

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Axitinib** (Inlyta<sup>®</sup>)

Pfizer Pharma GmbH

als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers

Pfizer Limited

## Modul 3 A

*Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms  
[renal cell carcinoma, RCC bei erwachsenen Patienten  
nach Versagen von vorangegangener Therapie mit  
Sunitinib oder einem Zytokin*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Vorbemerkungen/Definitionen</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	21
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	32
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	33
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	34
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	38
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	38
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	42
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	44
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	47
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	62
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	72
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	76
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	78
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	80
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	80
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	92
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	92
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	104
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	104
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	105

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Inzidenz des Nierenkarzinoms (ICD-10: C64) in Deutschland nach Geschlecht (Neuerkrankungen).....	21
Tabelle 3-2: Altersspezifische Erkrankungsraten für das Nierenkarzinom (ICD-10: C64) pro 100.000 Menschen aus den Jahren 2007-2008 .....	22
Tabelle 3-3: 5-Jahres Prävalenz* des Nierenkarzinoms (ICD-10: C64) in Deutschland.....	22
Tabelle 3-4: Inzidenzschätzer des Nierenzellkarzinoms in Deutschland.....	23
Tabelle 3-5: Inzidenzschätzer des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms in Deutschland.....	23
Tabelle 3-6: Annahmen zur Entwicklung der Inzidenz des Nierenkarzinoms - Männer.....	25
Tabelle 3-7: Annahmen zur Entwicklung der Inzidenz des Nierenkarzinoms - Frauen .....	26
Tabelle 3-8: Zusammenfassung der Annahmen für das Basis-, Minimal- und Maximalszenario zur Inzidenz des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms .....	27
Tabelle 3-9: Prognose der Inzidenz des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms von 2013 bis 2017 (inkl. minimalen und maximalen Inzidenzen) .....	28
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	28
Tabelle 3-11: Abschätzung der jährlichen Patientenzahlen in der Zielpopulation in 2012 .....	32
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	32
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	39
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	42
Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	43
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
Tabelle 3-17: Ableitung der Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro für Axitinib .....	46
Tabelle 3-18: Ableitung der Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro für Sorafenib .....	46
Tabelle 3-19: Ableitung der Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro für Everolimus .....	47
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)* .....	49
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	58

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)* .....	60
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt), Zielpopulationen und Subpopulationen.....	63
Tabelle 3-24: Axitinib: Ableitung der Tagestherapiekosten pro Patient in Abhängigkeit von Wirkstärke und Packungsgröße.....	64
Tabelle 3-25: Axitinib: Ableitung der Jahrestherapiekosten pro Patient in Abhängigkeit der Subpopulation .....	65
Tabelle 3-26: Sorafenib: Ableitung der Tagestherapiekosten pro Patient .....	66
Tabelle 3-27: Sorafenib: Ableitung der Jahrestherapiekosten pro Patient in Abhängigkeit der Subpopulation .....	66
Tabelle 3-28: Everolimus: Ableitung der Tagestherapiekosten pro Patient .....	67
Tabelle 3-29: Everolimus: Ableitung der Jahrestherapiekosten pro Patient in Abhängigkeit der Subpopulation.....	68
Tabelle 3-30: Ableitung der Jahrestherapiekosten (Arzneimittel und zusätzlich notwendige GKV-Leistungen) pro in Abhängigkeit der Subpopulation .....	70
Tabelle 3-31: Ableitung der Jahrestherapiekosten (Arzneimittel und zusätzlich notwendige GKV-Leistungen) für die GKV insgesamt in Abhängigkeit der Subpopulation und des Szenarios für die Patientenzahl .....	71
Tabelle 3-32: AXIS-Studie: Therapieabbrüche (ausgenommen Progression).....	74
Tabelle 3-33: Aktuelle Versorgungsanteile der Substanzen in Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms in Deutschland .....	75
Tabelle 3-34: Erwartete Marktanteile von Axitinib in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms .....	75
Tabelle 3-35: Jahrestherapiekosten für die GKV auf Basis der erwarteten Marktanteile von Axitinib in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms 2012 bis 2014, Inzidenzsteigerung unberücksichtigt .....	76
Tabelle 3-36: Nebenwirkungen, die in der RCC-Studie von Patienten berichtet wurden, die Axitinib erhielten (N=359).....	88
Tabelle 3-37: Zusammenfassung des Risikomanagementplans für Axitinib für identifizierte Risiken [67].....	93
Tabelle 3-38: Zusammenfassung des Risikomanagementplans für Axitinib für potenzielle Risiken [67] .....	98
Tabelle 3-39: Zusammenfassung des Risikomanagementplans für Axitinib für fehlende Informationen [67] .....	100

## Abbildungsverzeichnis

Seite

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

### Vorbemerkungen/Definitionen

Die im Rahmen dieses Dossiers an mehreren Stellen erwähnte pivotale Zulassungsstudie des pharmazeutischen Unternehmers trägt folgende Studiennummer: A4061032. Der Kurztitel der Studie ist AXIS-Studie. Im Text des Dossiers wird diese Studie als AXIS-Studie bezeichnet.

Die im Rahmen dieses Dossiers an mehreren Stellen referenzierte „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Synonym zu Fachinformation) zu Axitinib lag bei der Erstellung des Dossiers als finaler Entwurf vor, bei dem davon auszugehen war, dass keine inhaltlichen Änderungen mehr vorgenommen werden. Wird im Dossier auf Inhalte der Fachinformation zu Axitinib Bezug genommen, so sind diese Inhalte der finalen Entwurfsversion entnommen [1]. Die finale Fachinformation zu Axitinib lag kurz vor Einreichung des Dossiers vor und wird dem Dossier als Referenz ebenfalls beigelegt [2].

Bei den Arzneimitteln werden immer nur die Wirkstoffe genannt und nicht die Produktnamen. In diesem Modul werden die folgenden Arzneimittel in der Indikation Nierenzellkarzinom (Nennung in alphabetischer Reihenfolge) genannt:

- Axitinib: Inlyta<sup>®</sup> (Pfizer Pharma GmbH)
- Bevacizumab: Avastin<sup>®</sup> (Roche Pharma AG)
- Everolimus: Afinitor<sup>®</sup> (Novartis Pharma GmbH)
- Pazopanib: Votrient<sup>®</sup> (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG)
- Sorafenib: Nexavar<sup>®</sup> (Bayer Vital GmbH)
- Sunitinib: Sutent<sup>®</sup> (Pfizer Pharma GmbH)
- Temsirolimus: Torisel<sup>®</sup> (Pfizer Pharma GmbH)

Die Berechnung der Patientenzahlen und der Kosten der Therapie erfolgte auf den in diesem Modul genannten Quellen und Zahlen in Excel unter Verwendung der ungerundeten Werte. Daher kann es vorkommen, dass die in diesem Modul genannten Ergebnisse von Additionen bzw. Multiplikationen nicht mit den Ergebnissen der Addition bzw. Multiplikation der in diesem Modul angegeben (gerundeten) Werte übereinstimmen. Die zur Berechnung genutzte Excel-Datei ist in Modul 5 hinterlegt.

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Akt	Proteinkinase B
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System
AUC	Area under the curve (Konzentrations-Zeitkurve)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P
DDD	Defined Daily Dose
DSUR	Development Safety Update Report
EAU	European Association of Urology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
ICD	International Classification of Diseases
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mRCC	Metastatic renal cell carcinoma (metastasiertes Nierenzellkarzinom)
MRT	Magnetresonanztomographie

MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
mTOR	Mammalian target of rapamycin
MwSt	Mehrwertsteuer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PDGF	Platelet derived growth factor (Thrombozyten-Wachstumsfaktor)
PfAST	Pfizer Analytical and Statistical Tool
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PR	Periodic Report
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PSUR	Periodic Safety Update Report
RCC	Renal cell carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOP	Standard Operating Procedure
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon bzw. Thyreotropin
TTP	Time to progression (Zeit bis zum Krankheitsprogress)
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase
UICC	Union Internationale Contre le Cancer, Union for International Cancer Control
ULN	Upper limit of normal
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VEGF	Vascular endothelial growth factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
ZNS	Zentrales Nervensystem

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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

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

#### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Axitinib ist laut „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ im folgenden Anwendungsgebiet in der Europäischen Union (EU) zugelassen: „Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms [renal cell carcinoma, RCC] bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin“.

Für das vorliegende Dossier werden folgende Patientenpopulationen inkl. der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien betrachtet:

- Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms [renal cell carcinoma, RCC] bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib [vorangegangene Therapie mit Sunitinib]:
  - Zweckmäßige Vergleichstherapie: Everolimus
- Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms [renal cell carcinoma, RCC] bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin [vorangegangene Therapie mit einem Zytokin]:

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sorafenib

Darüber hinaus werden im vorliegenden Dossier folgende Patientenpopulationen inkl. der von Pfizer als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehenen Therapien betrachtet:

- Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms [renal cell carcinoma, RCC] bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin [Zielpopulation]:
  - Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sorafenib
- Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms [renal cell carcinoma, RCC] bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib [vorangegangene Therapie mit Sunitinib]:
  - Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sorafenib

Sorafenib ist laut Fachinformation indiziert zur 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 [3].

Laut der Fachinformation von Sorafenib beträgt die empfohlene Dosis bei Erwachsenen 400 mg (2 Tabletten à 200 mg) 2x täglich. Dies entspricht einer empfohlenen Tagesgesamtdosis von 800 mg.

Everolimus ist laut Fachinformation indiziert zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen es während oder nach einer gegen Vascular endothelial growth factor (VEGF) gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt [4].

Laut Fachinformation von Everolimus beträgt die empfohlene Dosis 10 mg (1 Tablette à 10 mg oder 2 Tabletten à 5 mg) 1x täglich.

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

Pfizer hat die Zulassung von Axitinib in der Indikation „treatment of adult patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) after failure of prior treatment with sunitinib or a cytokine (Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder

einem Zytokin)“ am 3. September 2012 die Zulassung von der Europäischen Kommission erhalten [5].

Am 5. September 2012 hat ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hinsichtlich der Festsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie stattgefunden (Beratungsanforderung 2012-B-040). Die Mitarbeiter der Geschäftsstelle des G-BA haben im Rahmen dieses Gesprächs den Vertretern Pfizer Pharma GmbH mitgeteilt, dass der G-BA nach Vortherapie mit Sunitinib Everolimus und nach Vortherapie mit einem Zytokin Sorafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin bestimmt hat [6].

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Pfizer hat sich aus den nachstehenden Gründen dafür entschieden, in Ergänzung zu den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien im vorliegenden Dossier auch die Kosten und den Zusatznutzen sowie dessen Ausmaß für Sorafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht von Pfizer in der Zielpopulation sowie in der Population der Patienten mit vorangegangener Therapie mit Sunitinib darzustellen.

Die „positive Opinion“ des CHMP für Axitinib in der Indikation „treatment of adult patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) after failure of prior treatment with sunitinib or a cytokine“ wurde auf Basis der randomisierten vergleichenden AXIS-Studie erteilt.

In dieser Studie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie mit Axitinib im Vergleich zu Sorafenib bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom untersucht, die auf eine einzige vorangegangene Erstlinientherapie nicht bzw. nicht mehr angesprochen haben [7].

Sorafenib war zum Zeitpunkt der Studienplanung in 2007 seit etwa einem Jahr in Europa und seit etwa eineinhalb Jahren in den USA für die Behandlung des Nierenzellkarzinoms zugelassen [8, 9]. Gemäß der klinischen Leitlinien für die Behandlung des Nierenzellkarzinoms, die 2007 von der European Association of Urology (EAU) veröffentlicht wurden, war Sorafenib eine mögliche Behandlungsoption für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer Progression unter den verfügbaren Behandlungen in der Erstlinie. Insbesondere war Sorafenib die einzige zielgerichtete

Therapie, die nach einem Versagen von Sunitinib empfohlen wurde [10]. Auch in den National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinien aus dem Jahr 2007 findet sich Sorafenib als einzige mögliche Behandlungsoption nach dem Progress unter Sunitinib [11]. Vor Studienstart und im Vorfeld der Einreichung des Zulassungsantrages wurde das Studiendesign einschließlich der Wahl des Komparators im Rahmen von „Scientific Advice“-Meetings mit nationalen Zulassungsbehörden in Europa [12-14] diskutiert. Diese Behörden akzeptierten Sorafenib als geeigneten Komparator bei einer vorangegangenen systemischen Therapie bei dieser Patientenpopulation.

Aus diesen Gründen wurde Sorafenib unabhängig von der Erstlinientherapie als Komparator in der AXIS-Studie gewählt.

In der klinischen Praxis spielt die Therapiesequenz Sunitinib gefolgt von Sorafenib eine große Rolle. Dies zeigt sich daran, dass Sorafenib und Everolimus zu je etwa 30% zur Zweitlinientherapie des Nierenzellkarzinoms angewendet werden [15]

Eine Reihe von klinischen Studien hat sich der Untersuchung dieser Therapiesequenz gewidmet und deutliche Hinweise auf eine Wirksamkeit von Sorafenib nach vorangegangener Sunitinib-Therapie geliefert. Die gepoolte Analyse von Studiendaten durch Stenner et al. mit 398 Patienten der Sequenz Sunitinib – Sorafenib zeigt die Wirksamkeit dieser Therapiefolge [16]. Die meisten der Studien waren retrospektive Analysen. Allerdings gibt es auch zwei prospektive einarmige Phase II-Studien zur Sequenz Sunitinib – Sorafenib. In der Phase II-Studie von Di Lorenzo et al. wurden 52 Patienten nach Progress unter Sunitinib eingeschlossen [17]. Die Patienten erhielten 400 mg Sorafenib 2 x täglich. Das objektive Ansprechen nach Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) betrug 9,6 % und die mediane Zeit bis zum Krankheitsprogress (time to progression, TTP) 16 Wochen (3,7 Monate). In die prospektive einarmige Phase II-Studie von Garcia et al. wurden Patienten nach Progress unter Sunitinib oder Bevacizumab eingeschlossen (N=48), die lt. Studienprotokoll ebenfalls 2 x täglich 400 mg Sorafenib erhielten [18]. Für die mit Sunitinib vorbehandelten Patienten wurde ein progressionsfreies Überleben von 4,4 Monaten berichtet (n=27).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie von Axitinib kommt auch Everolimus für die Patienten infrage, die mit Sunitinib behandelt wurden. Gegen die Wahl von Everolimus als zweckmäßige Vergleichstherapie spricht aus Sicht von Pfizer, dass es nicht der Komparator in der AXIS-Studie war. Everolimus konnte damals gar nicht als Komparator berücksichtigt werden, da es erst im August 2009 in Europa (USA: März 2009) zugelassen wurde und damit etwa zwei Jahre nach Beginn der Studienplanung der AXIS-Studie und knapp ein Jahr nach Einschluss des ersten Patienten in die Studie verfügbar war [4, 19]. Wie oben dargestellt, spiegelt sich dies auch in den Leitlinien von vor 2009 wieder. Für die Wahl von Everolimus als zweckmäßige Vergleichstherapie sprechen die aktuellen Empfehlungen für Deutschland, die die Behandlung mit Everolimus als Therapie der ersten Wahl für Patienten, bei denen eine gegen „vascular endothelial growth factor“ (VEGF)-gerichtete Therapie versagt hat, sehen [20, 21]. Diese Empfehlungen begründen sich v.a. darauf, dass nur für Everolimus Ergebnisse einer Phase-3-Studie (RECORD-1) für diese Population vorliegen [22]. Weiterhin ist nur

Everolimus in der Europäischen Union und damit in Deutschland zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zugelassen, bei denen es während oder nach einer gegen den VEGF-gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt [4].

Weiterhin bestehen zwischen der AXIS-Studie und der RECORD-1-Studie maßgebliche Unterschiede im Studiendesign:

- 79% der in die RECORD-1-Studie eingeschlossenen Patienten erhielten Everolimus bzw. Placebo in Dritt-, Viert- oder sogar Fünftlinientherapie. Nur 21% der Patienten waren reine Zweitlinientherapie-Patienten, wovon 56 Patienten in der Erstlinie Sunitinib erhalten hatten [23]. Dagegen bestand die gesamte Studienpopulation der AXIS-Studie aus reinen Zweitlinientherapie-Patienten. 389 Patienten waren in der Erstlinie mit Sunitinib behandelt worden [7].
- Eingeschlossen wurden in die Everolimus-Studie auch Patienten wegen/nach einer Unverträglichkeit der Vortherapie (und nicht nur nach Progress) [24]. Demgegenüber wurden in die AXIS-Studie ausschließlich Patienten nach einem Progress unter der Vortherapie eingeschlossen.
- In der RECORD-1-Studie hatten 14% der Patienten, die mit Everolimus behandelt wurden, zu Beginn der Studie eine schlechte Prognose gemäß der Memorial Sloan-Kettering Cancer Center-(MSKCC)-Kriterien, wohingegen es in der AXIS-Studie 33% der mit Axitinib behandelten Patienten waren [7, 22].
- Everolimus wurde nicht gegen Sorafenib, wie Axitinib, in prospektiven randomisierten Studien klinisch getestet, sondern lediglich gegen Placebo.

Aufgrund der o.g. Gründe hält Pfizer Sorafenib auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie für die mit Sunitinib vorbehandelten Patienten.

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

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

Zur Begründung der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde auf Information von Zulassungsbehörden, der Hersteller der Vergleichstherapien sowie auf nationale Therapieempfehlungen und internationale Therapieleitlinien zum Nierenzellkarzinom und auf die in Modul 4 recherchierten Publikationen zu zwei Studien sowie zu klinischen Studien, die die Therapiesequenz Sunitinib – Sorafenib untersuchten, zurückgegriffen [3-5, 7-22]. Die in der Vorbemerkung zum Modul 3 genannten Versionen der Fachinformation Axitinib werden ebenfalls der Referenzliste zu Abschnitt 3.1 und entsprechend im Modul 5 ebenfalls unter Modul 3, Abschnitt 3.1 abgelegt [1, 2].

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Pfizer. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Inlyta (Axitinib), finaler Entwurf 2012a.
2. Pfizer. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Inlyta (Axitinib), finale Version 2012b.
3. Bayer. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation). Nexavar. Berlin: Bayer Pharma AG 2011 Oktober 2011.
4. Novartis. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Afinitor. 2012.
5. EC. European Commission. Health & Consumers Directorate-General. NOTE TO THE MEMBERS OF THE STANDING COMMITTEE ON MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE/STANDING COMMITTEE ON VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. Subject: Adoption of COMMISSION IMPLEMENTING DECISION granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Inlyta - Axitinib", a medicinal product for human use. EU/1/12/777/001-006 - EMEA/H/C/2406. Brussels 2012.
6. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-040, Axitinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss 2012.
7. Rini B. I., Escudier B., Tomczak P., Kaprin A., Szczylik C., Hutson T. E., et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Dec 3;378(9807):1931-9.
8. EMA. Summary of Product Characteristics Nexavar. [Internet] London: European Medicines Agency; 2009 [Aktualisierung 01.08.2012; Zugriff am 2012 09.08.]; Erhältlich über: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000690/WC500027704.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf).
9. FDA. NDA 21-923; 2005. [Internet] Rockville, USA: FDA, Department of Health & Human Services; 2005 [Aktualisierung 22.12.2005; Zugriff am 2012 09.08.]; Erhältlich über: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2005/021923ltr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2005/021923ltr.pdf).
10. Ljungberg B.; Hanbury, D.C.; Kuczyk, M.A.; Merseburger, A.S.; Mulders, P.F.A.; Patard, J.J.; et al. European Association of Urology. Guidelines on Renal Cell Carcinoma [Internet] Ort unbekannt 2007 [Aktualisierung Unbekannt; Zugriff am 2012 30.01.].
11. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Kidney Cancer, v.2.2007 Unbekannt: National Comprehensive Cancer Network; 2007.
12. Pfizer. Scientific Advice, Sweden: Axitinib (AG-013736). 2008d.
13. Ministerio de sanidad y consumo. Agencia espanalo de medicamentos y productos sanitarios. Axitinib (AG-013736). Scientific advice Report. 2008.
14. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen - Medicines Evaluation Board. Scientific Advice BWA 968 Axitinib. 2008.
15. Pfizer. Sutent tracking study in Metastatic Renal Cell Carcinoma; Wave 6 - November 2011 - E4538-4 Germany, UK, France, Spain & Italy; Wave 3 - November 2011 -

- E4538-4 Belgium, Greece, Portugal, Sweden, Switzerland, Netherlands, Austria.  
Power Point Präsentation. 2011e.
16. Stenner F., Chastonay R., Liewen H., Haile S. R., Cathomas R., Rothermundt C., et al. A pooled analysis of sequential therapies with sorafenib and sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. *Oncology*. 2012;82(6):333-40.
  17. Di Lorenzo G., Carteni G., Autorino R., Bruni G., Tudini M., Rizzo M., et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 20;27(27):4469-74.
  18. Garcia J. A., Hutson T. E., Elson P., Cowey C. L., Gilligan T., Nemeč C., et al. Sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma refractory to either sunitinib or bevacizumab. *Cancer*. 2010 Dec 1;116(23):5383-90.
  19. FDA. NDA 22-334; 2009. [Internet] Rockville, USA: FDA, Department of Health & Human Services; 2009 [Aktualisierung 02.04.2009; Zugriff am 2012 09.08.]; Erhältlich über:  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2009/022334s000ltr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2009/022334s000ltr.pdf).
  20. Miller K Bergmann L, Gschwend J, Keilholy U. Interdisziplinäre Empfehlungen zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms. *Aktuel Urol* 2011;42:242-6.
  21. Kirchner H Casper J, Gauler T, Overkamp F, Schmidinger M, De Santis M et al. DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie). Nierenzellkarzinom (Hypernephrom). Empfehlungen der Fachgesellschaft für Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. [Internet] Unbekannt. 2011 [Aktualisierung April 2012; Zugriff am 2012 09.08.]; Erhältlich über:  
<http://www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/nierenzellkarzinom%20%28hypernephrom%29>.
  22. Motzer R. J., Escudier B., Oudard S., Hutson T. E., Porta C., Bracarda S., et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2010 Sep 15;116(18):4256-65.
  23. Calvo E., Escudier B., Motzer R. J., Oudard S., Hutson T. E., Porta C., et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *Eur J Cancer*. 2012 Feb;48(3):333-9.
  24. Bracarda S., Hutson T. E., Porta C., Figlin R. A., Calvo E., Grunwald V., et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma patients intolerant to previous VEGFr-TKI therapy: A RECORD-1 subgroup analysis. *British journal of cancer*. 2012;106(9):1475-80.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Das Nierenzellkarzinom ist der dritthäufigste urologische Tumor und stellt lediglich 2-3 % aller malignen Erkrankungen in Europa dar [10]. In Deutschland waren 2008 unter allen Tumorneuerkrankungen 2,5 % (Frauen) bzw. 3,6 % (Männer) Nierentumore [25]. Laut Robert Koch-Institut (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) stellt das Nierenzellkarzinom bei Erwachsenen 90 % aller malignen Tumoren der Niere dar [25]. Damit kann in etwa von einer Inzidenz des Nierenzellkarzinoms unter allen Tumorneuerkrankungen 2008 in Deutschland von ca. 2,1 % (Frauen) bzw. von ca. 3,1 % (Männer) ausgegangen werden. Die Inzidenz steigt in Europa mit ca. 2 % pro Jahr. Für Deutschland wird in 2012 mit ca. 15.100 Neuerkrankungen gerechnet [10, 25-27].

In Deutschland bewegen sich die altersstandardisierten Erkrankungsraten bösartiger Neubildungen der Niere einschl. des Nierenzellkarzinoms seit Ende der 1990er Jahre bei Männern und Frauen auf einem konstanten Niveau, wobei die Erkrankungsrate der Männer deutlich höher liegt als die der Frauen. Im Vergleich dazu steigen die absoluten Neuerkrankungszahlen in den letzten Jahren leicht an. Bei den altersstandardisierten Mortalitätsraten ist bei beiden Geschlechtern hingegen ein rückläufiger Trend zu beobachten [25]. Die Zahl der von der Erkrankung Betroffenen (Prävalenz) ist in den letzten Jahren weiter angestiegen. Frauen in der Altersgruppe über 70 Jahre und Männer über 60 Jahre waren am stärksten von diesem Zuwachs betroffen, der sich erwartungsgemäß in den nächsten Jahren noch fortsetzen wird [28]. Das Altersmaximum bei Erstdiagnose liegt bei 60 bis 70 Jahren [10].

Das Nierenzellkarzinom ist bei Diagnose im Allgemeinen symptomarm. Lokal bedingte Symptome oder Befunde können schmerzlose Makrohämaturie, Flankenschmerz, eine tastbare Raumforderung oder eine neu aufgetretene Varikozele sein und sind in der Regel Zeichen einer fortgeschrittenen Erkrankung. Allgemeine Krankheitszeichen bei fortgeschrittenen oder metastasierten Tumoren können Gewichtabnahme, Müdigkeit, Anämie und paraneoplastische Syndrome wie Polyzythämie, Fieber unklarer Genese, Neuropathie oder Hyperkalzämie sein. Nur ausnahmsweise tritt bei Erstdiagnose die klassische Symptom-Befundtrias der Erkrankung (Flankenschmerz, Makrohämaturie, tastbare abdominale Raumforderung) auf. Mehr als 50 % der Nierenzellkarzinome werden heute zufällig bei Ultraschalluntersuchungen oder in der Computertomographie entdeckt.

