phenytoin, Tamoxifen, Tolbutamid, Warfarin  UGT1A1: Irinotecan

Saquinavir Telithromycin Verapamil Voriconazol			Ritonavir, Saquinavir Tacrolimus Talinolol Tamoxifen Terfenadin Testosteron Trifluoperazin Verapamil Vincristin		
---	--	--	---	--	--

Tabelle 10 Wechselwirkungen in Anlehnung an <sup>17, 18, 36</sup>

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

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

- **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 Tumortherapie“

Weitere Anforderungen:

beginnend im Vorjahr der Bestimmung und jeweils in den Folgejahren:

- Pro Jahr: zwei krankheitsspezifische, ärztekammerzertifizierte Fortbildungen

##### **Version 1**

- *Pro Jahr: persönliche Behandlung von mindestens 10 Patienten mit Nierenzellkarzinom mit antineoplastischen Arzneimitteln und Zytokinen, die indikationsbezogen für das Nierenzellkarzinom zugelassen sind*

##### **Version 2**

- *Pro Jahr: persönliche Behandlung von mindestens 5 Patienten mit Nierenzellkarzinom mit antineoplastischen Arzneimitteln und Zytokinen, die indikationsbezogen für das Nierenzellkarzinom zugelassen sind*

Die Verabreichung von Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib, Temsirolimus 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 fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms mit Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib, Temsirolimus:

Erstmalige Verordnung    Innerhalb von 5 Werktagen

Folgeverordnung:	Bevacizumab	12 Monate nach Therapiebeginn;
	Sorafenib	6 Monate nach Therapiebeginn
	Sunitinib	12 Monate nach Therapiebeginn
	Temsirolimus	6 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**

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

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 Allgemeinzustand 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 metastasen chirurgische Intervention möglich/angezeigt?

11. Risikomerkmale<sup>1</sup>

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 Bevacizumab insbesondere: Bestehen kardiovaskuläre Erkrankungen? Besteht eine Proteinurie?

Bei Temsirolimus: Besteht ein Immundefekt?

Bei Sunitinib: Besteht eine Erkrankung der Schilddrüse oder eine Herz-Kreislauf-Erkrankungen?

14. Wie ist die derzeitige Behandlung bzw. Medikation bezüglich der weiteren Erkrankungen?

Behandlung: \_\_\_\_\_

Medikament: \_\_\_\_\_ Dosierung: \_\_\_\_\_

15. Wie sieht das geplante Therapieregime aus?

Medikament: \_\_\_\_\_ Dosis: \_\_\_\_\_ (Standarddosierung: Ja/Nein? Begründung für Abweichung)

Mono- oder Kombinationstherapie? (Medikament \_\_\_\_\_ Dosis \_\_\_\_\_)

<sup>1</sup> 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 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 (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  
Temsirrolimus-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 Bevacizumab / Sorafenib / Sunitinib / Tensirolimus 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**

Datum [Tag.Monat.Jahr]

Anschrift [behandelnde Ärztin oder behandelnder Arzt ]

Betreff Verordnung von Bevacizumab-haltigen Arzneimitteln  
Sorafenib-haltigen Arzneimitteln  
Sunitinib-haltigen Arzneimitteln  
Temsirrolimus-haltigen Arzneimitteln

Patientin oder Patient [Vor- und Nachname]

[Anschrift]

[Geschlecht]

[Geburtsdatum]

Erstantrag

Erstmalige Verordnung am \_\_\_\_\_

Wiederholungsantrag

Die Verordnung von Bevacizumab-/Sorafenib-/ Sunitinib-/ Temsirolimus-haltigen Arzneimitteln ist zweckmäßig und wirtschaftlich (positive Beurteilung).

Die Verordnung von Bevacizumab-/Sorafenib-/ Sunitinib-/ Temsirolimus-haltigen Arzneimitteln ist nicht zweckmäßig (negative Beurteilung).

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

Die Verordnung von Bevacizumab-/Sorafenib-/ Sunitinib-/ Temsirolimus-haltigen Arzneimitteln erfolgt nicht gemäß der in diesem Verfahren vorgesehenen Indikation/ Anwendungsmodalität.