Histologisch wird zwischen klarzelligem und nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom unterschieden, wobei die meisten Nierenzellkarzinome (80-90 %) vom klarzelligen Typ sind [10]. Unter den nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinomen wird weiter unterschieden in papilläre (10-15 %) und chromophobe Nierenzellkarzinome (3-5 %) sowie in Ductus Bellini Karzinome (0,6 %) [29].

Das Risiko, an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken kann durch genetische oder erworbene Faktoren erhöht sein.

Genetische Risikofaktoren [30]:

- von Hippel - Lindau - Syndrom: Prädisposition für ein klarzelliges Nierenzellkarzinom
- Birt-Hogg-Dubé Syndrom: Prädisposition für ein chromophobes Nierenzellkarzinom

Erworbene Risikofaktoren [31]:

- Adipositas
- Rauchen
- Bluthochdruck
- Chronische Niereninsuffizienz im Endstadium

Die Stadien des Nierenkarzinoms werden nach der TNM-Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) wie folgt eingeteilt [32]:

#### T: Tumorgroße und Ausdehnung

Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden

T0 kein Primärtumor nachweisbar

T1 Tumor begrenzt auf die Niere und  $\leq 7$  cm

T1a Tumor 4 cm oder weniger in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere

T1b Tumor mehr als 4 cm, aber nicht mehr als 7 cm in größter Ausdehnung

T2 Tumor mehr als 7 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere

T2a Tumor mehr als 7 cm, aber nicht mehr als 10 cm in größter Ausdehnung

T2b Tumor mehr als 10 cm in größter Ausdehnung

T3 Tumor breitet sich in größere Venen aus oder infiltriert direkt perirenales Gewebe, jedoch nicht in ipsilaterale Nebenniere und nicht über die Gerota-Faszie hinaus

T3a Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Nierenvene oder ihre segmentalen Äste (mit muskulärer Wand) oder mit Infiltration des perirenal und/oder peripelvinen Fettgewebes, aber nicht über die Gerota-Faszie hinaus

T3b Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Vena cava unterhalb des Zwerchfells

T3c Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Vena cava oberhalb des Zwerchfells oder mit Infiltration der Wand der Vena cava

T4 Tumor infiltriert über die Gerota-Faszie hinaus (eingeschlossen die kontinuierliche Ausbreitung in die ipsilaterale Nebenniere)

#### N: Lymphknoten

Nx Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastase(n) in einem regionären Lymphknoten
- N2 Metastasen in mehr als einem Lymphknoten

M: Metastasen

- M0 keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

Ausgehend von der TNM-Klassifikation werden die Krankheitsstadien nach UICC wie folgt eingeteilt [32]:

Stadium I:	T1N0M0
Stadium II:	T2N0M0
Stadium III:	T3N0M0 oder T1-3N1M0
Stadium IV	T4, jedes N, M0 oder jedes T, jedes N, M1

Die im vorliegenden Dossier betrachtete Zielpopulation sind Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom [renal cell carcinoma, RCC] nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin. Das fortgeschrittene Nierenkarzinom entspricht weitestgehend dem Stadium IV der UICC Einteilung [10] und bezieht sich auf Patienten mit Metastasen oder einem nicht resezierbaren Primärtumor.

Die Prognose des Nierenzellkarzinoms ist entscheidend abhängig vom Stadium bei Erstdiagnose. Eine kurative Chance besteht nur durch chirurgische Entfernung des Tumors bei lokal begrenzten Stadien. Beim fortgeschrittenen bzw. metastasierten Nierenzellkarzinom (Stadium IV: Ausdehnung des Tumorwachstums bis in benachbarte Organe/Strukturen oder Vorliegen von Metastasen) beträgt die 5-Jahres Überlebensrate trotz verschiedener schon verfügbarer Therapieoptionen nur 8 % [26].

Zusätzlich spielen Risikofaktoren eine Rolle, die die Prognose weiter beeinflussen. Diese werden im MSKCC-Score, auch Motzer-Score genannt, der auch in der aktuellen Version von 2002 in den Leitlinien enthalten ist, wie folgt zusammengefasst: [33-35]:

- LDH > 1,5 des oberen Normwertes
- Karnofsky Index < 80 %
- Hämoglobin unterhalb des unteren, geschlechtsspezifischen Normwertes
- Calcium (korrigierter Wert) > 2,5 mmol/l (> 10 mg mg/dl)
- Zeit von der Erstdiagnose bis zum Beginn der systemischen Therapie < 1 Jahr

Neben der Version von 2002 gibt es den MSKCC-Score auch noch in den Versionen von 1999 und 2004:

Ursprüngliche Version aus 1999:

- LDH > 1,5 des oberen Normwertes
- Calcium (korrigierter Wert) > 2,5 mmol/l (> 10 mg/dl)
- Hämoglobin unterhalb des unteren, geschlechtsspezifischen Normwertes
- Karnofsky Index < 80 %

- Nephrektomie (ja/nein)

Version 2004 (für vortherapierte Patienten):

- Calcium (korrigierter Wert) > 2,5 mmol/l (> 10 mg/dl)
- Hämoglobin unterhalb des unteren, geschlechtsspezifischen Normwertes
- Karnofsky Index < 80 %

In Abhängigkeit von der Anzahl der vorliegenden Risikofaktoren wird die Prognose in der Zielpopulation als günstig (kein Risikofaktor), intermediär (1 oder 2 Risikofaktoren) oder schlecht (mehr als 2 Risikofaktoren) eingestuft. Eine günstige Prognose geht dabei mit einem 1- bzw. 3-Jahresüberleben von 71 %-83 % bzw. 31-45 %, eine intermediäre Prognose mit einem 1- bzw. 3-Jahresüberleben von 42-58 % bzw. 7-17 % und eine ungünstige Prognose mit einem 1- bzw. 3-Jahresüberleben von 12-20 % bzw. 0-2 % einher [33, 34].

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Das Nierenzellkarzinom ist ein durch eine deregulierte Angiogenese charakterisierter Tumor. Der VEGF ist dabei der wichtigste Wachstumsfaktor, der Angiogenese und Gefäßerhalt bewirken kann. Weiter wichtig für das Gefäßwachstum sind Kapillardeckzellen (Perizyten), deren Wachstum vor allem durch den Platelet Derived Growth Factor (PDGF) angeregt wird. Da es beim Nierenzellkarzinom zu einer Überexprimierung von VEGF kommt, stellt die zielgerichtete Hemmung des VEGF-Signalweges die direkte therapeutische Option zur effektiven Angiogenesehemmung beim metastasierten Nierenzellkarzinom (mRCC) dar. Aus diesem Grund sind die VEGF-Signalwege daher die derzeit wichtigsten therapeutischen Angriffspunkte beim metastasierten Nierenzellkarzinom, über deren zielgerichtete Hemmung der Therapieerfolg bestimmt wird [11]. Die Hemmung des Enzyms mTOR im PI3K-AKT-mTOR-Signalweg stellt eine weitere Möglichkeit dar, im späteren Verlauf der Signalkaskade die Angiogenese indirekt zu hemmen. In den letzten Jahren ist eine Reihe von Substanzen, die in diese Signalwege eingreifen, für die Therapie zugelassen worden. Diese Substanzen (VEGF-Rezeptor-Tyrosinkinaseinhibitoren, mTOR-Inhibitoren) haben die zuvor als Standard eingesetzten Zytokine mittlerweile abgelöst und Eingang in die nationalen und internationalen Leitlinien und Therapieempfehlungen gefunden [36].

Die US amerikanischen Leitlinien zum Nierenkrebs des „National Comprehensive Cancer Network (NCCN)“ geben folgende Empfehlungen beim vorbehandelten Nierenzellkarzinom vom überwiegend klarzelligen Typ [37]:

- Unabhängig von der Vortherapie:
  - Axitinib (Kategorie 1 Empfehlung)
- Bei Vortherapie mit Zytokinen (Interferon-alpha, Interleukin-2):
  - Sorafenib, Pazopanib und Sunitinib (Kategorie 1 Empfehlung) sowie
  - Temsirolimus und Bevacizumab (Kategorie 2A Empfehlung)

- Bei Vortherapie mit VEGF-Rezeptorinhibitoren:
  - Everolimus (Kategorie 1 Empfehlung),
  - Sorafenib und Sunitinib (Kategorie 2A Empfehlung),
  - Temsirolimus und Bevacizumab (Kategorie 2B Empfehlung) sowie
  - Pazopanib (Kategorie 3 Empfehlung)

Desweiteren gelten Zytokine als Kategorie 2B Empfehlungen für die Zweitlinientherapie (unabhängig von der Vortherapie).

Die European Association of Urology (EAU) empfiehlt in ihren evidenzbasierten Leitlinien zum Nierenzellkarzinom im Einzelnen folgende Substanzen zur Zweitlinientherapie des Nierenzellkarzinoms in Abhängigkeit der Vortherapie [10]:

- Bei Vortherapie mit Zytokinen (Interferon-alpha, Interleukin-2):
  - Sorafenib oder Pazopanib
- Bei Vortherapie mit VEGF-Rezeptorinhibitoren:
  - Everolimus
- Bei Vortherapie mit einem mTOR-Inhibitor:
  - Teilnahme an klinischen Studien (Grad C-Empfehlung)

Für Deutschland wurden im März 2011 von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie folgende Empfehlungen für die Zweitlinientherapie ausgesprochen [21]:

- Bei Vortherapie mit Zytokinen (Interferon-alpha, Interleukin-2):
  - als erste Wahl Sorafenib und Pazopanib,
  - als Therapie zweiter Wahl: Sunitinib
- Bei Vortherapie mit VEGF-Rezeptorinhibitoren:
  - Everolimus als erste Wahl
  - alternativ auch andere Tyrosinkinaseinhibitoren
  - nach Temsirolimus: Teilnahme an klinischen Studien

Im von der Arbeitsgruppe Nierenzellkarzinom der Deutschen Krebsgesellschaft dargestellten Therapiealgorithmus werden die Empfehlungen bei Vortherapie mit zielgerichteten Substanzen etwas enger und in Anlehnung an die EAU wie folgt gefasst [20]:

- Bei Vortherapie mit VEGF-Rezeptorinhibitoren: Everolimus als erste Wahl, klinische Studien als zweite Wahl
- Bei Vortherapie mit mTOR-Inhibitoren: klinische Studien als erste und zweite Wahl

Aus den Leitlinien wird deutlich, dass zur Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms in der Zielpopulation, d.h. nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin, grundsätzlich ein hoher Bedarf für wirksame und gut verträgliche Therapien besteht.

In einer Schwedischen Populations-basierten Studie konnte gezeigt werden, dass sich das Gesamtüberleben der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Einführung der zielgerichteten Therapien um knapp ein Viertel verlängert hat [38, 39]. Durch die neuen Therapeutika bestehen heute außerdem mehr Möglichkeiten einer sequentiellen Therapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom. Die Effekte verschiedener sequentieller Therapien auf den weiteren Verlauf der Tumorerkrankung sind jedoch noch nicht systematisch in prospektiven randomisierten Phase 3-Studien untersucht.

Die Ergebnisse der AXIS-Studie belegen, dass Axitinib eine wirksame und verträgliche Option in der Therapiesequenz des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms ist [7].

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Datenlage zur Inzidenz und Prävalenz des metastasierenden Nierenzellkarzinoms in Deutschland, insbesondere unter Berücksichtigung der Therapielinie, ist spärlich. Gemäß der gemeinsamen Veröffentlichung der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) und des Robert Koch-Instituts (RKI) erkrankten im Jahre 2008 in Deutschland etwa 14.500 Patienten neu an bösartigen Neubildungen der Niere [25]. Für das Jahr 2012 wird diese Inzidenz auf etwa 15.100 Neuerkrankungen geschätzt (Tabelle 3-1). Der leichte Anstieg der Inzidenz wird hierbei im Wesentlichen auf die Altersentwicklung in der Bevölkerung zurückgeführt. Die Erkrankungsrate liegt bei Männern deutlich höher als bei Frauen und steigt mit dem Alter an (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-1: Inzidenz des Nierenkarzinoms (ICD-10: C64) in Deutschland nach Geschlecht (Neuerkrankungen)

Beobachtungsjahr	Gesamt	Männer	Frauen
2007	14.320	8.830	5.490
2008	14.500	8.960	5.540
2012 (Prognose)	15.100	9.300	5.800

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an [25]

Tabelle 3-2: Altersspezifische Erkrankungsraten für das Nierenkarzinom (ICD-10: C64) pro 100.000 Menschen aus den Jahren 2007-2008

Altersgruppe (Jahre)	Gesamt	Männer	Frauen
0-4	3,94	2,02	1,92
5-9	1,33	0,41	0,92
10-14	0,30	0,15	0,15
15-19	0,40	0,18	0,22
20-24	0,41	0,20	0,21
25-29	1,05	0,49	0,56
30-34	2,20	1,56	0,64
35-39	5,26	3,61	1,65
40-44	10,95	6,97	3,98
45-49	18,38	12,95	5,43
50-54	31,81	22,07	9,74
55-59	51,51	35,78	15,73
60-64	70,51	47,78	22,73
65-69	97,35	65,2	32,15
70-74	123,9	81,48	42,45
75-79	144,73	94,56	50,17
80-84	139,72	92,01	47,71
85+	97,83	63,31	34,52

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an [25]

Die Prävalenz des Nierenkarzinoms liegt für die betrachteten Jahre gemäß RKI und der GEKID [25] um den Faktor 3,4 höher als die Inzidenz, wie Tabelle 3-3 zu entnehmen ist. Weitere Daten zur Prävalenz lassen sich aus den vorhandenen Informationen nicht entnehmen.

Tabelle 3-3: 5-Jahres Prävalenz\* des Nierenkarzinoms (ICD-10: C64) in Deutschland

Beobachtungsjahr	Gesamt	Männer	Frauen
2007	48.600	30.000	18.600
2008	49.900	30.800	19.100
2012 (Prognose)	51.700	31.700	20.000

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an [25], \*5-Jahresprävalenz ist Anzahl der am Ende des Beobachtungsjahr noch lebende Personen, welche innerhalb von 5 Jahren zuvor an Nierenkrebs erkrankt sind.

Der Anteil der Nierenzellkarzinome unter den Neuerkrankungen wurde vom RKI und der GEKID für Erwachsene mit 90 % angegeben. Für das Nierenzellkarzinom ergeben sich damit folgende, in Tabelle 3-4 dargestellten Inzidenzen.

Tabelle 3-4: Inzidenzschätzer des Nierenzellkarzinoms in Deutschland

Beobachtungsjahr	Gesamt	Männer	Frauen
2007	12.888	7.947	4.941
2008	13.050	8.064	4.986
2012	13.590	8.370	5.220

Quelle: [25] + Anwendung des Faktors 0.9

Desweiteren wurde für den Anteil an Neudiagnosen im fortgeschrittenen Stadium des Nierenkrebs (Stadium III und IV bzw. mit T3 und T4 nach der TNM Klassifikation) ein Anteil von 26 % [25] angegeben.

Die sich daraus ergebenden Inzidenzschätzer für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom sind in Tabelle 3-5 dargestellt. Die so bestimmte Inzidenz des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms lässt eine leichte Überschätzung der Inzidenz erwarten, da alle Altersgruppen inklusive Kinder, bei denen andere Nierenkrebsarten im Vordergrund stehen, berücksichtigt werden. Der Anteil der Nierenzellkarzinomen an allen Nierenkrebsarten liegt bei Kindern zwischen 1,9 % und 6 % und damit deutlich unter 90 % [40]. Außerdem sind Neudiagnosen mit T3 im Anteil der Neudiagnosen im fortgeschrittenen Stadium enthalten. Unter T3 können auch Patienten fallen, bei denen keine Metastasierung und/oder kein Lymphknotenbefall vorliegen und die damit eventuell nicht der Zielpopulation des vorliegenden Dossiers angehören. In der Schätzung nicht berücksichtigt sind mangels Daten Patienten, für welche der Tumor in einem frühen Stadium diagnostiziert wurde und dann im Laufe der Zeit metastasiert. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass der Anteil dieser Patienten durch den Einschluss von Kindern und Patienten mit T3 ohne Metastasierung und/oder Lymphknotenbefall aufgewogen wird.

Tabelle 3-5: Inzidenzschätzer des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms in Deutschland

Beobachtungsjahr	Gesamt	Männer	Frauen
2007	3.351	2.066	1.285
2008	3.393	2.097	1.296
2012	3.533	2.176	1.357

Quelle: [25] + Anwendung des Faktors 0.26 auf die geschätzte Inzidenz der Nierenzellkarzinome

In den epidemiologischen Krebsregister von Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Schleswig-Holstein sowie dem Gemeinsamen Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen finden sich zum Teil andere Angaben zum Anteil der Nierenzellkarzinome und zum Anteil der fortgeschrittenen Stadien an den Neudiagnosen des Nierenkrebs [41-45] . Für die vorliegenden Berechnungen der Patientenzahlen wurden, wie beschrieben, die Angaben vom RKI und der GEKID herangezogen, da dies Schätzungen für Gesamtdeutschland sind. Allerdings wurden Daten aus den regionalen Krebsregistern genutzt, um die minimale und maximale Patientenzahl zu schätzen. Die Berechnungen sind in Modul 5 hinterlegt [46] und die Ergebnisse in Tabelle 3-9 dargestellt.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

### Prävalenz

Daten zur zukünftigen Entwicklung der Prävalenz des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms in Deutschland liegen nicht vor. Aus diesem Grund kann keine verlässliche Schätzung zur Prävalenzentwicklung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms für die kommenden Jahren abgegeben werden.

Allerdings ist durch die Zulassung 6 zielgerichteter Substanzen (Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib, Bevacizumab, Everolimus, Temsirolimus) in den letzten 7 Jahren zu erwarten, dass das Gesamtüberleben der Patienten durch die neuen Therapiemöglichkeiten steigt. In einer Schwedischen Populations-basierten Studie konnte ein verlängertes Gesamtüberleben für Patienten mit Erstdiagnose (2006-2008) nach Einführung der zielgerichteten Therapien im Vergleich zum Zeitraum 2000 bis 2005 gezeigt werden [39]. Dadurch würde auch die Prävalenz steigen. Allerdings kann der Anstieg nicht quantifiziert werden.

### Inzidenz

Die altersstandardisierten Erkrankungsrate des Nierenkarzinoms bewegen sich seit Ende der 1990er Jahren bei Männern wie Frauen auf einem konstanten Niveau und können weiterhin als konstant angenommen werden. Für die absoluten Neuerkrankungsrate wird jedoch aufgrund der Bevölkerungsentwicklung ein leichter Anstieg erwartet [25]. Weitere Einflüsse auf die Inzidenzen sind zum derzeitigen Kenntnisstand nicht absehbar.

Tabelle 3-6 und Tabelle 3-7 fassen die der Prognose zugrundegelegten Annahmen der alters- und geschlechtsspezifischen Bevölkerungsentwicklung und der Inzidenzrate des Nierenkarzinoms zusammen [47].

Tabelle 3-6: Annahmen zur Entwicklung der Inzidenz des Nierenkarzinoms - Männer

Altersgruppe (Jahre)	Erkrankungsrate Nierenkarzinom (pro 100.000 Einwohner)	Einwohner (pro 100.000)				
		2013	2014	2015	2016	2017
0-4	2,02	17,06	16,95	16,95	16,97	17,01
5-9	0,41	17,81	17,69	17,48	17,36	17,28
10-14	0,15	19,48	19,06	18,73	18,34	18,05
15-19	0,18	20,68	20,55	20,49	20,46	20,15
20-24	0,20	24,30	23,48	22,69	21,83	21,52
25-29	0,49	25,07	25,41	25,67	25,98	25,69
30-34	1,56	25,08	25,26	25,36	25,25	25,35
35-39	3,61	23,52	23,62	23,86	24,42	24,85
40-44	6,97	37,41	35,09	32,90	31,01	29,70
45-49	12,95	29,19	28,80	28,22	27,44	26,28
50-54	22,07	33,31	34,36	35,12	35,57	35,79
55-59	35,78	28,09	28,78	29,61	30,54	31,49
60-64	47,78	24,81	25,28	25,54	25,80	26,28
65-69	65,2	19,29	19,25	19,71	21,30	22,41
70-74	81,48	22,64	21,94	20,90	18,80	17,41
75-79	94,56	15,91	17,15	18,09	18,88	19,28
80-84	92,01	9,21	9,16	9,63	10,22	10,97
85+	63,31	5,76	6,24	6,67	7,10	7,39

Quelle: eigene Darstellung auf Basis von [25], [47] - Bevölkerungsprognose unter Berücksichtigung eines jährlichen Auswanderungssaldo von 200.000 Einwohner

Tabelle 3-7: Annahmen zur Entwicklung der Inzidenz des Nierenkarzinoms - Frauen

Altersgruppe (Jahre)	Erkrankungsrate Nierenkarzinom (pro 100.000 Einwohner)	Einwohner (pro 100.000)				
		2013	2014	2015	2016	2017
0-4	1,92	16,16	16,06	16,05	16,07	16,11
5-9	0,92	16,89	16,78	16,56	16,44	16,38
10-14	0,15	18,48	18,09	17,81	17,39	17,11
15-19	0,22	19,69	19,59	19,50	19,51	19,23
20-24	0,21	23,32	22,56	21,83	21,02	20,76
25-29	0,56	24,27	24,52	24,74	25,00	24,70
30-34	0,64	24,52	24,69	24,73	24,55	24,56
35-39	1,65	23,05	23,14	23,37	23,94	24,35
40-44	3,98	36,10	33,98	32,01	30,26	29,06
45-49	5,43	27,96	27,64	27,11	26,43	25,37
50-54	9,74	32,60	33,53	34,17	34,47	34,60
55-59	15,73	28,32	28,84	29,54	30,40	31,29
60-64	22,73	25,83	26,42	26,74	26,92	27,29
65-69	32,15	20,79	20,70	21,13	22,85	24,13
70-74	42,45	26,11	25,22	23,95	21,54	19,88
75-79	50,17	20,57	22,00	23,06	23,88	24,28
80-84	47,71	14,34	14,07	14,51	15,16	16,05
85+	34,52	14,76	15,09	15,39	15,68	15,79

Quelle: eigene Darstellung auf Basis von [25], [47] - Bevölkerungsprognose unter Berücksichtigung eines jährlichen Auswanderungssaldo von 200.000 Einwohner

Die Hochrechnung für die Inzidenz des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms ergibt sich anteilig aus der auf obigen Annahmen basierenden Inzidenz des Nierenkarzinoms, in dem zunächst pro Alters- und Geschlechtsgruppe die Anzahl der zu erwartenden neu auftretenden Nierenkarzinome berechnet und im Anschluss aufaddiert werden.

In Analogie zur Herleitung der in Tabelle 3-5 dargestellten Inzidenzschätzungen bestimmt sich die Inzidenzprognose für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinoms anteilig aus der Prognose für das Nierenkarzinom unter den Annahmen eines 90 % Anteils der Nierenzellkarzinome an den Nierenkarzinomen und eines 26 % Anteils an fortgeschrittenen Nierenzellkarzinomen an den neu diagnostizierten Nierenzellkarzinomen.

Bis zum Jahre 2017 ergibt sich daraus ein leichter Anstieg der jährlichen Inzidenz von 3.533 Patienten im Jahre 2012 auf bis zu 3.761 Patienten in 2017 (Tabelle 3-9).

Dieser Prognose zugrundegelegt ist hierbei insbesondere die Annahme, dass der 90 % Anteil der Nierenzellkarzinome an den Nierenkarzinomen und der 26 % Anteil an fortgeschrittenen Nierenzellkarzinomen an den neu diagnostizierten Nierenzellkarzinomen in den nächsten

Jahren trotz leicht veränderter Alterszusammensetzung der Bevölkerungszahlen übertragen werden können.

Nachdem zu altersabhängigen Schwankungen der Anteile der Nierenzellkarzinome bzw. der fortgeschrittenen Nierenzellkarzinome an den neu diagnostizierten Nierenkreberkrankungen keine Daten vorliegen, können hierzu keine spezifischeren Berechnungen durchgeführt werden.

Grundsätzlich wird angenommen, dass sich die Verschiebungen in der Alterspyramide innerhalb des betrachteten Zeithorizonts von 5 Jahren nur marginal auf den relativen Anteil der Nierenzellkarzinome an den neu diagnostizierten Nierenkreberkrankungen von 90 % auswirken werden und dieser somit stabil bleibt.

Entsprechendes wird für den Anteil der fortgeschrittenen Nierenzellkarzinome an den neu diagnostizierten Nierenzellkarzinomen angenommen.

Tabelle 3-8 fasst die Annahmen zu den Patientenanteilen jeweils für das Basis-, Minimal und Maximalszenarios zusammen. Die Ergebnisse zur Prognose der Inzidenz des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms ist in Tabelle 3-9 enthalten.

Tabelle 3-8: Zusammenfassung der Annahmen für das Basis-, Minimal- und Maximalszenario zur Inzidenz des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms

	<b>Minimalszenario</b>	<b>Basisszenario</b>	<b>Maximalszenario</b>
Anteil der Nierenzellkarzinome am Nierenkrebs <sup>1</sup>	90 %	90 %	96,3 %
Anteil der fortgeschrittenen Stadien an den Neudiagnosen des Nierenkrebs <sup>1</sup>	16,4 %	26 %	37,8 %
Patienten, die eine 2. Linientherapie erhalten <sup>2</sup>	56,1 %	61,4 %	66,6 %
Patienten mit Erstlinientherapien Sunitinib <sup>2</sup>	39,6%	49,5%	59,5 %
Patienten mit Erstlinientherapie mit einem Zytokin <sup>3</sup>	0 % [48]	0,03 %	3,5 %
Patienten in einer klinischen Studie	10,8 % [48]	0 %	0 %

<sup>1</sup> Es wird für das Minimal- und Maximalszenario jeweils der niedrigste bzw. höchste Anteil aus allen Registern herangezogen.

<sup>2</sup> Für das Minimalszenario wurde die untere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls für den im Basisszenario verwendeten Wert herangezogen; für das Maximalszenario entsprechend die obere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls.

<sup>3</sup> Für das Maximalszenario wurde die obere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls für den im Basisszenario verwendeten Wert herangezogen Quelle: [46]

Tabelle 3-9: Prognose der Inzidenz des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms von 2013 bis 2017 (inkl. minimalen und maximalen Inzidenzen)

	<b>Gesamtinzidenz</b>	<b>Inzidenz Männer</b>	<b>Inzidenz Frauen</b>
2012	3.533 (2.643 – 5.498)	2.176 (1.628 – 3.386)	1.357 (1.015 – 2.112)
Hochrechnung 2013 bis 2017			
2013	3.591 (2.686 – 5.588)	2.240 (1.675 – 3.486)	1.351 (1.010 – 2.102)
2014	3.634 (2.718 – 5.654)	2.271 (1.698 – 3.534)	1.363 (1.019 – 2.120)
2015	3.681 (2.753 – 5.727)	2.304 (1.723 – 3.585)	1.376 (1.029 – 2.142)
2016	3.720 (2.782 – 5.789)	2.333 (1.745 – 3.630)	1.387 (1.037 – 2.158)
2017	3.761 (2.813 – 5.852)	2.362 (1.766 – 3.675)	1.399 (1.046 – 2.177)

Quelle: eigene Berechnung auf Basis von [25], [47]

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).*

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</b>
Axitinib	919

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.*

Die zur Anwendung von Axitinib relevante Zielpopulation sind Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener systemischer Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin, d.h. eine Teilmenge der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Zur Abschätzung der jährlichen Anzahl der für Axitinib in Frage kommenden GKV-Patienten werden zwei Datenquellen herangezogen, welche zunächst kurz beschrieben werden. Beide Datenquellen werden trotz einiger Limitationen zur Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation herangezogen, da für Deutschland keine anderen Daten vorliegen.

Aufgrund der Limitationen werden ebenso wie im vorangegangenen Abschnitt minimale und maximale Werte angegeben. Die Annahmen und Berechnungen sind in Modul 5 hinterlegt [46].

### *Beschreibung der zugrundegelegten Datenquellen*

#### *1. Datenquelle: RCC-Register*

In Deutschland wird aktuell eine klinische Registerstudie (RCC-Register) zu den realen Therapiemodalitäten beim metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom durchgeführt, um die Versorgungsrealität in Deutschland darzustellen [48].

In das Studienregister eingeschlossen werden Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die aufgrund ihrer Behandlungsbedürftigkeit eine zugelassene oder experimentelle schulmedizinische Therapie erhalten.

Am RCC-Register beteiligen sich onkologische und urologische Schwerpunktpraxen sowie Kliniken in ganz Deutschland.

Die hier verwendeten Zahlen basieren auf dem Zwischenbericht mit Datenstand vom 15.11.2011. In diese Auswertung gingen Daten von etwa 800 Patienten ein.

#### *2. Datenquelle: Tracking Survey*

Bei den von Pfizer erhobenen Marktforschungsdaten im Rahmen des Tracking Survey handelt es sich um seit 2007 einmal jährlich erhobene Daten zur Anwendungshäufigkeit der verfügbaren systemischen Therapien beim metastasierten Nierenzellkarzinom in Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Spanien und Italien. Seit 2010 werden Daten auch aus weiteren Ländern der EU (Belgien, Griechenland, Niederlande, Österreich, Portugal, Schweden, Schweiz) erfasst. Es werden Erst-, Zweit- und Drittlinientherapien erhoben. Zusätzlich wird monatlich erfragt, wie viele Ärzte an der Dokumentation teilnehmen und welche Zentrumstypen sich beteiligen. Die Erhebung erfolgt Internet-basiert [15].

Für das Tracking Survey werden die Zahlen der Befragung aus dem Zeitraum zwischen 29.08.2011 und dem 17.10.2011 herangezogen, um die aktuelle Versorgungssituation so zeitnah wie möglich darzustellen. Aus diesem Befragungszeitraum liegen Daten zur regulären Erstlinientherapie (d.h. Therapien außerhalb von klinischen Studien) von insgesamt 345 Patienten vor. Die Anzahl der teilnehmenden Ärzte betrug 130.

Die Spezialisierung der Ärzte war wie folgt:

- Onkologen: 78
- Urologen: 52

Die Ärzte verteilten sich auf verschiedene Zentrentypen wie folgt:

- Onkologen im Krankenhaus: 48
- Urologen im Krankenhaus: 36
- Niedergelassene Onkologen oder Urologen: 46

Über eine systematische Auswahl der teilnehmenden Zentren und Ärzte ist nichts bekannt.

### *Jährliche Anzahl an Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in Zweitlinientherapie*

Zur Abschätzung der jährlichen Patientenzahlen in der zweiten Therapielinie wird die Inzidenz zum fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms herangezogen.

Im RCC-Register erhielten von den ersten 350 Erstlinien-Patienten 215 Patienten eine zweite Therapielinie (61,4 %). Unter Berücksichtigung des Stichprobenfehlers wurde ein 95 % Clopper-Pearson Konfidenzintervall (eigene Berechnungen) berechnet, welches für den Anteil an Patienten, die nach einer Erstlinientherapie eine zweite Therapielinie erhalten, einen 95 % Konfidenzbereich von 56,1 % bis 66,6 % ergibt.

Gemäß der vorausgegangenen Darstellung erkranken gemäß Tabelle 3-9 jährlich etwa 3.533 Patienten an einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom (Stand: 2012). Hiervon erhalten 61,4 % eine Zweitlinientherapie. Dies ergibt dann eine geschätzte jährliche Inzidenz von 2.170 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die eine Zweitlinientherapie erhalten.

### *Anteil der Erstlinientherapien mit Sunitinib und Zytokinen*

Die Abschätzung des Anteils der Erstlinientherapien mit Sunitinib und Zytokinen erfolgt separat, basierend auf den Daten des RCC-Registers. Zur Berücksichtigung des Stichprobenfehlers werden 95 % Clopper-Pearson Konfidenzintervalle für den dort beobachteten Anteil berechnet (eigene Berechnungen). Die Resultate des Tracking Surveys werden entsprechend zu diesen Resultaten in Bezug gesetzt.

Der Anteil der Patienten mit Sunitinib als Erstlinientherapie betrug im RCC-Register über den Zeitraum von 2007 – 2011 59,3 % (95 % KI [55,8 %, 62,8 %]). Über den Beobachtungszeitraum ging der Anteil jedoch kontinuierlich von 69,2 % (95 % KI [60,0 %, 77,4 %]) in 2007 auf 49,5 % (95 %-KI [39,6 %, 59,5 %]) in 2011 zurück. In diesem Anteil enthalten sind auch Erstlinientherapien, welche im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt wurden.

Das Tracking Survey berichtete für 2011 einen 61 %igen Marktanteil von Sunitinib (n = 345). Dieser Anteil liegt damit 11 Prozentpunkte über den Resultaten des RCC-Registers, jedoch nur knapp über der oberen Schranke des Konfidenzintervalls der Ergebnisse des RCC-Registers für 2011. Bei der Berechnung dieses Anteils sind jedoch Patienten aus klinischen Studien, welcher mit 4 % aller Patienten angegeben wurde, nicht berücksichtigt. Die Erhebung der Daten im Rahmen des Tracking Survey dienen in erster Linie der Darstellung der Verordnung von Sunitinib. Es kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass durch die Auswahl der Ärzte und deren Patientenauswahl Patienten, die Sunitinib erhalten, im Tracking Survey überrepräsentiert sind.

Basierend auf diesen beiden Angaben und ihren Limitationen wird zur Abschätzung des Anteils an Erstlinientherapien mit Sunitinib der Anteil aus dem RCC-Register aus dem Jahr 2011 von 49,5 % herangezogen. Dies entspräche damit einer jährlichen Patientenzahl von etwa 1.074 Patienten.

Der Anteil an Erstlinientherapien mit einem Zytokin (Interferon alpha oder Interferon alpha + Interleukin) betrug im RCC-Register über den Zeitraum von 2007 bis 2011 2,1 % (95 %-KI [1,3 %, 3,4 %]). Im Jahre 2007 betrug der Anteil an Zytokintherapien noch 10,3 % (95 %-KI [5,4 %, 17,2 %]). Seit dem Jahre 2010 wurden im Register jedoch keine Erstlinientherapien mit Zytokinen mehr beobachtet, d.h. der Anteil an Zytokintherapien betrug im Jahre 2011 0,0 % (95 %-KI [0,0 %, 3,5 %]).

Im Tracking Survey wurden Erstlinientherapien mit Zytokinen nicht separat ausgewiesen, sondern sind in der Kategorie 'Sonstige Therapien' enthalten, deren Marktanteil bei 0,3 % lag.

Der Anteil der Zytokine an den Erstlinientherapien ist durch die Entwicklung zielgerichteter Therapien stark rückläufig. Allerdings werden Zytokine – anders als die Ergebnisse des RCC-Registers zeigen – immer noch eingesetzt. Nimmt man den im Tracking Survey beobachteten Anteil von 0,3 % für die Zytokintherapien in der Erstlinie, resultiert daraus eine jährliche Patientenzahl von 7 Patienten, welche ein Zytokin als Erstlinientherapie erhalten [15, 48].

Fasst man die Patientenzahlen der mit Sunitinib oder einem Zytokin vorbehandelten Patienten zusammen erhält man eine jährliche Anzahl von 1.080 Patienten in der Zielpopulation.

#### *Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation*

Von den 2011 in Deutschland lebenden 81,75 Millionen Einwohnern waren 69,61 Millionen Versicherungsnehmer einer gesetzlichen Krankenversicherung [49]. Dies entspricht einem Anteil von 85,1 %. Somit wären 85,1 % von 1.080 Patienten in der Zielpopulation. Dies entspricht 919 Patienten, die in der GKV versichert sind.

Für eine Abschätzung der für die GKV anfallenden Therapiekosten von Patienten in der Zielpopulation ist desweiteren zu berücksichtigen, dass Therapien in dieser Indikation auch im Rahmen von klinischen Studien erfolgen. Dies wird auf absehbare Zeit weiterhin so bleiben. Für solche Studienpatienten fallen in der Regel keine Therapiekosten für die GKV an. Das RCC-Register weist einen Anteil von etwa 10,8 % an Zweitlinientherapien aus (95 %-KI [7,9 %; 14,4 %]), welche im Rahmen von klinischen und nicht interventionellen Studien durchgeführt werden. [48]. Es liegen somit keine Informationen zum Anteil der Patienten in klinischen Studien vor. Vor diesem Hintergrund wird dies bei der Berechnung der Zielpopulation nicht berücksichtigt, was zu einer Überschätzung der Patienten führt. Zur Berechnung der minimalen Patientenzahl werden Patienten in klinischen Studien einberechnet.

Die Abschätzung der Patientenzahlen in der Zielpopulation fasst Tabelle 3-11 folgendermaßen zusammen.

Tabelle 3-11: Abschätzung der jährlichen Patientenzahlen in der Zielpopulation in 2012

	Alle	vorangegangene Therapie mit einem Zytokin	vorangegangene Therapie mit Sunitinib	Zielpopulation (vorangegangene Therapie mit einem Zytokin + vorangegangene Therapie mit Sunitinib)
Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	3.533 (2.643 – 5.498)			
Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in Zweitlinientherapie	2.170 (1.482 – 3.662)	7 (0 – 128)	1.074 (587 – 2.179)	1.080 (587 – 2.307)
- davon mit Behandlungskosten für die GKV	1.846 (1.125 – 3.116)	6 (0 – 109)	914 (446 – 1.854)	919 (446 – 1.963)

### 3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Axitinib	Zielpopulation (vorangegangene Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin)	Beträchtlich	919
Axitinib	vorangegangene Therapie mit Sunitinib	Beträchtlich	914
Axitinib	vorangegangene Therapie mit einem Zytokin	Erheblich	6

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument

bezieht, beträgt wie in Tabelle 3-10 und Tabelle 3-12 dargestellt, 919 Patienten. Die Ableitung der Patientenzahl ist in Abschnitt 3.2.3 dargestellt und begründet, das Ausmaß des Zusatznutzens wird in der Zielpopulation als *beträchtlich* eingestuft und ist in Modul 4A, Abschnitt 4.4.2 und 4.4.3 beschrieben und dargestellt.

Die Zielpopulation unterteilt sich weiter in zwei Subpopulationen:

- Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom [renal cell carcinoma, RCC], welche bereits eine vorangegangene Therapie mit einem Zytokin erhalten haben.
- Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom [renal cell carcinoma, RCC], welche bereits eine vorangegangene Therapie mit Sunitinib erhalten haben.

Wie in Abschnitt 3.2.3 abgeleitet und begründet, befinden sich innerhalb der Zielpopulation 6 GKV-Versicherte, die eine vorangegangene Therapie mit einem Zytokin erhalten haben, und 914 GKV-Versicherte, die eine vorangegangene Therapie mit Sunitinib erhalten haben. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird in der Subpopulation mit einer vorangegangenen Therapie mit einem Zytokin als erheblich und in der Subpopulation einer vorangegangenen Therapie mit Sunitinib als beträchtlich eingestuft. Die Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist in Modul 4A, Abschnitt 4.4.2 dargestellt.

### **3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

3.2.1: Als Grundlage für die Angaben in Abschnitt 3.2.1 dienten Internet-basierte Recherchen sowie gezielte Recherchen in MEDLINE und EMBASE zu den Stichworten Epidemiologie, Ursache, Risikofaktoren, Symptome, Verlauf und Prognose des (fortgeschrittenen) Nierenzellkarzinoms sowie die Suche nach Übersichtsarbeiten zum (fortgeschrittenen) Nierenzellkarzinom [27, 29-31, 33-35].

Die Angaben zur TNM Klassifikation und zur Stadieneinteilung wurde der UICC Klassifikation entnommen [32]. Des Weiteren wurden Informationen der relevanten Fachgesellschaften unter besonderer Berücksichtigung der aktuellen Richtlinien in USA, Europa und Deutschland [10, 21, 26] recherchiert. Bei der Darstellung epidemiologischer Daten aus Deutschland wurden aktuelle Quellen des RKI sowie regionaler Krebsregister verwendet [25, 28, 41-45].

3.2.2: Angaben zur Verlängerung des Gesamtüberlebens der Patienten im Vergleich zur „Zytokin-Ära“ wurden aus zwei Publikationen zu einer epidemiologischen Studie in Schweden entnommen [38, 39]. Zur Beschreibung der Therapiemodalitäten, insbesondere in der Zweitlinientherapie des Nierenzellkarzinoms wurde auf die aktuellen internationalen Leitlinien (USA, Europa) sowie die aktuellen deutschen Therapieempfehlungen

zurückgegriffen [10, 20, 37]. Zur Kurzbeschreibung der AXIS-Studie wurde auf die Erstpublikation von Rini et al. 2011 [7] und zu Aussagen zum Stellenwert der Therapie mit VEGF-Rezeptor-Tyrosinkinaseinhibitoren auf Aussagen einer Publikation von Rini et al. aus dem Jahr 2009 zurückgegriffen [36].

3.2.3: Epidemiologische Daten für Deutschland wurden über die aktuelle Krebspublikation des RKI und GEKID ermittelt [25]. Epidemiologische Daten zur Häufigkeit des Nierenzellkarzinoms bei Kindern wurden auf Basis einer PubMed Recherche der Publikation von Selle et al. entnommen [40]. Zusätzliche Daten zur Epidemiologie insbesondere im Rahmen der Zweitlinientherapie lieferte die aktuelle Zwischenauswertung (15.11.2011) einer derzeit laufenden klinischen Registerstudie (RCC-Register) zur Darstellung der Behandlungsrealität und der Therapiemodalitäten beim behandlungsbedürftigen metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom [48]. Zur Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten wurden Daten des Statistischen Bundesamtes und Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherungen, herausgegeben vom statistischen Bundesamt, zugrunde gelegt [47, 49]. Zur Abschätzung des Anteils der Patienten mit Nierenzellkarzinom, die im Rahmen der Erstlinientherapie entweder Sunitinib oder ein Zytokin erhielten wurde auf das RCC-Register [48] sowie auf von Pfizer erhobene Marktforschungsdaten [15] zurückgegriffen. Angaben zur Verlängerung des Gesamtüberlebens der Patienten im Vergleich zur „Zytokin-Ära“ wurde einer Publikation zu einer epidemiologischen Studie in Schweden entnommen [38, 39]. Die Angaben zur TNM Klassifikation und zur Stadieneinteilung wurden der UICC Klassifikation entnommen [32]. Für die vorliegenden Berechnungen der Patientenzahlen wurden, wie beschrieben, die Angaben vom RKI und der GEKID herangezogen, da dies Schätzungen für Gesamtdeutschland sind. Allerdings wurden Daten aus den regionalen Krebsregistern genutzt, um die minimale und maximale Patientenzahl zu schätzen. Die Berechnungen hierzu sind in Modul 5 hinterlegt [46].

3.2.4: Zur Abschätzung des Anteils der Patienten mit Nierenzellkarzinom, die im Rahmen der Erstlinientherapie entweder Sunitinib oder ein Zytokin erhielten wurde auf das RCC-Register [48] sowie auf von Pfizer erhobene Marktforschungsdaten [15] zurückgegriffen. Die Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde aus Modul 4A, Abschnitt 4.4.2 und 4.4.3 übernommen. Dort wurde die Einstufung entsprechend der Definitionen der AM-NutzenV vorgenommen.

### **3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

7. Rini B. I., Escudier B., Tomczak P., Kaprin A., Szczylik C., Hutson T. E., et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Dec 3;378(9807):1931-9.
10. Ljungberg B.; Hanbury, D.C.; Kuczyk, M.A.; Merseburger, A.S.; Mulders, P.F.A.; Patard, J.J.; et al. European Association of Urology. Guidelines on Renal Cell Carcinoma [Internet] Ort unbekannt2007 [Aktualisierung Unbekannt; Zugriff am 2012 30.01.].

15. Pfizer. Sutent tracking study in Metastatic Renal Cell Carcinoma; Wave 6 - November 2011 - E4538-4 Germany, UK, France, Spain & Italy; Wave 3 - November 2011 - E4538-4 Belgium, Greece, Portugal, Sweden, Switzerland, Netherlands, Austria. Power Point Präsentation. 2011e.
20. Miller K Bergmann L, Gschwend J, Keilholy U. Interdisziplinäre Empfehlungen zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms. *Aktuel Urol* 2011;42:242-6.
21. Kirchner H Casper J, Gauler T, Overkamp F, Schmidinger M, De Santis M et al. DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie). Nierenzellkarzinom (Hypernephrom). Empfehlungen der Fachgesellschaft für Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. [Internet] Unbekannt. 2011 [Aktualisierung April 2012; Zugriff am 2012 09.08.]; Erhältlich über: <http://www.dgho-onkopedia.de/onkopedia/leitlinien/nierenzellkarzinom%20%28hypernephrom%29>.
25. RKI. Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.); 2012.
26. ACS. American Cancer Society. [Internet] Ort unbekannt: American Cancer Society; Datum Erstveröffentlichung unbekannt [Aktualisierung 18.04.2011; Zugriff am 2012 03.02.]; Kidney cancer adult key statistics]. Erhältlich über: <<http://www.cancer.org/Cancer/KidneyCancer/DetailedGuide/kidney-cancer-adult-key-statistics>>.
27. Lipworth L., Tarone R. E., McLaughlin J. K. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol*. 2006 Dec;176(6 Pt 1):2353-8.
28. RKI. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg.); 2010.
29. Cohen H. T., McGovern F. J. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2005 Dec 8;353(23):2477-90.
30. Linehan W. M., Pinto P. A., Bratslavsky G., Pfaffenroth E., Merino M., Vocke C. D., et al. Hereditary kidney cancer: unique opportunity for disease-based therapy. *Cancer*. 2009 May 15;115(10 Suppl):2252-61.
31. Weikert S., Ljungberg B. Contemporary epidemiology of renal cell carcinoma: perspectives of primary prevention. *World journal of urology*. [Review]. 2010 Jun;28(3):247-52.
32. UICC. Gospodarowicz M, Wittekind C, Sobin L (eds.). Union for International Cancer Control. TNM Classification of Malignant Tumours -7thed. Changes between the 6th and 7th editions. 2009.
33. Motzer R. J., Mazumdar M., Bacik J., Berg W., Amsterdam A., Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999 Aug;17(8):2530-40.
34. Motzer R. J., Bacik J., Murphy B. A., 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 Jan 1;20(1):289-96.
35. Motzer R. J., Bacik J., Schwartz L. H., Reuter V., Russo P., Marion S., et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2004 Feb 1;22(3):454-63.

36. Rini B. I. Vascular endothelial growth factor-targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2009 May 15;115(10 Suppl):2306-12.
37. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Kidney Cancer, v.2.2012. [Internet] Ort unbekannt: National Comprehensive Cancer Network; 2012 [Aktualisierung Unbekannt; Zugriff am 2012 22.05.]; Erhältlich über: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf).
38. Harmenberg U, Lundstam S, Wahlgren T, Kowalski J, Jakobsson M, Sandin R, Ljungberg B, Sandström P. Treatment and Overall Survival in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Swedish Population-based Study (2000–2008). Abstract; Presented at the 2012 American Society of Clinical Oncology Genitourinary Cancers Symposium, San Francisco, CA, USA, February 2–4, 2012. 2012.
39. Wahlgren T, Kowalski J, Lundstrom S, Harmenberg U, Sandström P, Jakobsson M, Sandin R, Ljungberg B. Evolution of Overall Survival in Renal Cell Carcinoma (2000–2008): Results from a Swedish Population-based Study. Abstract; 2011 European Multidisciplinary Cancer Congress, Stockholm, Sweden, September 23–27, 2011. 2011.
40. Selle B., Furtwangler R., Graf N., Kaatsch P., Bruder E., Leuschner I. Population-based study of renal cell carcinoma in children in Germany, 1980–2005: more frequently localized tumors and underlying disorders compared with adult counterparts. *Cancer*. 2006 Dec 15;107(12):2906-14.
41. GKR. Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2005–2006 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters - Jahresbericht - . Schriftenreihe des GKR 1/2009. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg–Vorpommern, Sachsen–Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (GKR) (Hrsg.). Berlin 2009.
42. Batzler WU, Bertram H, Heidinger O, Kajüter H, Krieg V, Matauch V. Epidemiologisches Krebsregister NRW gGmbH. Epidemiologisches Krebsregister Nordrhein-Westfalen. Report 2011. Seite 80 [Internet] Münster: Epidemiologisches Krebsregister NRW gGmbH; 2011 [Aktualisierung Unbekannt; Zugriff am 2012 17.09.]; Erhältlich über: [http://www.krebsregister.nrw.de/fileadmin/user\\_upload/dokumente/veroeffentlichungen/Report\\_2011/EKR\\_NRW\\_Report\\_2011\\_Internet.pdf](http://www.krebsregister.nrw.de/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/Report_2011/EKR_NRW_Report_2011_Internet.pdf).
43. EKN. Registerstelle des EKN im Auftrag des Niedersächsischen Ministeriums für Soziales, Frauen, Familie, Gesundheit und Integration. Krebs in Niedersachsen 2009. Seite 42 [Internet] Hannover: Registerstelle des EKN im Auftrag des Niedersächsischen Ministeriums für Soziales, Frauen, Familie, Gesundheit und Integration 2012 [Aktualisierung Unbekannt; Zugriff am 2012 17.09.]; Erhältlich über: [http://www.krebsregister-niedersachsen.de/registerstelle/dateien/jahresberichte/jb2009gesamt/JB2009\\_Gesamtbereich\\_Internetversion.pdf](http://www.krebsregister-niedersachsen.de/registerstelle/dateien/jahresberichte/jb2009gesamt/JB2009_Gesamtbereich_Internetversion.pdf).
44. Emrich K; Ressing, M; Zeißig, S; Seebauer, G; Blettner, M;. Krebs in Rheinland-Pfalz. Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz für das Jahr 2008. Seite 51. . [Internet] Mainz 2011 [Aktualisierung Unbekannt; Zugriff am 2012 17.09.]; Erhältlich über: [http://www.krebsregister-rheinland-pfalz.de/index.php?eID=tx\\_nawsecured1&u=0&file=fileadmin/KRRLP/pdf/Jahresberichte/Krebs\\_in\\_Rheinland-Pfalz\\_2008.pdf&t=1347982674&hash=b8b928156035391023cd57a7e456c510](http://www.krebsregister-rheinland-pfalz.de/index.php?eID=tx_nawsecured1&u=0&file=fileadmin/KRRLP/pdf/Jahresberichte/Krebs_in_Rheinland-Pfalz_2008.pdf&t=1347982674&hash=b8b928156035391023cd57a7e456c510).