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

Begründung:

Weitere Hinweise:



## 10. Abkürzungen

CTCAE Events	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGF(R)	Epidermal growth factor (Rezeptor)
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
GIST	Gastrointestinale Stromatumoren
HR	Hazard ratio
IFN	Interferon
IL	Interleukin
Inf.-Lsg.	Infusionslösung
ITT	Intention to treat
Kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
Mio	Millionen
MRCC	metastasiertes Nierenzellkarzinom
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
mTOR	Mammalian target of rapamycin
NYHA	New York Heart Association
ORR	Overall-response-rate
OS	Overall-survival
PFS	Progression free survival
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
ULN	Upper Limit of Normal
EPAR	European Public Assessment Report

## 11. Literatur

### Reference List

1. Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22(5):909-918.
2. Avastin®. Rote Hand Brief  
[http://www.pei.de/clin\\_116/nn\\_678234/SharedDocs/Downloads/fachkreise/rhb/08-07-15-rhb-avastin,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/08-07-15-rhb-avastin.pdf](http://www.pei.de/clin_116/nn_678234/SharedDocs/Downloads/fachkreise/rhb/08-07-15-rhb-avastin,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/08-07-15-rhb-avastin.pdf) (Zugriff 10.07.09). 2008
3. Avastin®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Roche, Stand: Mär. 2009
4. Bhojani N, Jeldres C, Patard JJ et al. Toxicities associated with the administration of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus and their management in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2008; 53(5):917-930.
5. Bukowski R, Cella D, Gondek K, Escudier B. Effects of sorafenib on symptoms and quality of life: results from a large randomized placebo-controlled study in renal cancer. *Am J Clin Oncol* 2007; 30(3):220-227.
6. Bukowski RM, Kabbinavar FF, Figlin RA et al. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(29):4536-4541.
7. Chu D, Lacouture ME, Fillos T, Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2008; 47(2):176-186.
8. Coppin C, Le L, Porzsolt F, Wilt T. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews* 2008;(2):CD006017.pub2.
9. Dutcher JP, de Souza P, McDermott D et al. Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol* (Epub ahead of print) 2009.
10. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma (=Escudier 2007b). *N Engl J Med* 2007; 356(2):125-134.

11. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial (=Escudier 2007a). *Lancet* 2007; 370(9605):2103-2111.
12. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for Nexavar (Sorafenib): Scientific Discussion (H-690). 2006
13. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for Sutent® (Sunitinib): Scientific Discussion (H/C/687/II/01). 2007
14. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for Torisel® (Temsirrolimus): Scientific Discussion (H-799). 2007
15. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for Avastin® (Bevacizumab):mRCC (H/C/000582-II-0015). 2008
16. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(22):2271-2281.
17. Indiana University/ School of Medicine/ Division of Clinical Pharmacology. Drug Interactions. <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/> (Zugriff 14 07 09), 2009.
18. Kämmerer W. Achtung bei Tyrosinkinase-Inhibitoren. *Pharmazeutische Zeitung* 2009; 20:34-41.
19. Melichar B, Koralewski P, Ravaud A et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon-alpha2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008; 19(8):1470-1476.
20. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(1):289-296.
21. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22(3):454-463.
22. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2009.
23. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(2):115-124.
24. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(1):16-24.

25. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295(21):2516-2524.
26. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Bevacizumab, sorafenib, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma (MTA). London: NICE 2009.
27. Nexavar. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Nexavar 200 mg Filmtabletten, Stand: Mär. 2009
28. O'Donnell Cortes B, Marquez Calderon S. Efficacy and safety of new therapies for metastatic clear cell renal-cell carcinoma (Structured abstract). Seville: Andalusian Agency for Health Technology Assessment (AETSA) 2007;55.
29. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(16):2505-2512.
30. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008; 26(33):5422-5428.
31. Sutent®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Sutent® 12,5 / 25 / 50 mg ; Stand: Feb. 2009
32. Thompson Coon J, Hoyle M, Green C et al. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic and economic evaluation - addendum to the report submitted on 2 May 2008 - prepared by Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG). University of Exeter: PenTAG, 2008.
33. Torisel®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Torisel®, Stand: Jan. 2009
34. Wu S, Chen JJ, Kudelka A, Lu J, Zhu X. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2008; 9(2):117-123.
35. Yang JC, Haworth L, Sherry RM et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(5):427-434.
36. Zagermann-Muncke P. Wenn Arzneistoffe Transportproteine beeinflussen. *Pharmazeutische Zeitung* 2006; 50.
37. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2009; 48(1):9-17.

38. Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(2):186-193.

Zusätzlich wurden auch die folgenden Studien, Leitlinien, Metaanalysen und HTA-Berichte berücksichtigt: <sup>1, 4, 6-8, 24-26, 28, 29, 32, 34, 35, 37, 38</sup>