45. Institut für Krebsepidemiologie e.V.. Krebs in Schleswig-Holstein. Kurzbericht. Inzidenz und Mortalität im Jahr 2009. . [Internet] Lübeck: Institut für Krebsepidemiologie e.V.; 2012 [Aktualisierung Unbekannt; Zugriff am 2012 30.08.]; Erhältlich über: <http://www.krebsregister-sh.de/berichte/kish2009.pdf>.
46. Pfizer. Ableitung der Berechnungen (Inzidenzen und Therapiekosten) für Modul 3. Kalkulation; 2012e
47. Statistisches Bundesamt, Deutschland. Vorausberechneter Bevölkerungsstand nach Geschlecht und Altersjahre. [Internet] Wiesbaden: Statistisches Bundesamt Deutschland; 2012 [Aktualisierung Unbekannt; Zugriff am 2012 17.04.2012]; Erhältlich über:  
<<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Navigation/Statistiken/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Bevoelkerungsstand.psml>>.
48. iOMEDICO AG;. Tumorregister, fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, RCC-Register, achte Zwischenauswertung Datenstand 15.11.2011. Pfizer Pharma gmbH. 2011.
49. Statistisches Bundesamt. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe. [Internet] Bonn: Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Statistische Bundesamt, Zweigstelle Bonn; 2011 [Zugriff am 2012 19.04.]; Erhältlich über: [https://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=3&p\\_aid=30591126&nummer=249&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=75203602](https://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=30591126&nummer=249&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=75203602).

### **3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung**

#### **3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr</b>	<b>Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)</b>
Zu bewertendes Arzneimittel: Axitinib	Zielpopulation	2 x tgl. eine Filmtablette in einer empfohlenen Startdosierung von 2 x 5 mg; Dosisanpassungen in Abhängigkeit der Verträglichkeit	Kontinuierlich bis zum Eintreten eines Progresses	204 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sorafenib	Zielpopulation	2x tgl. zwei Filmtabletten zu 200 mg in einer empfohlenen Dosierung von 2 x 400 mg; Dosisreduktion in Abhängigkeit der Verträglichkeit	Kontinuierlich bis zum Eintreten eines Progresses	149 Tage
Zu bewertendes Arzneimittel: Axitinib	Vorangegangene Therapie mit einem Zytokin	2x tgl. eine Filmtablette in einer empfohlenen Startdosierung von 2x 5 mg; Dosisanpassungen in Abhängigkeit der Verträglichkeit	Kontinuierlich bis zum Eintreten eines Progresses	266 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sorafenib	Vorangegangene Therapie mit einem Zytokin	2x tgl. zwei Filmtabletten zu 200 mg in einer empfohlenen Dosierung von 2x 400 mg; Dosisreduktion in Abhängigkeit der Verträglichkeit	Kontinuierlich bis zum Eintreten eines Progresses	243 Tage
Zu bewertendes Arzneimittel: Axitinib	Vorangegangene Therapie mit Sunitinib	2 x tgl. eine Filmtablette in einer empfohlenen Startdosierung von 2 x 5 mg; Dosisanpassungen in Abhängigkeit der Verträglichkeit	Kontinuierlich bis zum Eintreten eines Progresses	203 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sorafenib	Vorangegangene Therapie mit Sunitinib	2 x tgl. zwei Filmtabletten a 200 mg in einer empfohlenen Dosierung von 2 x 400 mg; Dosisreduktion in Abhängigkeit der Verträglichkeit	Kontinuierlich bis zum Eintreten eines Progresses	148 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Everolimus	Vorangegangene Therapie mit Sunitinib	1 x tgl. eine Tablette a 10 mg; Dosisreduktion in Abhängigkeit der Verträglichkeit	Kontinuierlich bis zum Eintreten eines Progresses	141 Tage

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Sowohl Axitinib als auch Sorafenib und Everolimus sollen gemäß Fachinformation bzw. „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ kontinuierlich verabreicht werden so lange ein klinischer Nutzen besteht und keine unakzeptablen Toxizitäten auftreten [1, 3, 4].

Um eine vergleichbare Datenbasis zu erhalten, werden zur Abschätzung der Behandlungsdauern für Axitinib und Sorafenib die mittleren Behandlungsdauern aus der AXIS-Studie (Datenstand: 31. August 2010) herangezogen [50].

Zur Abschätzung der Behandlungsdauer für Everolimus wird auf die Daten der RECORD-1-Studie zurückgegriffen [22].

Im Detail ergeben sich damit folgende Zahlen:

*Subpopulation vorangegangene Therapie mit einem Zytokin, zu bewertendes Arzneimittel (Axitinib):* Die mittlere Behandlungsdauer betrug in der Gruppe der Patienten, die in der Studie Axitinib und im Rahmen der vorangegangenen Therapie ein Zytokin erhielten 266 Tage [50].

*Subpopulation vorangegangene Therapie mit einem Zytokin, zweckmäßige Vergleichstherapie (Sorafenib):* Die mittlere Behandlungsdauer betrug in der Gruppe der Patienten, die in der Studie Sorafenib und im Rahmen der vorangegangenen Therapie ein Zytokin erhielten 243 Tage [50].

*Subpopulation vorangegangene Therapie mit Sunitinib, zu bewertendes Arzneimittel (Axitinib):* Die mittlere Behandlungsdauer betrug in der Gruppe der Patienten, die in der Studie Axitinib und im Rahmen der vorangegangenen Therapie Sunitinib erhielten 203 Tage [50].

*Subpopulation vorangegangene Therapie mit Sunitinib, zweckmäßige Vergleichstherapie (Sorafenib):* Die mediane Behandlungsdauer betrug in der Gruppe der Patienten, die in der Studie Sorafenib und im Rahmen der vorangegangenen Therapie Sunitinib erhielten 148 Tage [50].

*Subpopulation vorangegangene Therapie mit Sunitinib, zweckmäßige Vergleichstherapie (Everolimus):* Für diese Patientenpopulation wurde nur die mediane Behandlungsdauer aus der RECORD-1-Studie angegeben. Diese betrug für den Everolimus-Arm der RECORD-1-Studie 141 Tage [22]; das mediane progressionsfreie Überleben - ein Indikator für die Behandlungsdauer - betrug für den Everolimus-Arm 4,9 Monate mit einem 95 % Konfidenzbereich von 4,0-5,5 Monaten. Der Everolimus-Arm enthielt hierbei Patienten mit mindestens einer vorangegangenen Therapie mit Sunitinib oder Sorafenib.

Patienten in der RECORD-1-Studie, die als einzige antineoplastische Therapie Sunitinib vor Everolimus erhalten hatten, hatten ein progressionsfreies Überleben von 4,6 Monaten, was

vergleichbar mit dem der gesamten Patientenpopulation ist. Die Daten zur Behandlungsdauer dieser Patienten sind jedoch nicht publiziert [23].

In einer Sensitivitätsanalyse der RECORD-1-Studie zeigten sich für den Vergleich des progressionsfreien Überlebens von Everolimus zu Placebo keine Unterschiede in den Hazard Ratios in Abhängigkeit von der Vortherapie [51]. Dies ist ein Anhaltspunkt, dass die Behandlungsdauer der Everolimus-Therapie nicht von dem konkreten Wirkstoff einer vorangegangenen Therapie mit VEGF-Inhibitoren abhängen könnte. Für die Kostenberechnungen wird deshalb eine mediane Behandlungsdauer von 141 Tagen, wie sie aus der RECORD-1-Studie für die Patienten mit mindestens einer vorangegangenen Therapie mit Sunitinib oder Sorafenib publiziert ist, als ein realistischer Schätzer herangezogen, auch wenn eine leichte Überschätzung der Behandlungsdauer nicht ausgeschlossen ist [22].

Für die Subpopulation vorangegangene Erstlinientherapie mit Sunitinib mit der zweckmäßige Vergleichstherapie Everolimus muss also – anders als für die anderen Subpopulationen – auf die mediane Behandlungsdauer zurückgegriffen werden. Dies ist gerechtfertigt, da auch der Unterschied zwischen den Behandlungsdauern unter Axitinib und Sorafenib ungefähr dem Unterschied im progressionsfreien Überleben entspricht, wie die Ergebnisse der Simulated Treatment Comparison in Modul 4 (Abschnitt 4.3.2.3.3.2 und zusammengefasst in Abschnitt 4.3.2.4) zeigen.

*Zielpopulation, zu bewertendes Arzneimittel (Axitinib):* Gemäß Tabelle 3-11 beträgt der Anteil der Sunitinib vorbehandelten Patienten in der Zielpopulation etwa 99,4 %. Unter Berücksichtigung dieses Verhältnisses ergibt sich damit eine durchschnittliche (gewichtete) Behandlungsdauer von 204 Tagen.

*Zielpopulation, zweckmäßige Vergleichstherapie (Sorafenib):* Gemäß Tabelle 3-11 beträgt der Anteil der Sunitinib vorbehandelten Patienten in der Zielpopulation etwa 99,4 %. Unter Berücksichtigung dieses Verhältnisses ergibt sich damit eine durchschnittliche (gewichtete) Behandlungsdauer von 149 Tagen.

Durch kontrollierte Studienbedingungen werden im Allgemeinen andere Behandlungszeiten erwartet als in der klinischen Praxis. Im RCC-Register beträgt beispielsweise die Behandlungsdauer von Patienten in einer Zweitlinientherapie mit Sorafenib im Median 2,8 Monate [48]. Diese Sorafenib-Patienten erhielten überwiegend Sunitinib als Erstlinientherapie [15, 48]. In der AXIS-Studie betrug hingegen die mediane Behandlungsdauer für die in Erstlinientherapie mit Sunitinib behandelten Patienten 113 Tage = 3,7 Monate. Das entsprechende mediane progressionsfreie Überleben - ein Indikator für die Behandlungsdauer - betrug 3,4 Monate mit einem 95 % Konfidenzbereich von 2,8 bis 4,7 Monaten [52]. Die im RCC-Register beobachtete Behandlungsdauer liegt damit unter der in der Studie beobachteten Behandlungsdauer und auf dem unteren Rand des 95 % Konfidenzintervalls des medianen progressionsfreien Überlebens. Die Daten aus der AXIS-Studie wie auch aus der RECORD-1-Studie korrespondieren also nur eingeschränkt mit der im RCC-Register beschriebenen Versorgungsrealität in Deutschland und zeigen, dass in der Versorgungsrealität erwartungsgemäß tendenziell weniger lang therapiert bzw. die Therapie aus den

verschiedensten Gründen vom Arzt oder Patienten früher abgebrochen wird als im Rahmen kontrollierter klinischer Prüfungen, die auf einer stark selektionierten Patientenpopulation basieren.

Aufgrund der kontinuierlichen täglichen Einnahme entsprechen die in Tabelle 3-14 dargestellten jährlichen Behandlungstage der Behandlungsdauer. Es wird dabei von einer Therapietreue von 100 % (tägliche Einnahme der Medikation) ausgegangen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-14). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Axitinib	Zielpopulation	204 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sorafenib	Zielpopulation	149 Tage
Zu bewertendes Arzneimittel: Axitinib	Vorangegangene Therapie mit einem Zytokin	266 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sorafenib	Vorangegangene Therapie mit einem Zytokin	243 Tage
Zu bewertendes Arzneimittel: Axitinib	Vorangegangene Therapie mit Sunitinib	203 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sorafenib	Vorangegangene Therapie mit Sunitinib	148 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Everolimus	Vorangegangene Therapie mit Sunitinib	141 Tage

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
Zu bewertendes Arzneimittel: Axitinib; Zielpopulation	DDD = 10 mg = 2 Filmtabletten à 5 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 204 x 2 Filmtabletten a 5 mg/Patient = 2.040 mg
Zu bewertendes Arzneimittel: Axitinib; vorangegangene Therapie mit einem Zytokin	DDD = 10 mg = 2 Filmtabletten à 5 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 266 x 2 Filmtabletten a 5 mg/Patient = 2.660 mg
Zu bewertendes Arzneimittel: Axitinib; vorangegangene Therapie mit Sunitinib	DDD = 10 mg = 2 Filmtabletten à 5 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 203 x 2 Filmtabletten a 5 mg/Patient = 2.030 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sorafenib, Zielpopulation	DDD = 800 mg = 4 Filmtabletten à 200 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 149 x 4 Filmtabletten a 200 mg/Patient = 119.200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sorafenib, vorangegangene Therapie mit einem Zytokin	DDD = 800 mg = 4 Filmtabletten à 200 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 243 x 4 Filmtabletten a 200 mg/Patient = 194.400 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sorafenib, vorangegangene Therapie mit Sunitinib	DDD = 800 mg = 4 Filmtabletten à 200 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 148 x 4 Filmtabletten a 200 mg/Patient = 118.400 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Everolimus, vorangegangene Therapie mit Sunitinib	DDD = 10 mg = 1 Tablette à 10 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 141 x 1 Tablette a 10 mg/Patient = 1.410 mg

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

**Axitinib:** Für Axitinib wurde noch keine amtliche DDD festgelegt. Die Anfangsdosierung von Axitinib beträgt laut „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ 2-mal 5 mg pro Tag = 10 mg pro Tag. Dosisanpassungen sollen je nach Verträglichkeit vorgenommen werden. Dabei sind Dosiserhöhungen auf 2-mal 7 mg täglich und maximal 2-mal 10 mg täglich bei guter Verträglichkeit möglich [1]. Da noch keine Erfahrungen über die im klinischen Alltag eingesetzten Dosierungen von Axitinib in Deutschland vorliegen, wird für die DDD für Axitinib für im vorliegenden Dossier die Anfangsdosis entsprechend der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“, nämlich 10 mg, herangezogen [1].

**Sorafenib:** Nach der amtlichen deutschen Fassung des ATC-Index mit DDD - Angaben 2012 beträgt die DDD für Sorafenib 0,8 g bzw. 800 mg [53].

Everolimus: Nach der amtlichen deutschen Fassung des ATC-Index mit DDD - Angaben 2012 beträgt die DDD für Everolimus 10 mg [53].

Der Jahresdurchschnittsverbrauch entspricht den in Abschnitt 3.3.1 und 3.3.2 abgeleiteten Daten zur Behandlungsdauer für die einzelnen Subpopulationen. Diese beträgt:

- 204 Tage für Axitinib in der Zielpopulation
- 266 Tage für Axitinib bei vorangegangener Therapie mit einem Zytokin
- 203 Tage für Axitinib bei vorangegangener Therapie mit Sunitinib
- 149 Tage für Sorafenib in der Zielpopulation
- 243 Tage für Sorafenib bei vorangegangener Therapie mit einem Zytokin
- 148 Tage für Sorafenib bei vorangegangener Therapie mit Sunitinib
- 141 Tage für Everolimus bei vorangegangener Therapie mit Sunitinib

Damit betragen die absoluten Jahresdurchschnittsverbräuche:

- Für Axitinib in der Zielpopulation:  $204 \times 10 \text{ mg} = 2.040 \text{ mg}$
- Für Axitinib bei vorangegangener Therapie mit einem Zytokin:  $266 \times 10 \text{ mg} = 2.660 \text{ mg}$
- Für Axitinib bei vorangegangener Therapie mit Sunitinib:  $203 \times 10 \text{ mg} = 2.030 \text{ mg}$
- Für Sorafenib in der Zielpopulation:  $149 \times 800 \text{ mg} = 119.200 \text{ mg}$
- Für Sorafenib bei vorangegangener Therapie mit einem Zytokin:  $243 \times 800 \text{ mg} = 194.400 \text{ mg}$
- Für Sorafenib bei vorangegangener Therapie mit Sunitinib:  $148 \times 800 \text{ mg} = 118.400 \text{ mg}$
- Für Everolimus bei vorangegangener Therapie mit Sunitinib:  $141 \times 10 \text{ mg} = 1.410 \text{ mg}$

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

*Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen*

*zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Zu bewertendes Arzneimittel: Axitinib	Inlyta <sup>®</sup> (56 Filmtabletten zu 5 mg): 5.596,38	Inlyta <sup>®</sup> (56 Filmtabletten zu 5 mg): 4.871,21
Zu bewertendes Arzneimittel: Axitinib	Inlyta <sup>®</sup> (56 Filmtabletten zu 1 mg): 1153,30	Inlyta <sup>®</sup> (56 Filmtabletten zu 1 mg): 1.006,77
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sorafenib	Nexavar <sup>®</sup> (112 Filmtabletten zu 200 mg): 4.873,84	Nexavar <sup>®</sup> (112 Filmtabletten zu 200 mg): 4.242,99
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Everolimus	Afinitor <sup>®</sup> (90 Tabletten zu 10 mg): 14.051,15	Afinitor <sup>®</sup> (90 Tabletten zu 10 mg): 12.222,31
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Everolimus	Afinitor <sup>®</sup> (30 Tabletten zu 10 mg): 4.721,60	Afinitor <sup>®</sup> (30 Tabletten zu 10 mg): 4.110,62
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Everolimus	Afinitor <sup>®</sup> (30 Tabletten zu 5 mg): 3.322,17	Afinitor <sup>®</sup> (30 Tabletten zu 5 mg): 2.893,87

Apothekenabgabepreis und Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte sind in Tabelle 3-16 dargestellt.

Die Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berechnen sich für alle hier dargestellten Therapien wie folgt: Apothekenabgabepreis – 16 % Herstellerrabatt vom Herstellerabgabepreis – Apothekenrabatt von 2,05 €.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Axitinib: Axitinib steht in zwei Wirkstärken (1 mg und 5 mg) und in je einer Packungsgröße mit jeweils 56 Filmtabletten zur Verfügung. Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße entsprechen den Angaben zu Axitinib in der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ zu Inlyta<sup>®</sup> [1].

Es werden die Preise für jede Wirkstärke und Packungsgröße dargestellt. Tabelle 3-17 stellt die Kosten für Axitinib nach Abzug der vorgeschriebenen Rabatte im Detail dar.

Tabelle 3-17: Ableitung der Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro für Axitinib

<b>Wirkstärke und Packungsgröße</b>	<b>Apothekenabgabepreis inkl. 19 % MwSt in Euro</b>	<b>Herstellerabgabepreis in Euro</b>	<b>16 % Herstellerrabatt vom Herstellerabgabepreis in Euro</b>	<b>Apothekenabgabepreis minus 16 % Herstellerrabatt in Euro</b>	<b>Apothekenabgabepreis minus 16 % Herstellerrabatt und minus Apothekenrabatt in Euro</b>
Axitinib (56 Filmtabletten zu 1 mg)	1153,30	903,00	144,48	1.008,82	1.006,77
Axitinib (56 Filmtabletten zu 5 mg)	5596,38	4.519,50	723,12	4.873,26	4.871,21

Sorafenib: Sorafenib steht in einer Wirkstärke (200 mg) und in einer Packungsgröße (112 Filmtabletten) zur Verfügung. Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße entsprechen den Angaben zu Sorafenib in der Fachinformation zu Nexavar<sup>®</sup> und in der Lauer-Taxe (Abfrage im Internet am 01.08.2012) [3, 54].

Der Apothekenabgabepreis, Herstellerabgabepreis sowie der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers für Nexavar<sup>®</sup> (200 mg, 112 Filmtabletten) wurde der Lauer-Taxe (Abfrage im Internet am 01.08.2012) entnommen [54]. Es werden die Preise des Präparates Nexavar<sup>®</sup> der Bayer Vital GmbH dargestellt. Tabelle 3-18 stellt die Kosten für Sorafenib nach Abzug der vorgeschriebenen Rabatte im Detail dar.

Tabelle 3-18: Ableitung der Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro für Sorafenib

<b>Wirkstärke und Packungsgröße</b>	<b>Apothekenabgabepreis inkl. 19 % MwSt in Euro</b>	<b>Herstellerabgabepreis in Euro</b>	<b>Pflichtrabatt vom Herstellerabgabepreis lt. Lauer-Taxe in Euro</b>	<b>Apothekenabgabepreis minus Pflichtrabatt in Euro</b>	<b>Apothekenabgabepreis minus Pflichtrabatt und minus Apothekenrabatt in Euro</b>
Sorafenib (112 Filmtabletten zu 200 mg)	4.873,84	3.930,01	628,80	4.245,04	4.242,99

Der Apothekenabgabepreis für Sorafenib beträgt 4.873,84 € (inkl. 19 % MwSt). Nach Abzug des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Abs. 1a SGB V für patentgeschützte Präparate vom Apothekenverkaufspreis und nach Abzug des Apothekenabschlags von 2,05 € pro Packung ergibt sich ein Packungspreis von 4.242,99 €.

Everolimus: Everolimus der Novartis Pharma GmbH steht in zwei Wirkstärken (5 mg und 10 mg) zur Verfügung. Die 5 mg Stärke ist in einer Packungsgröße von 30 Tabletten und die 10 mg Wirkstärke in Packungsgrößen von 30 und 90 Tabletten erhältlich. Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße entsprechen den Angaben zu Everolimus in der Fachinformation zu Everolimus und in der Lauer-Taxe (Abfrage im Internet am 15.08.2012) [4, 54].

Der Apothekenabgabepreis, Herstellerabgabepreis sowie der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers für Everolimus (10 mg, 90 Tabletten, 10 mg, 30 Tabletten und 5 mg, 30 Tabletten) wurde der Lauer-Taxe (Abfrage im Internet am 15.08.2012) entnommen [54]. Tabelle 3-19 stellt die Kosten für diese Packungsgrößen von Everolimus nach Abzug der vorgeschriebenen Rabatte im Detail dar.

Tabelle 3-19: Ableitung der Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro für Everolimus

<b>Wirkstärke und Packungsgröße,</b>	<b>Apothekenabgabepreis inkl. 19 % MwSt in Euro</b>	<b>Herstellerabgabepreis in Euro</b>	<b>Pflichtrabatt vom Herstellerabgabepreis lt. Lauer-Taxe in Euro</b>	<b>Apothekenabgabepreis minus Pflichtrabatt in Euro</b>	<b>Apothekenabgabepreis minus Pflichtrabatt und minus Apothekenrabatt in Euro</b>
Everolimus (90 Tabletten zu 10 mg)	14.051,15	11.417,41	1.826,79	12.224,36	12.222,31
Everolimus (30 Tabletten zu 10 mg)	4.721,60	3.805,80	608,93	4.112,67	4.110,62
Everolimus (30 Tabletten zu 5 mg)	3.322,17	2.664,06	426,25	2.895,92	2.893,87

Apothekenabgabepreis und Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte für Axitinib, Sorafenib und Everolimus sind zusammenfassend in Tabelle 3-16 dargestellt.

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

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung*

*zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)\*

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<u>Zu bewertendes Arzneimittel:</u> <u>Axitinib</u>	Zielpopulation	Blutdruckmessung	Während des ersten Monats der Behandlung nach 1, 2 und 4 Wochen	3
		Schilddrüsenfunktion: TSH	Vor Behandlungsbeginn einmal 8 Wochen nach Behandlungsbeginn einmal, dann alle 3 Monate	4
		Hämoglobin	Vor Behandlungsbeginn einmal	8
		Hämatokrit	Nach Behandlungsbeginn alle 4 Wochen	8
		Leberfunktion: Bilirubin	Vor Behandlungsbeginn einmal	6
		Leberfunktion: ALT	Nach Behandlungsbeginn einmal	6
		Leberfunktion: AST	Nach Behandlungsbeginn einmal	6
		Leberfunktion: gamma-GT	Nach Behandlungsbeginn alle 6 Wochen	6
		Proteinurie: Urinteststreifen	Nach Behandlungsbeginn alle 6 Wochen	6
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> <u>Sorafenib</u>	Zielpopulation	Blutdruckmessung	14-tägig während der ersten 3 Monate der Behandlung	3
<u>Zu bewertendes Arzneimittel:</u> <u>Axitinib (Inlyta®)</u>	Vorangegangene Therapie mit einem Zytokin	Blutdruckmessung	Während des ersten Monats der Behandlung nach 1, 2 und 4 Wochen	3
		Schilddrüsenfunktion: TSH	Vor Behandlungsbeginn einmal  8 Wochen nach Behandlungsbeginn einmal,	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
			dann alle 3 Monate	
		Hämoglobin	Vor Behandlungsbeginn einmal Nach Behandlungsbeginn alle 4 Wochen	10
		Hämatokrit		10
		Leberfunktion: Bilirubin	Vor Behandlungsbeginn einmal Nach Behandlungsbeginn alle 6 Wochen	7
		Leberfunktion: ALT		7
		Leberfunktion: AST		7
		Leberfunktion: gamma-GT		7
		Proteinurie: Urineststreifen		7
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sorafenib</u>	Vorangegangene Therapie mit einem Zytokin	Blutdruckmessung	14-tägig während der ersten 3 Monate der Behandlung	3
<u>Zu bewertendes Arzneimittel: Axitinib</u>	Vorangegangene Therapie mit Sunitinib	Blutdruckmessung	Während des ersten Monats der Behandlung nach 1, 2 und 4 Wochen	3
		Schilddrüsenfunktion: TSH	Vor Behandlungsbeginn einmal 8 Wochen nach Behandlungsbeginn einmal, dann alle 3 Monate	4
		Hämoglobin	Vor Behandlungsbeginn einmal Nach Behandlungsbeginn alle 4 Wochen	8
		Hämatokrit		8
		Leberfunktion: Bilirubin	Vor Behandlungsbeginn einmal Nach	6
		Leberfunktion: ALT		6
		Leberfunktion: AST		6
		Leberfunktion: gamma-GT		6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Proteinurie: Urinteststreifen	Behandlungsbeginn alle 6 Wochen	6
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sorafenib</u>	Vorangegangene Therapie mit Sunitinib	Blutdruckmessung	14-tägig während der ersten 3 Monate der Behandlung	3
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Everolimus</u>	Vorangegangene Therapie mit Sunitinib	Harnstoff	Vor Behandlungsbeginn einmal Nach Behandlungsbeginn alle 6 Wochen	4
		Serum Kreatinin		4
		Proteinurie: Urinteststreifen		4
		Nüchtern-Blutzucker	Vor Behandlungsbeginn einmal 2 Wochen nach Behandlungsbeginn einmal, danach alle 4 Wochen	7
		Differentialblutbild	Vor Behandlungsbeginn einmal Nach Behandlungsbeginn alle 4 Wochen	6
* Die Grundpauschale Urologe bzw. Hämatologe und Internistische Onkologie und die Zusatzvereinbarung Onkologie werden nicht durch die Fach- und Gebrauchsinformation getrieben. Daher werden sie auch nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen genannt.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden anhand der Fachinformation bzw. „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ des jeweiligen Arzneimittels ermittelt [1, 3, 4].

Axitinib: Laut „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ Axitinib [1] sind – unabhängig von der vorangegangenen Therapie – folgende regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen für die den gesetzlichen Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen:

- *Hypertonie:* Im Rahmen der AXIS-Studie wurde Hypertonie aller Grade bei 39,3 %, Grad 3 bei 15,3 % und Grad 4 bei 0,3 % der Patienten berichtet. Die mittlere Zeitspanne bis zum Auftreten einer Hypertonie (systolischer Blutdruck > 150 mmHg) oder diastolischer Blutdruck > 100 mmHg) lag innerhalb des ersten Monats nach Beginn der Axitinib-Behandlung, und Erhöhungen des Blutdrucks wurden bereits 4 Tage nach Beginn der Axitinib-Behandlung beobachtet.

Laut „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ sollte vor Einleitung einer Axitinib-Therapie der Blutdruck gut eingestellt worden sein. Die Patienten sollten im Hinblick auf Hypertonie überwacht werden und nach Bedarf eine Standard-Hypertoniebehandlung erhalten. Konkrete Angaben über die Häufigkeit der Kontrollen sind in der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ nicht enthalten.

Die Einstellung des Blutdruckes vor Therapie mit Axitinib, falls erforderlich, wird nicht als regelhaft notwendige Maßnahme erachtet, da sie im Falle eines unzureichend eingestellten Blutdruckes unabhängig von der Therapie mit Axitinib medizinisch angezeigt ist.

Aus der mittleren Zeitspanne bis zum Auftreten einer Hypertonie und der Beobachtung, dass eine Hypertonie schon nach wenigen Tagen Behandlung beobachtet wurde, kann abgeleitet werden, dass innerhalb des ersten Monats eine engmaschige Überwachung des Blutdruckes medizinisch angezeigt ist. Messungen nach einer, zwei und vier Wochen sollten für die Überwachung des Blutdruckes in dieser Phase ausreichend sein. Im weiteren Verlauf können die Blutdruckmessungen in der ärztlichen Praxis im Rahmen von Routinekontrollbesuchen erfolgen und werden nicht als regelhaft notwendige Maßnahme erachtet. Da die Entwicklung einer therapiebedürftigen Hypertonie nicht alle Patienten, die eine Behandlung mit Axitinib erhalten, betrifft, werden eventuell anfallende Therapiekosten hierfür ebenfalls nicht als regelhaft notwendige Maßnahme betrachtet.

Die Maßnahmen (Blutdruckmessungen nach einer, zwei und vier Wochen) fallen in gleicher Weise bei der Zielpopulation wie auch bei beiden Subpopulationen an, d.h. insgesamt 3x.

Blutdruckmessungen sind in der Erstkontaktpauschale (Versichertenpauschale) pro Quartal enthalten. Somit fallen durch die Blutdruckmessungen keine zusätzlichen Kosten zu Lasten der GKV an, da davon auszugehen ist, dass die betroffenen Patienten mindestens einmal pro Quartal ohnehin beim Arzt vorstellig werden.

*Schilddrüsenfunktionsstörungen:* Im Rahmen der AXIS-Studie wurden Fälle von Hypothyreose und seltener auch von Hyperthyreose berichtet.

Laut „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ sollte vor Beginn einer Axitinib-Behandlung und regelmäßig während der Therapie die Schilddrüsenfunktion

kontrolliert werden. Konkrete Angaben über die Häufigkeit der Kontrollen und die zu kontrollierenden Parameter sind in der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ nicht enthalten. Hypo- oder Hyperthyreose sollten entsprechend der gängigen medizinischen Praxis behandelt werden, um einen euthyreoten Zustand aufrechtzuerhalten.

Die Kontrolle der Schilddrüsenfunktion vor Therapie mit Axitinib wird als regelhaft notwendige Maßnahme erachtet, da sie in der Regel ohne Verdacht auf Schilddrüsenfunktionsstörung nicht medizinisch angezeigt ist. Ebenso wird die regelmäßige Kontrolle während der Therapie als regelhaft notwendige Maßnahme erachtet. Es sollte Thyreoidea- stimulierendes Hormon (TSH, Thyreotropin) bestimmt werden. Weitergehende Untersuchungen sind nur dann notwendig, wenn TSH pathologisch ausfällt. Derartige Untersuchungen werden nicht als regelhaft notwendige Maßnahmen erachtet. Als angemessene Häufigkeit wird eine Bestimmung 8 Wochen nach Therapiebeginn und dann alle 3 Monate erachtet.

Damit ergeben sich für die Zielpopulation mit einer Behandlungsdauer von 204 Tagen pro Jahr 4 Kontrollen, für die Subpopulation der Patienten mit Vortherapie mit einem Zytokin und einer Behandlungsdauer von 266 Tagen pro Jahr 4 Kontrollen und für die Subpopulation der Patienten mit Vortherapie mit Sunitinib und einer Behandlungsdauer von 203 Tagen pro Jahr ergeben sich 4 Kontrollen.

Da die Entwicklung einer therapiebedürftigen Schilddrüsenfunktionsstörung nicht alle Patienten, die eine Behandlung mit Axitinib erhalten, betrifft, werden eventuell hierfür anfallende Therapiekosten nicht als regelhaft notwendige Maßnahme betrachtet.

- *Hämoglobin und Hämatokrit:* Während der Behandlung mit Axitinib kann es zu einer Erhöhung des Hämoglobins oder Hämatokrits kommen.

Laut „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ sollte vor Beginn einer Axitinib-Behandlung und regelmäßig während der Therapie Hämoglobin und Hämatokrit kontrolliert werden. Konkrete Angaben über die Häufigkeit der Kontrollen sind in der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ nicht enthalten. Falls die Werte für Hämoglobin oder Hämatokrit über das Normalniveau erhöht sind, sollten die Patienten entsprechend der gängigen medizinischen Praxis behandelt werden, um das Hämoglobin oder Hämatokrit auf ein akzeptables Niveau zu senken.

Die Kontrolle von Hämoglobin und Hämatokrit vor Therapie mit Axitinib wird als regelhaft notwendige Maßnahme erachtet, da sie in der Regel ohne Verdacht auf Erhöhung von Hämoglobin und Hämatokrit nicht medizinisch angezeigt ist. Ebenso wird die regelmäßige Kontrolle von Hämoglobin und Hämatokrit während der Therapie als regelhaft notwendige Maßnahme erachtet. Als angemessene Häufigkeit werden Bestimmungen alle 4 Wochen erachtet.

Damit ergeben sich für die Zielpopulation mit einer Behandlungsdauer von 204 Tagen pro Jahr 8 Kontrollen, für die Subpopulation der Patienten mit Vortherapie mit einem Zytokin und einer Behandlungsdauer von 266 Tagen pro Jahr 10 Kontrollen und für die Subpopulation der Patienten mit Vortherapie mit Sunitinib und einer Behandlungsdauer von 203 Tagen pro Jahr 8 Kontrollen.

Da therapiebedürftige Erhöhungen von Hämoglobin und Hämatokrit nur einen kleinen Anteil der Patienten, die eine Behandlung mit Axitinib erhalten, betrifft, werden eventuell hierfür anfallende Therapiekosten nicht als regelhaft notwendige Maßnahme betrachtet.

- *Leber-assoziierte Nebenwirkungen:* Im Rahmen der AXIS-Studie wurde über Leber-assoziierte Nebenwirkungen berichtet. Zu den am häufigsten berichteten Leber-assoziierten Nebenwirkungen gehörten Anstiege der Alanin-Aminotransferase (ALT = GPT / Glutamat-Pyruvat-Transaminase), der Aspartat-Aminotransferase (AST = GOT / Glutamat- Oxalacetat Transaminase) und des Bilirubins im Blut.

Laut „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ sollte die Leberfunktion vor Beginn einer Axitinib-Behandlung und regelmäßig während der Therapie kontrolliert werden. Konkrete Angaben über die Häufigkeit der Kontrollen und die zu kontrollierenden Parameter sind in der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ nicht enthalten.

Die Kontrolle der Leberfunktion vor Therapie mit Axitinib wird als regelhaft notwendige Maßnahme erachtet, da sie in der Regel ohne Verdacht auf Leberfunktionsstörung nicht medizinisch angezeigt ist. Ebenso wird die regelmäßige Kontrolle während der Therapie als regelhaft notwendige Maßnahme erachtet. Es sollte ALT (GPT), AST (GOT), gamma-GT und Bilirubin im Blut bestimmt werden. Als angemessene Häufigkeit werden Bestimmungen alle 6 Wochen erachtet.

Damit ergeben sich für die Zielpopulation mit einer Behandlungsdauer von 204 Tagen pro Jahr 6 Kontrollen, für die Subpopulation der Patienten mit Vortherapie mit einem Zytokin und einer Behandlungsdauer von 266 Tagen pro Jahr 7 Kontrollen und für die Subpopulation der Patienten mit Vortherapie mit Sunitinib und einer Behandlungsdauer von 203 Tagen pro Jahr 6 Kontrollen.

- *Proteinurie:* In klinischen Studien mit Axitinib wurde über Proteinurie berichtet.

Laut „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ werden vor Beginn einer Axitinib-Behandlung und regelmäßig während der Therapie Untersuchungen auf Proteinurie empfohlen. Konkrete Angaben über die Häufigkeit der Kontrollen und die zu kontrollierenden Parameter sind in der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ nicht enthalten.

Die Kontrolle auf Proteinurie vor Therapie mit Axitinib wird als regelhaft notwendige Maßnahme erachtet, da sie in der Regel ohne Verdacht auf eine Proteinurie nicht

medizinisch angezeigt ist. Ebenso wird die regelmäßige Kontrolle während der Therapie als regelhaft notwendige Maßnahme erachtet. Eine Kontrolle mittels Teststreifen wird als ausreichend angesehen. Eine weiterführende differenzierte Urinproteindiagnostik wird in der Regel nur bei Verdacht auf neu aufgetretenen Proteinurie als notwendig eingestuft und, da dies nicht alle Patienten, die eine Behandlung mit Axitinib erhalten, betrifft, werden eventuell hierfür anfallende Kosten nicht als regelhaft auftretende Kosten betrachtet. Als angemessene Häufigkeit einer Kontrolle auf Proteinurie werden Bestimmungen alle 6 Wochen erachtet.

Damit ergeben sich für die Zielpopulation mit einer Behandlungsdauer von 204 Tagen pro Jahr 6 Kontrollen, für die Subpopulation der Patienten mit Vortherapie mit einem Zytokin und einer Behandlungsdauer von 266 Tagen pro Jahr 7 Kontrollen und für die Subpopulation der Patienten mit Vortherapie mit Sunitinib und einer Behandlungsdauer von 203 Tagen pro Jahr 6 Kontrollen.

Sorafenib: Laut Fachinformation Sorafenib [3] sind folgende regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen für die den gesetzlichen Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen:

- *Hypertonie:* Bei mit Sorafenib behandelten Patienten wurde eine erhöhte Inzidenz von arterieller Hypertonie beobachtet. Die Hypertonie war in der Regel leicht bis mäßig, trat in einer frühen Phase der Behandlung auf und sprach auf antihypertensive (blutdrucksenkende) Standardtherapien an. Laut Fachinformation ist der Blutdruck regelmäßig zu überprüfen und, falls erforderlich, gemäß den medizinischen Standardpraktiken zu behandeln. Konkrete Angaben über die Häufigkeit der Kontrollen sind in der Fachinformation nicht enthalten.

Aus den Angaben der Fachinformation (regelmäßige Überprüfung des Blutdruckes und Auftreten eines erhöhten Blutdruckes in der Regel in einer frühen Phase der Behandlung) wird folgende Häufigkeit der Blutdruckkontrollen in Anlehnung an die Messungen bei Axitinib abgeleitet: Messungen nach einer, zwei und vier Wochen sollten für die Überwachung des Blutdruckes in dieser Phase ausreichend sein. Im weiteren Verlauf der Behandlung wird davon ausgegangen, dass Messungen alle 4 Wochen ausreichend sind und, dass diese in der ärztlichen Praxis im Rahmen von Routinekontrollbesuchen erfolgen können und nicht als regelhaft notwendige Maßnahme erachtet werden müssen. Da die Entwicklung einer therapiebedürftigen Hypertonie nicht alle Patienten, die eine Behandlung mit Sorafenib erhalten, betrifft, werden eventuell anfallende Therapiekosten hierfür ebenfalls nicht als regelhaft notwendige Maßnahme betrachtet.

Die Maßnahmen (Blutdruckmessungen nach 2, 4, 6, 8, 10, 12 Wochen) fallen in gleicher Weise bei der Zielpopulation wie auch bei beiden Subpopulationen an, d.h. insgesamt 6-mal.

Blutdruckmessungen sind in der Erstkontaktpauschale (Versichertenpauschale) pro Quartal enthalten. Somit fallen durch die Blutdruckmessungen keine zusätzlichen Kosten zu Lasten der GKV an, da davon auszugehen ist, dass die betroffenen Patienten mindestens einmal pro Quartal ohnehin beim Arzt vorstellig werden.

Everolimus: Laut Fachinformation Everolimus sind folgende regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen für die den gesetzlichen Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen [4]:

- *Nierenfunktion:* In klinischen Studien wurde über einen Anstieg des Serum-Kreatinins (meist geringfügig) und Proteinurie berichtet. Die Überwachung der Nierenfunktion, einschließlich Messungen von Blut-Harnstoff-Stickstoff, Protein im Urin oder Serum-Kreatinin, wird vor Behandlungsbeginn mit Everolimus und danach in regelmäßigen Intervallen empfohlen. Konkrete Angaben über die Häufigkeit der Kontrollen sind in der Fachinformation nicht enthalten.

Die Kontrolle der Nierenfunktion vor Therapie mit Everolimus wird als regelhaft notwendige Maßnahme erachtet, da sie in der Regel ohne Verdacht auf Nierenfunktionsstörung nicht medizinisch angezeigt ist. Ebenso wird die regelmäßige Kontrolle während der Therapie als regelhaft notwendige Maßnahme erachtet. Es sollte Blut-Harnstoff-Stickstoff bzw. Harnstoff, Serum-Kreatinin und Protein im Urin bestimmt werden. Als angemessene Häufigkeit werden Bestimmungen alle 6 Wochen erachtet.

Damit ergeben sich für die Subpopulation der Patienten mit Vortherapie mit Sunitinib und einer Behandlungsdauer von 141 Tagen pro Jahr 4 Kontrollen.

- *Serumglukose und Lipide:* In klinischen Studien wurde über Hyperglykämie, Hyperlipidämie und Hypertriglyzeridämie berichtet. Eine Überwachung der Nüchternglukose vor Behandlungsbeginn mit Everolimus und danach in regelmäßigen Intervallen wird empfohlen. Wenn möglich, sollte vor Behandlungsbeginn mit Everolimus eine optimale glykämische Kontrolle erreicht werden. Konkrete Angaben über die Häufigkeit der Kontrollen sind in der Fachinformation nicht enthalten.

Die Kontrolle der Nüchternglukose vor Therapie mit Everolimus wird als regelhaft notwendige Maßnahme erachtet, da sie in der Regel ohne Verdacht auf einen pathologischen Nüchtern-Glukosewert nicht medizinisch angezeigt ist. Als angemessene Häufigkeit werden Bestimmungen 2 Wochen nach Therapiebeginn und dann alle 4 Wochen erachtet.

Die Einstellung des Blutzuckers vor Therapie mit Everolimus, falls erforderlich, wird nicht als regelhaft notwendige Maßnahme erachtet, da sie im Falle eines unzureichend eingestellten Blutzuckers unabhängig von der Therapie mit Everolimus medizinisch angezeigt ist.

Trotzdem in der Fachinformation Everolimus angegeben wird, dass aus Studien mit Everolimus über Hyperlipidämie und Hypertriglyzeridämie berichtet wurde, gibt die Fachinformation von Everolimus keine Kontrollen dieser Parameter vor, weswegen sie in die Kostenrechnung nicht aufgenommen werden.

Damit ergeben sich für die Subpopulation der Patienten mit Vortherapie mit Sunitinib und einer Behandlungsdauer von 141 Tagen pro Jahr 7 Kontrollen.

- *Hämatologische Parameter:* In klinischen Studien kam es zu einer Abnahme von Hämoglobin, Lymphozyten, neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten. Eine Kontrolle des Differentialblutbildes vor Behandlungsbeginn mit Everolimus und danach in regelmäßigen Intervallen wird empfohlen. Konkrete Angaben über die Häufigkeit der Kontrollen sind in der Fachinformation nicht enthalten.

Die Kontrolle des Differentialblutbildes vor Therapie mit Everolimus wird als regelhaft notwendige Maßnahme erachtet, da sie in der Regel ohne Verdacht auf ein pathologisches Blutbild nicht medizinisch angezeigt ist. Ebenso wird die regelmäßige Kontrolle des Differentialblutbildes während der Therapie mit Everolimus als regelhaft notwendige Maßnahme erachtet. Als angemessene Häufigkeit werden Bestimmungen alle 4 Wochen erachtet.

Damit ergeben sich für die Subpopulation der Patienten mit Vortherapie mit Sunitinib und einer Behandlungsdauer von 141 Tagen pro Jahr 6 Kontrollen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Blutdruckmessung	0,00 <sup>a</sup>
TSH	3,00
Hämoglobin	0,25
Hämatokrit	0,25
Differentialblutbild	0,40
Leberfunktion: ALT (GPT)	0,25
Leberfunktion: AST (GOT)	0,25
Leberfunktion: Gamma-GT	0,25
Leberfunktion: Bilirubin	0,25
Kreatinin im Serum	0,25
Harnstoff im Serum	0,25
Nüchtern-Blutzucker: Glukose im Serum	0,25
Proteinurie: Urinteststreifen	0,50

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), mit Wirkung vom 01.07.2012 [55]

a: in Versichertenpauschale enthalten

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die in Tabelle 3-21 aufgeführten Kosten pro Einheit in Euro für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) veröffentlichten Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), Stand 3/2012, erstellt am 20.06.2012 (V. 7.1), in der Fassung mit Wirkung vom 01.07.2012 wie folgt entnommen [55]:

- Blutdruckmessung
  - Kosten pro Bestimmung (pauschal): 0,00 €  
(enthalten in der Grundpauschale Hämatologie und Internistische Onkologie (EBM-Ziffern 13490, 13491 bzw. 13492))
- Schilddrüsenfunktion: Bestimmung von TSH
  - EBM Ziffer (Gebührenordnungsposition): 32101
  - Kosten pro Bestimmung (pauschal): 3,00 €
- Bestimmung von Hämoglobin
  - EBM Ziffer (Gebührenordnungsposition): 32038
  - Kosten pro Bestimmung (pauschal): 0,25 €
- Bestimmung von Hämatokrit
  - EBM Ziffer (Gebührenordnungsposition): 32039
  - Kosten pro Bestimmung (pauschal): 0,25 €

- Hämatologische Parameter: Bestimmung des Differentialblutbildes
  - EBM Ziffer (Gebührenordnungsposition): 32051
  - Kosten pro Bestimmung (pauschal): 0,40 €
  
- Leberfunktion: Bestimmung von GPT (ALT)
  - EBM Ziffer (Gebührenordnungsposition): 32070
  - Kosten pro Bestimmung (pauschal): 0,25 €
  
- Leberfunktion: Bestimmung von GOT (AST)
  - EBM Ziffer (Gebührenordnungsposition): 32069
  - Kosten pro Bestimmung (pauschal): 0,25 €
  
- Leberfunktion: Bestimmung von Gamma-GT
  - EBM Ziffer (Gebührenordnungsposition): 32071
  - Kosten pro Bestimmung (pauschal): 0,25 €
  
- Leberfunktion: Bestimmung von Bilirubin (Bilirubin gesamt)
  - EBM Ziffer (Gebührenordnungsposition): 32058
  - Kosten pro Bestimmung (pauschal): 0,25 €
  
- Nierenfunktion: Bestimmung von Kreatinin im Serum
  - EBM Ziffer (Gebührenordnungsposition): 32066
  - Kosten pro Bestimmung (pauschal): 0,25 €
  
- Nierenfunktion: Bestimmung von Harnstoff im Serum
  - EBM Ziffer (Gebührenordnungsposition): 32065
  - Kosten pro Bestimmung (pauschal): 0,25 €
  
- Nüchtern-Blutzucker: Bestimmung von Glukose im Serum
  - EBM Ziffer (Gebührenordnungsposition): 32057
  - Kosten pro Bestimmung (pauschal): 0,25 €
  
- Proteinurie: Urinteststreifen
  - EBM Ziffer (Gebührenordnungsposition): 32030 (orientierende Untersuchung mit visueller Auswertung mittels vorgefertigter Reagenzträger oder Reagenzzubereitungen)
  - Kosten pro Bestimmung (pauschal): 0,50 €

*Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-10 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-12 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)\*

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<u>Zu bewertendes Arzneimittel:</u> <u>Axitinib</u>	Zielpopulation (n = 919)	Blutdruckmessung	0,00	0,00
		Schilddrüsenfunktion: TSH	11,27	10.362,53
		Hämoglobin	2,07	1.901,06
		Hämatokrit	2,07	1.901,06
		Leberfunktion: Bilirubin	1,46	1.343,99
		Leberfunktion: ALT	1,46	1.343,99
		Leberfunktion: AST	1,46	1.343,99
		Leberfunktion: Gamma-GT	1,46	1.343,99
		Proteinurie: Urinteststreifen	2,92	2.687,98
		<u>GESAMT</u>	<u>24,18</u>	<u>22.228,60</u>
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> <u>Sorafenib</u>	Zielpopulation (n = 919)	Blutdruckmessung	0,00	0,00
		<u>GESAMT</u>	<u>0,00</u>	<u>0,00</u>
<u>Zu bewertendes Arzneimittel:</u> <u>Axitinib</u>	Vorangegangene Therapie mit einem Zytokin (n = 6)	Blutdruckmessung	0,00	0,00
		Schilddrüsenfunktion: TSH	13,49	74,69
		Hämoglobin	2,62	14,52
		Hämatokrit	2,62	14,52
		Leberfunktion: Bilirubin	1,83	10,14
		Leberfunktion: ALT	1,83	10,14
		Leberfunktion: AST	1,83	10,14
		Leberfunktion: Gamma-GT	1,83	10,14
		Proteinurie: Urinteststreifen	3,66	20,28
		<u>GESAMT</u>	<u>29,71</u>	<u>164,58</u>
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> <u>Sorafenib</u>	Vorangegangene Therapie mit einem Zytokin (n = 6)	Blutdruckmessung	0,00	0,00
		<u>GESAMT</u>	<u>0,00</u>	<u>0,00</u>
<u>Zu bewertendes Arzneimittel:</u> <u>Axitinib</u>	Vorangegangene Therapie mit Sunitinib (n = 914)	Blutdruckmessung	0,00	0,00
		Schilddrüsenfunktion: TSH	11,26	10.287,84
		Hämoglobin	2,06	1.886,54
		Hämatokrit	2,06	1.886,54
		Leberfunktion: Bilirubin	1,46	1.333,85
		Leberfunktion: ALT	1,46	1.333,85
		Leberfunktion: AST	1,46	1.333,85
		Leberfunktion: Gamma-GT	1,46	1.333,85
		Proteinurie: Urinteststreifen	2,92	2.667,70
		<u>GESAMT</u>	<u>24,14</u>	<u>22.064,02</u>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sorafenib</u>	Vorangegangene Therapie mit Sunitinib (n = 914)	Blutdruckmessung	0,00	0,00
		<u>GESAMT</u>	<u>0,00</u>	<u>0,00</u>
<u>Zu bewertendes Arzneimittel: Everolimus</u>	Vorangegangene Therapie mit Sunitinib (n = 914)	Harnstoff	1,09	995,49
		Serum Kreatinin	1,09	995,49
		Proteinurie: Urinteststreifen	2,18	1.990,98
		Nüchtern-Blutzucker	1,63	1.493,24
		Differentialblutbild	2,41	2.206,40
		<u>GESAMT</u>	<u>8,41</u>	<u>7.681,61</u>
* Die Grundpauschale Urologe bzw. Hämatologe und Internistische Onkologe und die Zusatzvereinbarung Onkologie werden nicht durch die Fach- und Gebrauchsinformation getrieben. Daher werden die pro Quartal anfallenden Kosten [Grundpauschale Urologe (EBM-Ziffern 26210, 26211 bzw. 26212): 14,72 €, 16,47 € bzw. 19,63 € (Punktwerte 420, 470 bzw. 560) - Grundpauschale Hämatologe und Internistische Onkologe (EBM-Ziffern 13490, 13491 bzw. 13492): 22,96€, 30,32 € bzw. 31,72 € (Punktwerte 655, 865 bzw. 905) - Zusatzvereinbarung Onkologie: 15 € bis 40 € je nach Bundesland (Ziffer 86512)] auch nicht in dieser Tabelle aufgeführt.				

Die in Tabelle 3-22 aufgeführten Zusatzkosten pro Patient pro Jahr sowie für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis des von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) veröffentlichten EBM, Stand 3/2012, erstellt am 20.06.2012 (V. 7.1), in der Fassung mit Wirkung vom 01.07.2012 berechnet [55].

Für die Berechnung der Zusatzkosten pro Patient pro Jahr wurden die einzelnen EBM-Posten für die jeweilige Population aufaddiert.

Zur Berechnung der Zusatzkosten für die verschiedenen Populationen insgesamt wurden die einzelnen EBM-Posten sowie die Summe der EBM-Posten pro Patient für die jeweilige Population mit den in Abschnitt 3.2.4 ermittelten Werten für die Anzahl der Patienten in der GKV in den jeweilige Populationen (s. Tabelle 3-12) multipliziert. Die Anzahl der Patienten in der GKV beträgt für die Subpopulation „vorangegangene Therapie mit einem Zytokin“ 6 Patienten und für die Subpopulation „vorangegangene Therapie mit Sunitinib“ 914 Patienten.

Auf Basis der beschriebenen Berechnung ergeben sich folgende Zusatzkosten:

- Zusatzkosten pro Patient pro Jahr:
  - Zielpopulation zu bewertendes Arzneimittel: 24,18 €
  - Zielpopulation zweckmäßige Vergleichstherapie Sorafenib: 0,00 €
  - Subpopulation „vorangegangene Therapie mit einem Zytokin“ zu bewertendes Arzneimittel: 29,17 €
  - Subpopulation „vorangegangene Therapie mit einem Zytokin“ zweckmäßige Vergleichstherapie Sorafenib: 0,00 €

- Subpopulation „vorangegangene Therapie mit Sunitinib“ zu bewertendes Arzneimittel: 24,14 €
  - Subpopulation „vorangegangene Therapie mit Sunitinib“ zweckmäßige Vergleichstherapie Sorafenib: 0,00 €
  - Subpopulation „vorangegangene Therapie mit Sunitinib“ zweckmäßige Vergleichstherapie Everolimus: 8,41 €
- Zusatzkosten für die Subpopulationen bzw. Patientengruppe insgesamt pro Jahr:
    - Zielpopulation zu bewertendes Arzneimittel: 22.228,60 €
    - Zielpopulation zweckmäßige Vergleichstherapie Sorafenib: 0,00 €
    - Subpopulation „vorangegangene Therapie mit einem Zytokin“ zu bewertendes Arzneimittel: 164,58 €
    - Subpopulation „vorangegangene Therapie mit einem Zytokin“ zweckmäßige Vergleichstherapie Sorafenib: 0,00 €
    - Subpopulation „vorangegangene Therapie mit Sunitinib“ zu bewertendes Arzneimittel: 22.064,02 €
    - Subpopulation „vorangegangene Therapie mit Sunitinib“ zweckmäßige Vergleichstherapie Sorafenib: 0,00 €
    - Subpopulation „vorangegangene Therapie mit Sunitinib“ zweckmäßige Vergleichstherapie Everolimus: 7.681,61 €

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

*Geben Sie in Tabelle 3-23 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-12) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt), Zielpopulationen und Subpopulationen

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</b>	<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro<sup>a</sup></b>
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u> Axitinib	Zielpopulation (n = 919)	35.440,64	32.585.292,87
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u> Sorafenib	Zielpopulation (n = 919)	22.558,69	20.741.199,21
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u> Axitinib	Vorangegangene Therapie mit einem Zytokin (n = 6)	46.236,62	256.093,21
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u> Sorafenib	Vorangegangene Therapie mit einem Zytokin (n = 6)	36.747,32	203.534,35
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u> Axitinib	Vorangegangene Therapie mit Sunitinib (n = 914)	35.375,21	32.329.199,66
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u> Sorafenib	Vorangegangene Therapie mit Sunitinib (n = 914)	22.472,69	20.537.664,87
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u> Everolimus	Vorangegangene Therapie mit Sunitinib (n = 914)	19.218,77	17.563.922,40

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-12 dargestellte Zielpopulation bzw. Populationen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten werden die GKV-relevanten Arzneimittelkosten pro Jahr und die ermittelten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen auf Patientebasis addiert. Anschließend werden diese Kosten mit der Anzahl der Patienten in den Subpopulationen - wie in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 ermittelt und in Tabelle 3-12 dargestellt - multipliziert, um die Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt in den Subpopulationen darzustellen.

Die Berechnung der Arzneimittelkosten wird unter den folgenden zwei Prämissen durchgeführt:

- Es wird immer die größtmögliche Wirkstärke verschrieben, um die Zahl der pro Tag einzunehmenden Tabletten soweit wie möglich zu reduzieren und um eine wirtschaftliche Verschreibung sicherzustellen.
- Es wird immer die größtmögliche Packungsgröße unter Berücksichtigung der verbleibenden Behandlungsdauer verschrieben, um eine wirtschaftliche Verschreibung sicherzustellen.

Die Kosten werden tablettengenau berechnet.

Im Folgenden wird zunächst die Berechnung der Arzneimittelkosten, dann die Addition der Arzneimittelkosten und der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr und anschließend die Hochrechnung auf die GKV-Population dargestellt. Das Ergebnis der Ableitungen der Kosten für die Zielpopulationen und die Subpopulationen ist in Tabelle 3-23 zusammengefasst. Die Kalkulationsschritte sind zusätzlich anhand der in Modul 5 beigefügten Datei nachvollziehbar [46].

#### 1. Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr:

*Axitinib*: Gemäß den oben genannten Prämissen wird zur Berechnung der Arzneimittelkosten der Preis der Packung, die 56 Filmtabletten mit der Wirkstärke 5 mg enthält, herangezogen. Der GKV-relevante Preis (Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro wie in Tabelle 3-16 dargestellt) wurde zunächst jeweils pro Tablette berechnet. Anschließend wurde der Preis auf eine Tagesdosis von 2 Tabletten entsprechend der in Tabelle 3-15 dargestellten DDD hochgerechnet, um die Tagestherapiekosten zu ermitteln.

Die Ableitung der Tagestherapiekosten ist in Tabelle 3-24 dargestellt. Es ergeben sich Tagestherapiekosten für Axitinib von 173,97 € pro Patient.

Tabelle 3-24: Axitinib: Ableitung der Tagestherapiekosten pro Patient in Abhängigkeit von Wirkstärke und Packungsgröße

Wirkstärke und Packungsgröße	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Kosten pro Tablette in Euro	Tagestherapiekosten Axitinib (Kosten pro Tablette x 2) nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Inlyta® (56 Filmtabletten zu 5 mg)	4.871,21	86,99	173,97

Die Tagestherapiekosten wurden wiederum für die beiden Subpopulationen („vorangegangene Therapie mit einem Zytokin“ bzw. „vorangegangene Therapie mit Sunitinib“) mit den in Tabelle 3-14 dargestellten zu erwartenden Behandlungstagen pro Patient pro Jahr multipliziert. Für die Zielpopulation werden 204 Tage, für die Subpopulation

„vorangegangene Therapie mit einem Zytokin“ werden 266 Tage und für die Subpopulation „vorangegangene Therapie mit Sunitinib“ 203 Tage angesetzt.

Die Ableitung der Jahrestherapiekosten pro Patient für die Zielpopulation und die beiden Subpopulationen von den Tagestherapiekosten und der erwarteten Behandlungsdauer pro Jahr ist in Tabelle 3-25 dargestellt.

Tabelle 3-25: Axitinib: Ableitung der Jahrestherapiekosten pro Patient in Abhängigkeit der Subpopulation

<b>Population</b>	<b>Tagestherapiekosten Axitinib in Euro</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr</b>	<b>Jahrestherapiekosten Axitinib (Tagestherapiekosten Axitinib x Behandlungstage pro Patient pro Jahr) in Euro</b>
Zielpopulation	173,97	204	35.416,46
Vorangegangene Therapie mit einem Zytokin	173,97	266	46.206,91
Vorangegangene Therapie mit Sunitinib	173,97	203	35.351,07

Auf Basis der ermittelten Tagestherapiekosten ergeben sich folgende Jahrestherapiekosten pro Patient für Axitinib:

- Zielpopulation: 35.416,46 €
- Subpopulation „vorangegangene Therapie mit einem Zytokin“: 46.206,9 €
- Subpopulation „vorangegangene Therapie mit Sunitinib“: 35.351,07 €

*Sorafenib*: Sorafenib wird nur in einer Wirkstärke (200 mg pro Filmtablette) und einer Packungsgröße (112 Filmtabletten) vertrieben. Ausgehend vom in Abschnitt 3.3.3 ermittelten GKV-relevanten Packungspreis (Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro wie in Tabelle 3-16 dargestellt) von 4.242,99 € wurde zunächst der Preis für eine Filmtablette berechnet (Packungspreis in € dividiert durch 112 Filmtabletten). Anschließend wurde dieser Preis mit 4 entsprechend der in Tabelle 3-15 dargestellten DDD multipliziert.

Die Ableitung der Tagestherapiekosten ist in Tabelle 3-26 dargestellt. Es ergeben sich für Sorafenib Tagestherapiekosten von 151,54 €. Tabelle 3-26: Sorafenib: Ableitung der Tagestherapiekosten pro Patient

Wirkstärke und Packungsgröße	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Kosten pro Tablette in Euro	Tagestherapiekosten Sorafenib (Kosten pro Tablette x 4) nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Nexavar® (112 Filmtabletten zu 200 mg)	4.242,99	37,88	151,54

Die Tagestherapiekosten wurden wiederum für die Zielpopulation sowie die beiden Subpopulationen mit den in Tabelle 3-14 dargestellten zu erwartenden Behandlungstagen pro Patient pro Jahr multipliziert. Für die Zielpopulation sind dies 149 Tage, für die Subpopulation „vorangegangene Therapie mit einem Zytokin“ 243 Tage und für die Subpopulation „vorangegangene Therapie mit Sunitinib“ 148 Tage.

Die Ableitung der Jahrestherapiekosten pro Patient für die jeweilige Population von den Tagestherapiekosten und der erwarteten Behandlungsdauer pro Jahr ist in Tabelle 3-27 dargestellt.

Tabelle 3-27: Sorafenib: Ableitung der Jahrestherapiekosten pro Patient in Abhängigkeit der Subpopulation

Population	Tagestherapiekosten Sorafenib	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahrestherapiekosten Sorafenib (Tagestherapiekosten Sorafenib x Behandlungstage pro Patient pro Jahr)
Zielpopulation	151,54	149	22.558,69
Vorangegangene Therapie mit einem Zytokin	151,54	243	36.747,32
Vorangegangene Therapie mit Sunitinib	151,54	148	22.472,69

Auf Basis der ermittelten Tagestherapiekosten ergeben sich folgende Jahrestherapiekosten pro Patient für Sorafenib:

- Zielpopulation: 22.558,69 €
- Subpopulation „vorangegangene Therapie mit einem Zytokin“: 36.747,32 €
- Subpopulation „vorangegangene Therapie mit Sunitinib“: 22.472,69 €

*Everolimus*: Everolimus steht in zwei Wirkstärken (5 mg und 10 mg) zur Verfügung. Die 5 mg Stärke ist in einer Packungsgröße von 30 Tabletten und die 10 mg Wirkstärke in Packungsgrößen von 30 und 90 (3 x 30) Tabletten erhältlich. Entsprechend den oben dargestellten Prämissen wird für die Berechnung der wirtschaftlichsten Therapiekosten mit Everolimus wie folgt vorgegangen:

Bei Patienten, die Everolimus in der Zweitlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms erhalten, ist mit einer mittleren Behandlungsdauer von 141 Tagen zu rechnen. Der Preis pro Tablette und mg Wirkstoff für Everolimus ist am günstigsten, wenn die Packungsgröße mit 90 Tabletten verschrieben wird. Deswegen wird für die Preisberechnung für die ersten 90 Tage von der Verschreibung von einer Packung mit 90 Tabletten à 10 mg ausgegangen, für die verbleibenden 51 Tage werden die anteiligen Kosten einer Packung mit 30 Tabletten à 10 mg ausgewiesen.

Ausgehend von den in Abschnitt 3.3.3 ermittelten GKV-relevanten Packungspreisen (Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro wie in Tabelle 3-19 dargestellt) von 12.222,31 € (Packungsgröße: 90 Tabletten) bzw. 4.110,62 € (Packungsgröße: 30 Tabletten) wurden die Kosten für eine Tablette berechnet.

Die Ableitung der Tagestherapiekosten ist in Tabelle 3-28 dargestellt. Es ergeben sich für Everolimus Tagestherapiekosten von 135,80 € für Tabletten der Packungsgröße mit 90 Tabletten und 137,02 € für Tabletten der Packungsgröße mit 30 Tabletten.

Tabelle 3-28: Everolimus: Ableitung der Tagestherapiekosten pro Patient

<b>Wirkstärke und Packungsgröße</b>	<b>Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>	<b>Kosten pro Tablette in Euro</b>	<b>Tagestherapiekosten Everolimus (Kosten pro Tablette x 1) nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Everolimus (90 Tabletten zu 10 mg)	12.222,31	135,80	135,80
Everolimus (30 Tabletten zu 10 mg)	4.110,62	137,02	137,02

Zur Ermittlung der Tagestherapiekosten für die Subpopulation „vorangegangene Therapie mit Sunitinib“ mit den in Tabelle 3-14 dargestellten zu erwartenden Behandlungstagen pro Patient pro Jahr multipliziert. Aufgrund der Berechnung der Therapiekosten für Everolimus basierend auf der Verwendung zweier verschiedener Packungsgrößen werden für die ersten 90 Therapietage die Tagestherapiekosten für Everolimus, basierend auf dem Preis der Packungsgröße mit 90 Tabletten, mit 90 multipliziert, für die nachfolgenden 51 Tage werden die Tagestherapiekosten für Everolimus 30 Tabletten, basierend auf dem Preis der Packungsgröße mit 90 Tabletten, mit 51 multipliziert. Anschließend werden diese beiden Kosten addiert, um die Jahrestherapiekosten pro Patient für die Subpopulation

„vorangegangene Therapie mit Sunitinib“ mit einer mittleren Behandlungsdauer von 141 Tagen zu ermitteln.

Die Ableitung der Jahrestherapiekosten pro Patient für die Subpopulation „vorangegangene Therapie mit Sunitinib“ von den Tagestherapiekosten und der erwarteten Behandlungsdauer pro Jahr ist in Tabelle 3-29 dargestellt.

Tabelle 3-29: Everolimus: Ableitung der Jahrestherapiekosten pro Patient in Abhängigkeit der Subpopulation

Population	Tagestherapiekosten Everolimus in Euro	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahrestherapiekosten Everolimus (Tagestherapiekosten Everolimus x Behandlungstage pro Patient pro Jahr) in Euro
Vorangegangene Therapie mit Sunitinib	A: Everolimus (90 Tabletten zu 10 mg) 135,80	A: 90	A = für die ersten 90 Tage: 12.222,31
Vorangegangene Therapie mit Sunitinib	B: Everolimus (30 Tabletten zu 10 mg) 137,02	B: 51	B = für die folgenden 51 Tage: 6.988,05
Vorangegangene Therapie mit Sunitinib	Nicht zutreffend	A+B: 141	A+B: für die gesamte mittlere Behandlungsdauer von 141 Tagen: 19.210,36

Auf Basis der ermittelten Tagestherapiekosten ergeben sich folgende Jahrestherapiekosten pro Patient für Everolimus:

- Subpopulation „vorangegangene Therapie mit Sunitinib“: 19.210,36 €

## 2. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient und Jahr

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind in Abschnitt 3.3.4 dargestellt. Für Axitinib fallen in Abhängigkeit der Population folgende Kosten pro Patient und Jahr für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an:

- Zielpopulation: 24,18 €
- Subpopulation „vorangegangene Therapie mit einem Zytokin“: 29,71 €
- Subpopulation „vorangegangene Therapie mit Sunitinib“: 24,14 €

Für Sorafenib fallen in keiner Population Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Für Everolimus fallen in der Subpopulation „vorangegangene Therapie mit Sunitinib“ folgende Kosten pro Patient und Jahr für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an: 8,41 €

### 3. Jahrestherapiekosten pro Patient, für die Subpopulationen gesamt und für die GKV-insgesamt (Zielpopulationen)

Tabelle 3-30 stellt die Kosten für das jeweilige Arzneimittel (Axitinib, Sorafenib und Everolimus), für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und die Addition dieser beiden Kosten pro Patient dar. Auf Basis der ermittelten gesamten Jahrestherapiekosten (Arzneimittel + zusätzlich notwendige GKV-Leistungen) pro Patient werden für jede Population die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt berechnet. Dies erfolgt durch Multiplikation der gesamten Jahrestherapiekosten pro Patient mit den in Abschnitt 3.2.4 ermittelten und in Tabelle 3-11 dargestellten GKV-Patientenzahlen der jeweiligen Populationen. Diese Berechnung ist in Tabelle 3-31 dargestellt, wo auch in Abhängigkeit der minimalen und maximalen Patientenzahlen die minimalen und maximalen Therapiekosten zu finden sind.

Tabelle 3-30: Ableitung der Jahrestherapiekosten (Arzneimittel und zusätzlich notwendige GKV-Leistungen) pro in Abhängigkeit der Subpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Population</b>	<b>Jahrestherapiekosten Arzneimittel pro Patient in Euro</b>	<b>Jahrestherapiekosten zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient in Euro</b>	<b>Jahrestherapiekosten Arzneimittel+ zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient in Euro</b>
<u>Zu bewertendes Arzneimittel:</u> <u>Axitinib</u>	Zielpopulation	35.416,46	24,18	35.440,64
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> <u>Sorafenib</u>	Zielpopulation	22.558,69	0,00	22.558,69
<u>Zu bewertendes Arzneimittel:</u> <u>Axitinib</u>	Vorangegangene Therapie mit einem Zytokin	46.206,91	29,71	46.236,62
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> <u>Sorafenib</u>	Vorangegangene Therapie mit einem Zytokin	36.747,32	0,00	36.747,32
<u>Zu bewertendes Arzneimittel:</u> <u>Axitinib</u>	Vorangegangene Therapie mit Sunitinib	35.351,07	24,14	35.375,21
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> <u>Sorafenib</u>	Vorangegangene Therapie mit Sunitinib	22.472,69	0,00	22.472,69
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> <u>Everolimus</u>	Vorangegangene Therapie mit Sunitinib	19.210,36	8,41	19.218,77

Tabelle 3-31: Ableitung der Jahrestherapiekosten (Arzneimittel und zusätzlich notwendige GKV-Leistungen) für die GKV insgesamt in Abhängigkeit der Subpopulation und des Szenarios für die Patientenzahl

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Population</b>	<b>Jahrestherapiekosten Arzneimittel + zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient in Euro</b>	<b>Anzahl GKV-Patienten in der Population</b>	<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in der Population in Euro</b>
<u>Zu bewertendes Arzneimittel:</u> <u>Axitinib</u>	Zielpopulation	35.440,64	919 (446 – 1963)	32.585.292,87 (15.764.001,81 - 69.574.373,95)
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> <u>Sorafenib</u>	Zielpopulation	22.558,69	919 (446 – 1963)	20.741.199,21 (10.014.345,84 - 44.285.498,86)
<u>Zu bewertendes Arzneimittel:</u> <u>Axitinib</u>	Vorangegangene Therapie mit einem Zytokin	46.236,62	6 (0 – 109)	256.093,21 (0 - 5.042.679,09)
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> <u>Sorafenib</u>	Vorangegangene Therapie mit einem Zytokin	36.747,32	6 (0 – 109)	203.534,35 (0 - 4.007.753,22)
<u>Zu bewertendes Arzneimittel:</u> <u>Axitinib</u>	Vorangegangene Therapie mit Sunitinib	35.375,21	914 (446 – 1.854)	32.329.199,66 (15.764.001,81 - 65.587.819,35)
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> <u>Sorafenib</u>	Vorangegangene Therapie mit Sunitinib	22.472,69	914 (446 – 1.854)	20.537.664,87 (10.014.345,84 - 41.665.759,36)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Everolimus	Vorangegangene Therapie mit Sunitinib	9.218,77	914 (446 – 1.854)	17.563.922,40 (8.564.322,89 - 35.632.783,42)

Die dargestellten Jahrestherapiekosten gehen von einem 100 % Versorgungsanteil aus. Da zur Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms mehrere Substanzen zum Einsatz kommen, wird der tatsächliche Versorgungsanteil der Patienten, die Axitinib erhalten, deutlich geringer sein. Damit werden auch die Jahrestherapiekosten zu Lasten der GKV entsprechend deutlich niedriger ausfallen als in diesem Abschnitt dargestellt.

Die Abschätzung des Marktanteils von Axitinib im Jahr 2012 und den beiden folgenden Jahren und die damit erwarteten tatsächlichen Jahrestherapiekosten einer Axitinib-Therapie in der Zielpopulation sind in Abschnitt 3.3.6 dargestellt (s. Tabelle 3-35).

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Wie in Abschnitt 3.2.3 abgeleitet kommen 919 GKV-Patienten grundsätzlich für eine Therapie mit Axitinib in Frage.

*Versorgungssituation:* Es wird erwartet, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten ihre Therapie mit Axitinib im ambulanten Bereich (onkologische Praxen, urologisch-onkologische Gemeinschaftspraxen, urologische Praxen, urologische oder ggf. auch onkologische Klinikambulanzen) erhalten. In Einzelfällen kann es möglich sein, dass eine Therapie mit Axitinib stationär eingeleitet oder im Rahmen von stationären Aufenthalten fortgeführt wird. Die Anzahl der Patienten, die Axitinib im stationären Bereich erhalten, wird als vernachlässigbar angesehen.

*Kontraindikationen:* Laut „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ ist Axitinib kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen Axitinib oder einen der sonstigen Bestandteile [1].

In der AXIS-Studie traten in der Gruppe der Patienten, die Axitinib erhielten, keine Verdachtsfälle von Arzneimittelallergien oder Arzneimittelunverträglichkeiten gegen den Wirkstoff auf [52].

Neben dem Wirkstoff sind in den Filmtabletten zusätzlich folgenden Substanzen enthalten: mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Hypromellose, Titandioxid (E171), Triacetin (E1518), Eisenoxid und -hydroxid (E172).

In PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) wurde am 23.05.2012 eine Literaturrecherche ohne zeitliche Beschränkung zu Überempfindlichkeitsreaktionen auf die in Axitinib zusätzlich enthaltenen Stoffe durchgeführt.

Im Rahmen dieser Literaturrecherche wurden keine Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen auf mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat, Hypromellose (und Synonym Hydroxypropyl-Methylcellulose), Titandioxid (und E171) gefunden. Demgegenüber gibt es allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock auf

Croscarmellose-Natrium bzw. das Synonym Carboximethylcellulose, die in ihrer Häufigkeit jedoch die Patientenpopulation nicht relevant einschränken [56-60]. Für Triacetin wurde ein Bericht eines allergischen Kontaktekzems aus dem Jahr 1963 gefunden [61]. Für Eisenoxid, Eisenhydroxide bzw. E172 wurde ein Fall einer Augenlidkontaktdermatitis gefunden und ein Fall einer anaphylaktischen Reaktion auf eine Eisen-III-Hydroxid-Dextran Verbindung, die fälschlicherweise intravenös anstatt intramuskulär verabreicht wurde [62, 63]. Insgesamt traten diese Reaktionen entweder sehr vereinzelt auf oder nicht bei oraler Verabreichung, so dass es äußerst unwahrscheinlich ist, dass Allergien/Unverträglichkeitsreaktionen auf diese Stoffe die Patientenpopulation, die für eine Therapie mit Axitinib in Frage kommt, relevant verringert. Aus diesem Grund werden Reaktionen auf die genannten Stoffe nicht im Sinne einer Reduktion des Versorgungsanteils berücksichtigt. Es gibt zudem keine Anhaltspunkte, dass in der AXIS-Studie UAWs aufgetreten sind, die durch die Zusatzstoffe verursacht worden sein könnten [52].

Grundsätzlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass die in den Filmtabletten enthaltene Lactose bei Patienten mit Lactoseintoleranz Beschwerden hervorrufen kann. Aufgrund der geringen Menge an Lactose ist es als unwahrscheinlich einzustufen, dass eine relevante Anzahl von Patienten mit Lactoseintoleranz durch die Einnahme von Axitinib Symptome entwickeln. Zudem ist die Symptomatik der Lactoseintoleranz interindividuell sehr unterschiedlich stark ausgeprägt und die Schwellenwerte von Lactosemengen (meist erst ab einigen Gramm), die zu Symptomen führen, sind ebenfalls sehr unterschiedlich [64]. Aus diesen Gründen wird der Versorgungsanteil nicht um Patienten mit Lactoseintoleranz reduziert. Es gibt zudem keine Anhaltspunkte, dass in der AXIS-Studie UAWs aufgetreten sind, die durch Lactose verursacht worden sein könnten [52]. Lactose kann auch bei Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption Beschwerden hervorrufen. Patienten mit diesen Erkrankungen sollten laut „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ für Axitinib dieses Arzneimittel nicht einnehmen [1]. Aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankungen ist auch hier keine relevante Reduktion des Versorgungsanteils zu erwarten.

*Therapieabbrüche:* in Tabelle 3-32 sind für Axitinib und Sorafenib die Therapieabbrüche in der AXIS-Studie, die wegen anderer Gründe als Progress der Erkrankung stattgefunden haben dargestellt. Es wurde jeweils der Hauptgrund eines Therapieabbruches dokumentiert. Es werden nur die Therapieabbrüche während der Studienphase dargestellt, während der alle Patienten entweder Axitinib oder Sorafenib erhielten.

Tabelle 3-32: AXIS-Studie: Therapieabbrüche (ausgenommen Progression)

Abbruchgrund	Axitinib Gruppe (N = 361) n (%)	Sorafenib Gruppe (N = 362) n (%)
Unerwünschte Ereignisse	22 (6,1)	33 (9,1)
Tod	12 (3,3)	13 (3,6)
Protokollverletzung	4 (1,1)	2 (0,6)
Patient konnte nicht mehr kontaktiert werden	1 (0,3)	3 (0,8)
Sonstige	3 (0,8)	9 (2,5)
Globale Verschlechterung des Gesundheitszustands	9 (2,5)	9 (2,5)
Patient verweigert Behandlung aus anderem Grund als unerwünschten Ereignissen	10 (2,8)	7 (1,9)
<b>Gesamt</b>	<b>61 (16,9)</b>	<b>76 (21,0)</b>

Quelle: [52] Datenstand: Endauswertung 31.08.2010

Die Abbruchrate lag für Axitinib bei rund 17 % und für Sorafenib bei 21 % und damit in einem ähnlichen Bereich wie im RCC-Register, das in Abschnitt 3.2.3 beschrieben ist.

*Patientenpräferenz:* Zur Patientenpräferenz kann keine Aussage getroffen werden, da hierzu keine Daten vorliegen.

*Aktuelle Versorgungssituation der Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, Prognose des Marktanteiles von Axitinib in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Markteinführung und in den kommenden Jahren:*

Zur aktuellen Versorgungssituation der Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom liegen die beiden in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Quellen, das RCC-Register und der Tracking Survey vor [15, 48]. Von diesen beiden Quellen ist das RCC-Register nicht geeignet die aktuelle Versorgungssituation darzustellen, da es die Daten kumuliert über einen Zeitraum von vier Jahren darstellt. Demgegenüber liefert der Tracking Survey Daten zur aktuellen Versorgungssituation aus einem Befragungszeitraum von ca. 2 Monaten zwischen 29. August 2011 und 17. Oktober 2011. Tabelle 3-33 stellt aus dieser Quelle die aktuellen Versorgungsanteile der in der Zweitlinientherapie verwendeten Substanzen dar [15].

Tabelle 3-33: Aktuelle Versorgungsanteile der Substanzen in Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms in Deutschland

Substanz	Tracking Survey <sup>a, b</sup>
Sorafenib	20 %
Everolimus	34 %
Sunitinib	23 %
Temsirolimus	10 %
Pazopanib	4 %
Bevacizumab + Interferon <sup>a</sup>	9 %
Sonstige	1 %

Quelle: [15, 48]

a Datenstand: Aktuelle Zahlen der letzten Erhebung, die zwischen 29.08.2011 und dem 17.10.2011 stattfand

b Addition aller Substanzen = 101 %: bedingt durch Rundungseffekte

Die drei am häufigsten eingesetzten Zweitlinientherapien sind Everolimus mit 34 %, Sunitinib mit 23 % und Sorafenib mit 20 %. Diese drei Substanzen machen einen Versorgungsanteil von 77 % aus, während der Anteil der Therapien mit den übrigen Substanzen bei 24 % liegt.

Die Markteinführung von Axitinib ist für Oktober 2012 geplant. Es wird erwartet, dass Axitinib im Laufe des Jahres 2012 einen Marktanteil von 5 % erzielen kann. In den beiden Folgejahren erwartet der pharmazeutische Unternehmer einen Anstieg des Marktanteils auf 25 % und 30 % wie in Tabelle 3-34 dargestellt.

Tabelle 3-34: Erwartete Marktanteile von Axitinib in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms

Jahr	Erwarteter Marktanteil Axitinib
2012 (Einführung im Oktober 2012)	5 %
2013	25 %
2014	30 %

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

Wie weiter oben in diesem Abschnitt beschrieben, üben Kontraindikationen keinen relevanten Einfluss auf den Versorgungsanteil und damit auf die Jahrestherapiekosten aus. Therapieabbrüche sind über die Berechnung der Jahrestherapiekosten mit Hilfe der mittleren Behandlungsdauer berücksichtigt.

Der relevante Faktor für den Versorgungsanteil 2012 und in den kommenden Jahren ist der Marktanteil von Axitinib unter den für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zur Verfügung stehenden Substanzen. Die Prognose des pharmazeutischen Unternehmers zum Marktanteil von Axitinib für 2012 und die beiden folgenden Jahre ist in Tabelle 3-34 dargestellt. Ausgehend davon ergibt sich, dass nur ein Teil der GKV-Patienten, die grundsätzlich für eine Therapie mit Axitinib in Frage kommen, auch mit Axitinib therapiert werden. Die damit verbundenen Jahrestherapiekosten (Arzneimittelkosten + Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen) werden in Tabelle 3-35 dargestellt. Dabei werden die in Abschnitt 3.3 ermittelten Jahrestherapiekosten für eine Behandlung mit Axitinib in der Zielpopulation anteilig für den erwarteten Marktanteil dargestellt. Geht man von Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel Axitinib für die GKV-Patienten, die grundsätzlich für eine Therapie mit Axitinib in Frage kommen von 32.585.292,87 € aus (s. Tabelle 3-23), dann ergeben sich bei einem prognostizierten Marktanteil von 5 % in 2012 1.629.264,64 € an Jahrestherapiekosten für die GKV, 2013 liegen die Kosten bei einem prognostizierten Marktanteil von 25 % bei 8.279.500,87 € und 2014 bei einem prognostizierten Marktanteil von 30 % bei 10.053.678,54 €.

Tabelle 3-35: Jahrestherapiekosten für die GKV auf Basis der erwarteten Marktanteile von Axitinib in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms 2012 bis 2014, Inzidenzsteigerung unberücksichtigt

Jahr	Erwarteter Marktanteil Axitinib	Jahrestherapiekosten für die GKV in Euro
2012 (Einführung im Oktober 2012)	5 %	1.629.264,64
2013	25 %	8.279.500,87
2014	30 %	10.053.678,54

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

3.3.1: Die Angaben in Abschnitt 3.3.1 wurden von den Daten zur Behandlungsdauer aus der Axis-Studie abgeleitet [50].

3.3.2: Die Angaben in Abschnitt 3.3.2 bezüglich der Dosierung von Axitinib wurden der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ von Axitinib entnommen [1]. Die Daten zur Ableitung der DDD für Axitinib (mittlere durchschnittliche Tagesdosis)

entstammen dem Studienbericht der AXIS-Studie [52]. Für die DDD von Sorafenib wurde auf die amtliche deutsche Fassung des ATC-Index mit DDD - Angaben 2012 zurückgegriffen [53].

3.3.3: Die Angaben zu Dosisstufen und Packungsgrößen wurden den jeweiligen Fachinformationen bzw. „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ von Axitinib Sorafenib und Everolimus entnommen [1, 3, 4]. Bei Sorafenib und Everolimus wurde zusätzlich online auf die Lauer-Taxe zugegriffen (Zugriff am 01.08.2012 für Sorafenib und 15.08.2012 für Everolimus) [54]. Beim Apothekenabgabepreis und Herstellerabgabepreis von Axitinib handelt es sich um die von Pfizer mit der Markteinführung in Deutschland festgesetzten Preise, für Sorafenib und Everolimus wurden die Preise der Lauer-Taxe entnommen (Zugriff am 01.08.2012 für Sorafenib und 15.08.2012 für Everolimus) [54].

3.3.4: Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden anhand der Fachinformation bzw. „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ zu Axitinib, Sorafenib und Everolimus ermittelt [1, 3, 4]. Die damit verbundenen Kosten wurden dem aktuell gültigen EBM (Stand 3/2012, erstellt am 20.06.2012 (V. 7.1), in der Fassung mit Wirkung vom 01.07.2012) entnommen [55].

3.3.5: Die Berechnung der Therapiekosten beruht auf den Quellen, die für die Abschnitte 3.3.1 bis 3.3.4 verwendet wurden.

3.3.3 bis 3.3.5: Die Berechnungen zu diesen Abschnitten Therapiekosten und Kosten für GKV-Leistungen sind separat in einer Tabellenkalkulation durchgeführt worden, diese ist in Modul 5 hinterlegt [46].

3.3.6: Die Information zu den Axitinib Kontraindikationen wurde der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ von Axitinib entnommen [1]. Die Daten zu den UAW unter Axitinib aus der AXIS-Studie wurden dem AXIS-Studienbericht entnommen [52]. Informationen zu Allergien oder Unverträglichkeitsreaktionen auf die in Axitinib zusätzlich enthaltenen Stoffe und ihre Häufigkeit wurden im Rahmen einer Literaturrecherche in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) eingeholt [56-63]. Hierbei wurde die englische Bezeichnung des jeweiligen Stoffes mit „hypersensitivity“ OR „allergy“ verknüpft. Wurden Publikationen gefunden, wurde weiter recherchiert, ob epidemiologische Daten zur Häufigkeit der entsprechenden Reaktionen vorliegen. Folgende Stoffnamen wurden in der Suche verwendet: „microcrystalline cellulose“, „croscarmellose sodium“, „magnesium stearate“, „hypromellose“, „hydroxypropyl methylcellulose“, „titanium dioxide“, „E171“, „triacetin“, „1,2,3-triacetoxypropane“, „iron oxide“, „iron hydroxide“, „E172“. Zum Beleg der Aussagen bzgl. Lactoseintoleranz wurde ein Übersichtsartikel von Wilt et al. aus dem Jahr 2010 herangezogen [64]. Die Aussagen zu den Therapieabbruchraten entstammen dem Studienbericht der AXIS-Studie und dem Bericht des RCC-Registers [48, 52]. Die Darstellung der aktuellen Versorgungsanteile der Substanzen zur Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms basiert auf den Daten des RCC-Registers und des Tracking Surveys (s. Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.4) [15, 48]. Die erwarteten Marktanteile von Axitinib 2012-2014 beruhen auf internen Prognosen des

pharmazeutischen Unternehmers (Pfizer Pharma GmbH). Die Ableitung der Jahrestherapiekosten auf Basis der reduzierten Versorgungsanteile durch die erwarteten Marktanteile von Axitinib bezieht Quellen ein, die zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3 sowie zur Ableitung der Anzahl der GKV-Patienten in Abschnitt 3.2 herangezogen wurden (s. dort). Zur Hochrechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel unter Berücksichtigung der steigenden Inzidenz des Nierenzellkarzinoms wurde auf die eigenen Berechnungen zur Inzidenzentwicklung in Abschnitt 3.2 (dort Tabelle 3-9) zurückgegriffen.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

1. Pfizer. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Inlyta (Axitinib), finaler Entwurf 2012a.
3. Bayer. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation). Nexavar. Berlin: Bayer Pharma AG 2011 Oktober 2011.
4. Novartis. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Afinitor. 2012.
15. Pfizer. Sutent tracking study in Metastatic Renal Cell Carcinoma; Wave 6 - November 2011 - E4538-4 Germany, UK, France, Spain & Italy; Wave 3 - November 2011 - E4538-4 Belgium, Greece, Portugal, Sweden, Switzerland, Netherlands, Austria. Power Point Präsentation. 2011e.
22. Motzer R. J., Escudier B., Oudard S., Hutson T. E., Porta C., Bracarda S., et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2010 Sep 15;116(18):4256-65.
23. Calvo E., Escudier B., Motzer R. J., Oudard S., Hutson T. E., Porta C., et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *Eur J Cancer*. 2012 Feb;48(3):333-9.
46. Pfizer. Ableitung der Berechnungen (Inzidenzen und Therapiekosten) für Modul 3. Kalkulation; 2012e
48. iOMEDICO AG;. Tumorregister, fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, RCC-Register, achte Zwischenauswertung Datenstand 15.11.2011. Pfizer Pharma gmbH. 2011.
50. Pfizer. Ergänzende Analysen zum Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. 2012l.
51. Motzer R. J., Escudier B., Oudard S., Hutson T. E., Porta C., Bracarda S., et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008a Aug 9;372(9637):449-56.
52. Pfizer. Axitinib (AG-013736) as Second Line Therapy for Metastatic Renal Cell Cancer: Axis Trial Final Full Clinical Study Report; 2011d.
53. DIMDI. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche

- Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2012. Köln: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; 2012.
54. Lauer-Fischer. Lauer Taxe Arzneimittelpreise. [Internet] Fürth2012 [Zugriff am 2012 12.04.]; Erhältlich über: <http://www.lauer-fischer.de/lf/Seiten/WEBAPO-Lauer-Taxe/WEBAPO-Lauer-Taxe-demo.aspx>.
  55. KBV. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand 2/2012, erstellt am 19.03.2012 (V. 7.1), in der Fassung mit Wirkung vom 01. April 2012. Berlin: 2012.
  56. Barbaud A., Waton J., Pinault A. L., Bursztejn A. C., Schmutz J. L., Trechot P. Cutaneous adverse drug reactions caused by delayed sensitization to carboxymethylcellulose. Contact dermatitis. [Case Reports]. 2011 May;64(5):294-7.
  57. Al Hadithy A., van Maaren M., Vermes A. Anaphylactic reactions following Kenacort-A(R) injection: carboxymethylcellulose is involved once again. Contact dermatitis. [Case Reports]. 2011 Mar;64(3):179-80.
  58. Dumond P., Franck P., Morisset M., Sainte Laudy J., Kanny G., Moneret-Vautrin D. A. Pre-lethal anaphylaxis to carboxymethylcellulose confirmed by identification of specific IgE--review of the literature. European annals of allergy and clinical immunology. 2009 Dec;41(6):171-6.
  59. Mumoli N., Cei M., Luschi R., Carmignani G., Camaiti A. Allergic reaction to Croscarmellose sodium used as excipient of a generic drug. QJM : monthly journal of the Association of Physicians. [Case Reports]. 2011 Aug;104(8):709-10.
  60. Muroi N., Mori S., Ono S., Takahashi H. K., Fujii T., Hosoi S., et al. Allergy to carboxymethylcellulose. Allergy. 2002 Dec;57(12):1212-3.
  61. Unna P. J., Schulz K. H. [Allergic Contact Eczema Due to Triacetin (Glycerine Triacetate)]. Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete. 1963 Sep;14:423-5.
  62. Fiechter R., Batschwaroff M., Conen D. [Anaphylactic reaction after Fe-injection]. . [Case Reports]. 2005 Feb 9;94(6):209-12.
  63. Saxena M., Warshaw E., Ahmed D. D. Eyelid allergic contact dermatitis to black iron oxide. American journal of contact dermatitis : official journal of the American Contact Dermatitis Society. [Case Reports]. 2001 Mar;12(1):38-9.
  64. Wilt T. J., Shaukat A., Shamliyan T., Taylor B. C., MacDonald R., Tacklind J., et al. Lactose intolerance and health. Evidence report/technology assessment. [Review]. 2010 Feb(192):1-410.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die Informationen in Abschnitt 3.4.1 basieren auf der aktuellen deutschen „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ von Axitinib [1].

Inlyta® ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms [renal cell carcinoma, RCC] bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin.

Die Behandlung mit Inlyta® sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt durchgeführt werden.

#### Dosierung

Die empfohlene Startdosis Axitinib ist 2-mal täglich 5 mg.

Die Therapie sollte so lange fortgeführt werden wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis inakzeptable Toxizität auftritt, die nicht durch gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln oder Dosisanpassungen beherrschbar ist.

Falls der Patient erbricht oder eine Dosis vergisst, sollte keine zusätzliche Dosis eingenommen werden. Die nächste verschriebene Dosis sollte zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

#### Dosisanpassungen

Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit wird eine Dosiserhöhung oder -reduktion empfohlen.

Bei Patienten, die die Axitinib-Startdosis von 2-mal täglich 5 mg ohne Nebenwirkungen > Grad 2 über 2 aufeinanderfolgende Wochen vertragen (d. h. ohne schwerwiegende Nebenwirkungen gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] version 3.0) [65], kann die Dosis auf 2-mal täglich 7 mg erhöht werden, es sei denn der Blutdruck des Patienten beträgt > 150/90 mmHg oder der Patient erhält eine antihypertensive Behandlung. Im Anschluss daran kann, unter Verwendung der gleichen Kriterien, bei Patienten, die eine Axitinib-Dosis von 2-mal täglich 7 mg vertragen, eine Erhöhung der Dosis auf ein Maximum von 2-mal täglich 10 mg erfolgen.

Zum Management einiger Nebenwirkungen kann ein zeitweises oder permanentes Absetzen und/oder Dosisreduktion der Axitinib-Therapie erforderlich sein. Wenn eine Dosisreduktion notwendig ist, kann die Axitinib-Dosis auf 2-mal täglich 3 mg und weiter auf 2-mal täglich 2 mg herabgesetzt werden.

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich, die auf Alter, Rasse, Geschlecht oder Körpergewicht des Patienten basiert.

*Gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4/5-Inhibitoren:* Die gleichzeitige Gabe von Axitinib mit starken CYP3A4/5-Inhibitoren kann die Axitinib-Plasmakonzentrationen erhöhen. Es wird empfohlen, ein alternatives gleichzeitig angewendetes Arzneimittel mit keiner oder nur einer minimalen CYP3A4/5-hemmenden Wirkung zu wählen.

Obwohl eine Dosisanpassung von Axitinib nicht bei Patienten untersucht wurde, die starke CYP3A4/5-Inhibitoren erhielten, wird für den Fall, dass gleichzeitig ein starker CYP3A4/5-Inhibitor angewendet werden muss, empfohlen, die Axitinib-Dosis auf ungefähr die Hälfte der Dosis zu reduzieren (z. B. sollte die Startdosis von 2-mal täglich 5 mg auf 2 mg 2-mal täglich reduziert werden). Zum Management einiger Nebenwirkungen können ein zeitweises oder permanentes Absetzen und/oder Dosisreduktion der Axitinib-Therapie erforderlich sein. Falls die gleichzeitige Verabreichung des starken CYP3A4/5-Inhibitors beendet wird, sollte eine Rückkehr zu der Axitinib-Dosis erwogen werden, die vor Behandlungsbeginn mit dem starken CYP3A4/5-Inhibitor verwendet wurde.

*Gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4/5-Induktoren:* Die gleichzeitige Gabe von Axitinib mit starken CYP3A4/5-Induktoren kann die Axitinib-Plasmakonzentrationen herabsetzen. Es wird empfohlen, ein alternatives gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel mit keiner oder nur einer minimalen CYP3A4/5-induzierenden Wirkung zu wählen.

Obwohl eine Dosisanpassung von Axitinib nicht bei Patienten untersucht wurde, die starke CYP3A4/5-Induktoren erhielten, wird für den Fall, dass gleichzeitig ein starker CYP3A4/5-Induktor angewendet werden muss, empfohlen, die Axitinib-Dosis schrittweise zu erhöhen. Es wurde berichtet, dass bei hochdosierten, starken CYP3A4/5-Induktoren innerhalb 1 Woche nach Beginn der Behandlung mit dem Induktor die maximale Induktion auftritt. Falls die Axitinib-Dosis erhöht wird, sollte der Patient sorgfältig im Hinblick auf Toxizitäten überwacht werden. Zum Management einiger Nebenwirkungen können ein zeitweises oder permanentes Absetzen und/oder Dosisreduktion der Axitinib-Therapie erforderlich sein. Falls die gleichzeitige Verabreichung des starken CYP3A4/5-Induktors beendet wird, sollte sofort zu der Axitinib-Dosis zurückgekehrt werden, die vor Behandlungsbeginn mit dem starken CYP3A4/5-Induktor verwendet wurde.

#### Besondere Bevölkerungsgruppen

*Ältere Patienten (≥ 65 Jahre):* Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

*Nierenfunktionsstörung:* Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen praktisch keine Daten zur Axitinib-Behandlung von Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min vor.

*Leberfunktionsstörung:* Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Anwendung von Axitinib an Patienten

mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B) wird eine Dosisverringering empfohlen (z. B. sollte die Startdosis von 2-mal täglich 5 mg auf 2-mal täglich 2 mg reduziert werden). Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde Axitinib nicht untersucht (Child-Pugh Klasse C) und sollte in dieser Patientengruppe nicht angewendet werden.

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit Axitinib bei Kindern (< 18 Jahre) wurden nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Axitinib sollte zweimal täglich im Abstand von etwa 12 Stunden zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Axitinib-Tabletten sollten mit einem Glas Wasser eingenommen und im Ganzen geschluckt werden.

### Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Axitinib oder einen der sonstigen Bestandteile.

### Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Einleitung einer Therapie mit Axitinib und regelmäßig während der Therapie sollten spezifische Sicherheitsaspekte überwacht werden. Diese werden im Folgenden beschrieben.

*Hypertonie:* In einer kontrollierten klinischen Studie mit Axitinib zur Behandlung von Patienten mit RCC wurde Hypertonie sehr häufig berichtet. Die mittlere Zeitspanne bis zum Auftreten einer Hypertonie (systolischer Blutdruck > 150 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 100 mmHg) lag innerhalb des 1. Monats nach Beginn der Axitinib-Behandlung, und Erhöhungen des Blutdrucks wurden bereits 4 Tage nach Beginn der Axitinib-Behandlung beobachtet.

Vor Einleitung einer Axitinib-Therapie sollte der Blutdruck gut eingestellt worden sein. Die Patienten sollten im Hinblick auf Hypertonie überwacht werden und nach Bedarf eine Standard-Hypertoniebehandlung erhalten. Falls trotz Anwendung von Antihypertensiva die Hypertonie andauert, sollte die Axitinib-Dosis reduziert werden. Bei Patienten, die eine schwere Hypertonie entwickeln, soll die Behandlung mit Axitinib vorübergehend unterbrochen und mit einer niedrigeren Dosis erneut gestartet werden, wenn der Blutdruck des Patienten wieder normal ist. Bei Unterbrechung der Axitinib-Behandlung sollten Patienten, die antihypertensive Arzneimittel erhalten, im Hinblick auf Hypotonie überwacht werden.

Wenn schwere oder andauernde Hypertonie oder Symptome auftreten, die auf das Vorliegen eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (siehe unten) hindeuten, sollte zur Diagnostik eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns in Erwägung gezogen werden.

*Schilddrüsenfunktionsstörung:* In einer kontrollierten klinischen Studie mit Axitinib zur Behandlung von Patienten mit RCC wurden Fälle von Hypothyreose und seltener auch von Hyperthyreose berichtet.

Vor Beginn einer Axitinib-Behandlung und regelmäßig während der Therapie sollte die Schilddrüsenfunktion kontrolliert werden. Hypo- oder Hyperthyreose sollten entsprechend der gängigen medizinischen Praxis behandelt werden, um einen euthyreoten Zustand aufrechtzuerhalten.

*Arterielle embolische und thrombotische Ereignisse:* In klinischen Studien mit Axitinib wurde über arterielle embolische und thrombotische Ereignisse (einschließlich transitorische ischämische Attacke, Herzinfarkt, zerebrovaskuläres Ereignis und Verschluss der Retina-Arterie) berichtet.

Bei Patienten mit einem Risiko für solche Ereignisse oder mit derartigen Vorkommnissen in der Vorgeschichte sollte Axitinib mit Vorsicht angewendet werden. Axitinib wurde nicht an Patienten untersucht, die innerhalb der letzten 12 Monate ein arterielles embolisches oder thrombotisches Ereignis hatten.

*Venöse embolische und thrombotische Ereignisse:* In klinischen Studien mit Axitinib wurde über venöse embolische und thrombotische Ereignisse (einschließlich Lungenembolie, tiefer Venenthrombose und Verschluss/Thrombose der Retinavenen) berichtet.

Bei Patienten mit einem Risiko für solche Ereignisse oder mit derartigen Vorkommnissen in der Vorgeschichte sollte Axitinib mit Vorsicht angewendet werden. Axitinib wurde nicht an Patienten untersucht, die innerhalb der letzten 6 Monate ein venöses embolisches oder thrombotisches Ereignis hatten.

*Anstieg von Hämoglobin oder Hämatokrit:* Während der Behandlung mit Axitinib kann es zu einer Erhöhung des Hämoglobins oder Hämatokrits als Anzeichen einer Zunahme an Erythrozyten kommen. Eine Zunahme an Erythrozyten kann das Risiko für embolische und thrombotische Ereignisse erhöhen.

Vor Beginn einer Axitinib-Behandlung und regelmäßig während der Therapie sollten Hämoglobin und Hämatokrit kontrolliert werden. Falls die Werte für Hämoglobin oder Hämatokrit über das Normalniveau erhöht sind, sollten die Patienten entsprechend der gängigen medizinischen Praxis behandelt werden, um das Hämoglobin oder Hämatokrit auf ein akzeptables Niveau zu senken.

*Blutungen:* In klinischen Studien mit Axitinib wurde über hämorrhagische Ereignisse berichtet. Axitinib wurde nicht an Patienten mit Hinweisen auf unbehandelte ZNS-Metastasen oder kürzlich aktive gastrointestinale Blutung untersucht und sollte bei solchen Patienten nicht angewendet werden. Falls eine Blutung auftritt, die eine medizinische Intervention erforderlich macht, ist die Axitinib-Gabe vorübergehend zu unterbrechen.

*Gastrointestinale Perforation und Bildung von Fisteln:* In klinischen Studien mit Axitinib wurde über gastrointestinale Perforation und Bildung von Fisteln berichtet.

Während der gesamten Behandlung mit Axitinib sollte eine Überwachung im Hinblick auf Symptome einer gastrointestinalen Perforation stattfinden.

*Wundheilungsstörungen:* Es wurden keine formalen Studien zum Einfluss von Axitinib auf die Wundheilung durchgeführt.

Die Behandlung mit Axitinib sollte mindestens 24 Stunden vor einer geplanten Operation gestoppt werden. Die Entscheidung zur Wiederaufnahme der Axitinib-Therapie sollte basierend auf der klinischen Beurteilung einer adäquaten Wundheilung getroffen werden.

*Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom:* In klinischen Studien mit Axitinib wurde über posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) berichtet.

PRES ist eine neurologische Erkrankung, bei der Kopfschmerzen, Krämpfe, Lethargie, Verwirrtheit, Blindheit und andere visuelle und neurologische Störungen auftreten können. Dabei kann leichte bis schwere Hypertonie auftreten. Die Durchführung einer Magnetresonanztomographie (MRT) ist erforderlich, um die Diagnose eines PRES zu bestätigen. Bei Patienten mit Anzeichen/Symptomen eines PRES muss die Behandlung mit Axitinib vorübergehend oder dauerhaft abgesetzt werden. Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Axitinib -Therapie bei Patienten, die zuvor ein PRES hatten, ist nicht bekannt.

*Proteinurie:* In klinischen Studien mit Axitinib wurde über Proteinurie, einschließlich des Schweregrades 3, berichtet. Vor Beginn einer Axitinib-Behandlung und regelmäßig während der Therapie werden Untersuchungen auf Proteinurie empfohlen. Bei Patienten, die eine mäßige bis schwere Proteinurie entwickeln, soll die Dosis reduziert oder die Axitinib-Behandlung vorübergehend abgesetzt werden.

*Leberassoziierte unerwünschte Ereignisse:* In einer kontrollierten klinischen Studie mit Axitinib zur Behandlung von Patienten mit RCC wurde über leberassoziierte Nebenwirkungen berichtet. Zu den am häufigsten berichteten leberassoziierten Nebenwirkungen gehörten Anstiege der Alanin-Aminotransferase (ALT), der Aspartat-Aminotransferase (AST) und des Bilirubins im Blut. Gleichzeitige Anstiege von ALT (> das 3-Fache der Obergrenze des Normalwertes [ULN – upper limit of normal]) und Bilirubin (> das 2-Fache des ULN) wurden nicht beobachtet.

In einer klinischen Dosisfindungsstudie wurde bei 1 Patienten, der Axitinib mit einer Startdosis von 2-mal täglich 20 mg erhielt (das 4-Fache der empfohlenen Startdosis), ein gleichzeitiger Anstieg von ALT (auf das 12-Fache der ULN) und Bilirubin (auf das 2,3-Fache der ULN) beobachtet, welches als arzneimittelbedingte Hepatotoxizität angesehen wurde.

Die Leberfunktion sollte vor Beginn einer Axitinib-Behandlung und regelmäßig während der Therapie kontrolliert werden.

*Leberfunktionsstörung:* In einer klinischen Studie mit Axitinib war bei Probanden mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B) die systemische Exposition etwa 2-mal höher als bei Probanden mit normaler Leberfunktion. Bei Verabreichung von Axitinib an Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B) wird eine Dosisreduktion empfohlen.

Axitinib wurde nicht an Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C) untersucht und sollte in dieser Patientengruppe nicht angewendet werden.

*Ältere Patienten ( $\geq 65$  Jahre) und Rasse:* In einer kontrollierten klinischen Studie mit Axitinib zur Behandlung von Patienten mit RCC waren 34 % der mit Axitinib behandelten Patienten  $\geq 65$  Jahre alt. Die Mehrheit der Patienten waren Weiße (77 %) oder Asiaten (21 %). Obwohl

bei einigen älteren Patienten und bei asiatischen Patienten eine größere Anfälligkeit zur Entwicklung von Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden kann, wurden insgesamt betrachtet keine größeren Unterschiede in der Sicherheit und Wirksamkeit von Axitinib zwischen Patienten im Alter  $\geq 65$  Jahre und jüngeren Patienten beobachtet sowie zwischen weißen Patienten und Patienten anderer ethnischer Zugehörigkeiten.

Es ist keine Dosisanpassung auf Basis des Patientenalters oder der Rasse erforderlich.

*Lactose:* Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Daten weisen darauf hin, dass Axitinib hauptsächlich über CYP3A4/5 und, in geringerem Ausmaß, über CYP1A2, CYP2C19 und Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A metabolisiert wird.

*CYP3A4/ 5-Inhibitoren:* Bei gesunden freiwilligen Probanden, die eine Einzeldosis von 5 mg Axitinib erhielten, erhöhte Ketoconazol, ein starker CYP3A4/ 5-Inhibitor, bei Anwendung einer Dosis von 1-mal täglich 400 mg über 7 Tage, die mittlere Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) auf das 2-Fache und  $C_{max}$  auf das 1,5-Fache. Die gleichzeitige Gabe von Axitinib mit starken CYP3A4/ 5-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Erythromycin, Atazanavir, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir und Telithromycin) kann die Plasmakonzentrationen von Axitinib erhöhen. Ebenso kann Grapefruit die Plasmakonzentrationen von Axitinib erhöhen. Es wird die Auswahl von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln mit keinem oder nur einem minimalen CYP3A4/ 5-Inhibitor-Potenzial empfohlen. Falls ein starker CYP3A4/ 5-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, wird eine Anpassung der Axitinib-Dosis empfohlen.

*CYP1A2- und CYP2C19-Inhibitoren:* CYP1A2 und CYP2C19 stellen untergeordnete Pathways ( $< 10\%$ ) des Axitinib-Metabolismus dar. Der Einfluss von starken Inhibitoren dieser Isoenzyme auf die Pharmakokinetik von Axitinib wurde nicht untersucht. Wegen des erhöhten Risikos für erhöhte Axitinib-Plasmakonzentrationen ist Vorsicht geboten bei Patienten, die starke Inhibitoren dieser Isoenzyme einnehmen.

*CYP3A4/ 5-Induktoren:* Bei gesunden freiwilligen Probanden, die eine Einzeldosis von 5 mg Axitinib erhielten, verringerte Rifampicin, ein starker CYP3A4/ 5-Induktor, bei Anwendung einer Dosis von 1-mal täglich 600 mg über 9 Tage, die mittlere AUC um 79 % und  $C_{max}$  um 71 %.

Die gleichzeitige Gabe von Axitinib mit starken CYP3A4/ 5-Induktoren (z. B. Rifampicin, Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Rifabutin, Rifapentin, Phenobarbital und Hypericum perforatum [Johanniskraut]) kann die Plasmakonzentrationen von Axitinib herabsetzen. Es wird die Auswahl von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln mit keinem oder nur einem minimalen CYP3A4/ 5-Induktor-Potenzial empfohlen. Falls ein starker CYP3A4/ 5-Induktor gleichzeitig angewendet werden muss, wird eine Anpassung der Axitinib-Dosis empfohlen.

*CYP1A2-Induktion durch Rauchen:* CYP1A2 stellt einen untergeordneten Pathway (< 10 %) des Axitinib-Metabolismus dar. Der Einfluss einer durch Rauchen bedingten CYP1A2-Induktion auf die Pharmakokinetik von Axitinib wurde nicht in vollem Umfang bestimmt. Wenn Axitinib an Rauchern angewendet wird, sollte das Risiko für verminderte Axitinib-Plasmakonzentrationen beachtet werden.

*In-vitro-Studien zu CYP- und UGT-Inhibition und –Induktion:* In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Axitinib bei therapeutischen Plasmakonzentrationen CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/ 5 oder UGT1A1 nicht hemmt.

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Axitinib über ein Potenzial zur Hemmung von CYP1A2 verfügt. Deshalb kann die gleichzeitige Anwendung von Axitinib mit CYP1A2-Substraten zu erhöhten Plasmakonzentrationen der CYP1A2-Substrate führen (z. B. Theophyllin).

In-vitro-Studien weisen auch darauf hin, dass Axitinib über ein Potenzial zur Hemmung von CYP2C8 verfügt. Die gleichzeitige Anwendung von Axitinib mit Paclitaxel, einem bekannten CYP2C8-Substrat, führte bei Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung nicht zu erhöhten Plasmakonzentrationen an Paclitaxel, was darauf hinweist, dass keine klinische CYP2C8-Inhibition stattfindet.

In-vitro-Studien an humanen Hepatozyten weisen auch darauf hin, dass Axitinib nicht CYP1A1, CYP1A2 oder CYP3A4/ 5 induziert. Es ist deshalb nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Gabe von Axitinib die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten CYP1A1-, CYP1A2- oder CYP3A4/ 5-Substraten in vivo reduziert.

*In-vitro-Studien mit P-Glykoprotein:* In-vitro-Studien weisen auch darauf hin, dass Axitinib P-Glykoprotein inhibiert. Bei therapeutischen Plasmakonzentrationen von Axitinib ist jedoch keine Hemmung von P-Glykoprotein zu erwarten. Daher ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Gabe von Axitinib die Plasmakonzentrationen von Digoxin oder anderen P-Glykoprotein-Substraten in vivo erhöht.

### Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

*Schwangerschaft:* Es liegen keine Daten zur Anwendung von Axitinib an schwangeren Frauen vor. Basierend auf den pharmakologischen Eigenschaften von Axitinib kann dieses bei Anwendung an schwangeren Frauen den Fötus schädigen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Axitinib soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit diesem Arzneimittel aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 1 Woche nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

*Stillzeit:* Es ist nicht bekannt ob Axitinib in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Axitinib soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

*Fertilität:* Axitinib hat basierend auf nicht-klinischen Untersuchungen das Potenzial, die Reproduktionsfunktion und Fertilität beim Menschen zu beeinflussen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Die Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei ihnen während der Behandlung mit Axitinib Beschwerden wie Schwindel und/oder Müdigkeit auftreten können.

### Nebenwirkungen

*Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:* Die wichtigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die bei Patienten unter Axitinib-Therapie berichtet wurden, sind arterielle embolische und thrombotische Ereignisse, venöse embolische und thrombotische Ereignisse, Blutungen (einschließlich zerebrale Hämorrhagie und Hämoptyse), gastrointestinale Perforation, Fistelbildung, hypertensive Krise und posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom. Diese Risiken, einschließlich der angemessenen zu ergreifenden Maßnahmen, werden im Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung,“ besprochen.

Die häufigsten ( $\geq 20\%$ ) nach Behandlung mit Axitinib beobachteten Nebenwirkungen waren Diarrhoe, Hypertonie, Müdigkeit, Dysphonie, Übelkeit, verminderter Appetit und palmar-plantares-Erythrodyästhesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom).

*Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen:* In Tabelle 3-36 sind die bei Patienten berichteten Nebenwirkungen zusammengestellt, die Axitinib in einer pivotalen klinischen Studie zur Behandlung von Patienten mit RCC erhielten.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse, Häufigkeitskategorie und Schweregrad aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien werden folgendermaßen definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der

verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die gegenwärtige Sicherheitsdatenbank für Axitinib ist zu klein, um seltene und sehr seltene Nebenwirkungen erfassen zu können (< 1/1.000).

Es wurden Kategorien gebildet basierend auf den absoluten Häufigkeiten der klinischen Studiendaten. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden Nebenwirkungen mit der gleichen Häufigkeit nach abnehmendem Schweregrad geordnet dargestellt.

Tabelle 3-36: Nebenwirkungen, die in der RCC-Studie von Patienten berichtet wurden, die Axitinib erhielten (N=359)

Systemorganklasse	Häufigkeits-kategorie	Nebenwirkungen	Alle Grade <sup>a</sup> %	Grad 3 <sup>a</sup> %	Grad 4 <sup>a</sup> %
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Anämie	2,8	0,3	0
		Thrombozytopenie	1,7	0,3	0
	Gelegentlich	Neutropenie	0,3	0,3	0
		Polyzythämie <sup>b</sup>	0,3	0	0
		Leukopenie	0,3	0	0
Endokrine Erkrankungen	Sehr häufig	Hypothyreose <sup>b</sup>	18,4	0,3	0
	Gelegentlich	Hyperthyreose <sup>b</sup>	0,6	0	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	verminderter Appetit	28,4	3,3	0,3
	Häufig	Dehydrierung	4,7	2,5	0
	Gelegentlich	Hyperkaliämie	0,8	0,6	0
		Hyperkalziämie	0,6	0	0
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen	10,3	0,6	0
		Dysgeusie	10,3	0	0
	Häufig	Schwindel	5,6	0	0
	Gelegentlich	posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom	0,3	0,3	0
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Tinnitus	2,2	0	0
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypertonie	39,3	15,3	0,3
		Hämorrhagie <sup>b, c</sup>	10,6	0,3	0,3
	Häufig	venöse embolische und thrombotische Ereignisse <sup>b, c</sup>	1,9	0,8	0,8
		arterielle embolische und thrombotische Ereignisse <sup>b, c</sup>	1,1	1,1	0
		hypertensive Krise	0,6	0,3	0,3
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Dysphonie	28,1	0
Häufig		Dyspnoe	7,0	0,3	0
		Husten	5,3	0	0
		oropharyngealer Schmerz	3,3	0	0

Systemorganklasse	Häufigkeits-kategorie	Nebenwirkungen	Alle Grade <sup>a</sup> %	Grad 3 <sup>a</sup> %	Grad 4 <sup>a</sup> %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhoe	51,3	9,7	0,3
		Erbrechen	16,7	1,4	0
		Nausea	28,7	1,4	0
		Stomatitis	14,5	1,4	0
		Obstipation	12,3	0	0
	Häufig	Bauchschmerzen	8,4	0,6	0,3
		Oberbauchschmerzen	6,1	0,3	0
		Dyspepsie	7,8	0	0
		Blähungen	4,5	0	0
		Hämorrhoiden	2,2	0	0
Gelegentlich	gastrointestinale Perforation <sup>b, d</sup>	0,3	0	0,3	
	Analfistel <sup>b</sup>	0,3	0	0	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom)	27,3	5,0	0
		Ausschlag	11,7	0,3	0
		trockene Haut	10,0	0	0
	Häufig	Pruritus	5,8	0	0
		Erytheme	2,2	0	0
		Alopezie	3,3	0	0
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Myalgie	5,3	0,6	0,3
		Arthralgie	8,6	0,6	0
		Schmerz in den Extremitäten	8,9	0,3	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	Proteinurie	10,3	3,1	0
	Häufig	Nierenversagen <sup>e</sup>	1,1	0,6	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Müdigkeit	34,8	9,5	0,3
		Asthenie <sup>c</sup>	17,5	3,6	0,3
		Mukositis	15,0	1,4	0

Systemorganklasse	Häufigkeits-kategorie	Nebenwirkungen	Alle Grade <sup>a</sup> %	Grad 3 <sup>a</sup> %	Grad 4 <sup>a</sup> %
Untersuchungen	Sehr häufig	Gewichtsabnahme	16,4	1,4	0
	Häufig	Erhöhung des Thyreoidea-stimulierenden-Hormons (TSH)	4,5	0	0
		Erhöhung der Lipase	2,2	0,6	0
		Erhöhung der Alanin-Aminotransferase	1,9	0,3	0
		Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase	1,1	0,3	0
		Erhöhung der alkalischen Phosphatase	1,4	0	0
		Erhöhung der Amylase	1,7	0	0
	Gelegentlich	Erhöhung des Bilirubins im Blut	0,6	0	0
		Erhöhung des Kreatinins	0,6	0	0

<sup>a</sup> National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0 [65]

<sup>b</sup> Siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

<sup>c</sup> Es wurden Fälle mit tödlichem Ausgang (Grad 5) berichtet.

<sup>d</sup> Bei der Angabe der Häufigkeit der Nebenwirkung wurden alle Kausalitäten berücksichtigt.

<sup>e</sup> Einschließlich akutem Nierenversagen

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

**Schilddrüsenfunktionsstörung:** In einer kontrollierten klinischen Studie mit Axitinib zur Behandlung von Patienten mit RCC wurde bei 18,4 % der Patienten Hypothyreose und bei 0,6 % der Patienten Hyperthyreose berichtet. Eine Erhöhung des Thyreoidea-stimulierenden-Hormons (TSH) wurde als Nebenwirkung bei 4,5 % der Patienten berichtet, die Axitinib erhielten. Bei Routinelaborkontrollen trat bei 32,2 % der Patienten unter Axitinib-Behandlung, die vor der Behandlung TSH-Werte < 5 µU/ml hatten, Erhöhungen von TSH ≥ 10 µU/ml auf.

**Venöse embolische und thrombotische Ereignisse:** In einer kontrollierten klinischen Studie mit Axitinib zur Behandlung von Patienten mit RCC wurden bei 1,9 % der Patienten, die Axitinib erhielten, venöse embolische und thrombotische Ereignisse berichtet. Bei 1,7 % der Patienten, die Axitinib erhielten, wurden venöse embolische und thrombotische Ereignisse der Grade 3 und 4 (einschließlich Lungenembolie, tiefer Venenthrombose und Verschluss/Thrombose der Retinavenen) berichtet. Eine Lungenembolie mit tödlichem Ausgang trat bei 1 Patienten (0,3 %) unter Axitinib-Behandlung auf.

**Arterielle embolische und thrombotische Ereignisse:** In einer kontrollierten klinischen Studie mit Axitinib zur Behandlung von Patienten mit RCC wurden bei 1,1 % der Patienten, die Axitinib erhielten, arterielle embolische und thrombotische Ereignisse der Grade 3 und 4 berichtet. Das häufigste arterielle embolische und thrombotische Ereignis war transitorische ischämische Attacke (0,8 %). Bei 1 Patienten (0,3 %) wurde unter Axitinib-Behandlung ein

letales zerebrovaskuläres Ereignis berichtet. In Studien zur Monotherapie mit Axitinib (n=699) traten bei 1,0 % der Patienten arterielle embolische und thrombotische Ereignisse (einschließlich transitorische ischämische Attacke, Herzinfarkt und zerebrovaskuläres Ereignis) auf.

*Polyzythämie:* In einer kontrollierten klinischen Studie mit Axitinib zur Behandlung von Patienten mit RCC wurde bei 0,3 % der Patienten, die Axitinib erhielten, über die Nebenwirkung Polyzythämie berichtet. In Routinelaborkontrollen fanden sich bei 9,7 % der Patienten, die Axitinib erhielten, über ULN erhöhte Hämoglobinwerte. In 4 klinischen Studien mit Axitinib zur Behandlung von Patienten mit RCC traten unter Axitinib-Therapie bei 13,6 % der Patienten Hämoglobinerhöhungen über ULN auf.

*Blutungen:* In einer kontrollierten klinischen Studie mit Axitinib zur Behandlung von Patienten mit RCC, die Patienten mit unbehandelten ZNS-Metastasen ausschloss, wurde bei 10,6 % der Patienten unter Axitinib-Therapie über hämorrhagische Nebenwirkungen berichtet. Epistaxis (5,3 %), Hämaturie (1,4 %), Rektalblutung (1,1 %) und Zahnfleischblutung (1,1 %) waren die am häufigsten beobachteten hämorrhagischen Nebenwirkungen. Bei 0,8 % der Patienten, die Axitinib erhielten, traten hämorrhagische Nebenwirkungen der Grade  $\geq 3$  auf (einschließlich Hirnblutung, Magenblutung und Blutungen im unteren Gastrointestinaltrakt). Eine Blutung mit tödlichem Ausgang (Magenblutung) trat bei 1 Patienten (0,3 %) unter Axitinib-Behandlung auf. In Studien zur Monotherapie mit Axitinib (n=699) trat bei 1,6 % der Patienten Hämoptyse auf, einschließlich eines Falles (0,1 %) mit einem Schweregrad  $> 3$ .

*Gastrointestinale Perforation und Fistelbildung:* In einer kontrollierten klinischen Studie mit Axitinib zur Behandlung von Patienten mit RCC wurde bei 1 Patienten über gastrointestinale Perforation berichtet (0,3 %, Häufigkeit aller Kausalitäten). In Studien zur Monotherapie mit Axitinib (n=699) wurde bei 0,7 % der Patienten über Fistelbildung berichtet (Häufigkeit aller Kausalitäten), und bei 1 Patienten (0,1 %) kam es zu einer letalen gastrointestinalen Perforation.

### Überdosierung

Bei einer Überdosierung mit Axitinib gibt es keine spezifische Behandlung.

In einer kontrollierten klinischen Studie mit Axitinib zur Behandlung von Patienten mit RCC kam es bei 1 Patienten zu Schwindelgefühl (Grad 1), der versehentlich über 4 Tage eine Dosis von 2-mal täglich 20 mg erhielt.

In einer klinischen Dosisfindungsstudie traten bei Patienten, die Axitinib mit einer Startdosis von 2-mal täglich 10 mg oder 2-mal täglich 20 mg erhielten, Nebenwirkungen auf, die Hypertonie, Krampfanfälle in Verbindung mit Hypertonie und tödlich verlaufende Hämoptyse einschlossen.

Im Falle einer vermuteten Überdosierung sollte Axitinib nicht weiter verabreicht werden, und es sollten unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

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

Keine abweichenden Anforderungen bekannt.

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

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Informationen in 3.4.2 basieren auf dem European Public Assessment Report (EPAR) von Axitinib [66].

Nicht zutreffend, es sind im EPAR keine Anforderungen (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) benannt.

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

Keine abweichenden Anforderungen bekannt.

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

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

Im Folgenden werden für Axitinib die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Diese Aussagen sind dem Risikomanagementplan zu Axitinib und dem EPAR zu Axitinib entnommen [66, 67].

Die Anforderungen des EPAR stimmen mit den Aussagen im Risikomanagementplan für Axitinib überein. Spezielle Anforderungen (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) sind im EPAR nicht benannt [66].

Alle identifizierten Arzneimittelrisiken sind ausreichend über die existierenden Produktinformationen abgedeckt und es sind aktuell keine über die Routinepharmakovigilanzaktivitäten hinausgehenden zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen erforderlich. Dies ist in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und nachfolgend in

Tabelle 3-37 bis Tabelle 3-39, gegliedert nach den Sicherheitsbedenken für die identifizierten Risiken (Tabelle 3-37), die potentiellen Risiken (Tabelle 3-38), und für fehlende Informationen (Tabelle 3-39), dargestellt. Es werden die vorgeschlagenen Pharmakovigilanzaktivitäten und die vorgeschlagenen Aktionen zur Risikominimierung benannt.

Tabelle 3-37: Zusammenfassung des Risikomanagementplans für Axitinib für identifizierte Risiken [67]

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten</b>	<b>Vorgeschlagene Aktionen zur Risikominimierung</b>
Arterielle thromboembolische Ereignisse	Routineaktivitäten wie in Abschnitt 2.1 des Risikomanagementplans beschrieben	In der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ als Nebenwirkung aufgeführt. Bei Patienten mit einem Risiko für solche Ereignisse oder mit derartigen Vorkommnissen in der Vorgeschichte sollte Axitinib mit Vorsicht angewendet werden. Axitinib wurde nicht an Patienten untersucht, die innerhalb der letzten 12 Monate ein arterielles embolisches oder thrombotisches Ereignis hatten.
Erhöhung von Hämoglobin oder des Hämatokrit	Routineaktivitäten wie in Abschnitt 2.1 des Risikomanagementplans beschrieben	Polyzythämie in der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ als Nebenwirkung aufgeführt. Vor Beginn einer Axitinib-Behandlung und regelmäßig während der Therapie sollten Hämoglobin und Hämatokrit kontrolliert werden. Falls die Werte für Hämoglobin oder Hämatokrit über das Normalniveau erhöht sind, sollten die Patienten entsprechend der gängigen medizinischen Praxis behandelt werden, um das Hämoglobin oder Hämatokrit auf ein akzeptables Niveau zu senken.
Gastrointestinale Perforation und Fisteln	Routineaktivitäten wie in Abschnitt 2.1 des Risikomanagementplans beschrieben	Während der gesamten Behandlung mit Axitinib sollte eine Überwachung im Hinblick auf Symptome einer gastrointestinalen Perforation stattfinden.
Hämorrhagie (einschl. Tumorrhämorrhagie)	Routineaktivitäten wie in Abschnitt 2.1 des Risikomanagementplans beschrieben	In der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ als Nebenwirkung aufgeführt. Axitinib wurde nicht an Patienten mit Hinweisen auf unbehandelte ZNS-Metastasen oder kürzlich aktive gastrointestinale Blutung untersucht und sollte bei solchen Patienten nicht angewendet werden. Falls eine Blutung auftritt, die eine medizinische Intervention erforderlich macht, ist die Axitinib-Gabe vorübergehend zu unterbrechen.

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten</b>	<b>Vorgeschlagene Aktionen zur Risikominimierung</b>
Arterielle Hypertonie	Routineaktivitäten wie in Abschnitt 2.1 des Risikomanagementplans beschrieben	<p>In der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ als Nebenwirkung aufgeführt.</p> <p>Vor Einleitung einer Axitinib-Therapie sollte der Blutdruck gut eingestellt worden sein. Die Patienten sollten im Hinblick auf Hypertonie überwacht werden und nach Bedarf eine Standard-Hypertoniebehandlung erhalten. Falls trotz Anwendung von Antihypertensiva die Hypertonie andauert, sollte die Axitinib-Dosis reduziert werden. Bei Patienten, die eine schwere Hypertonie entwickeln, soll die Behandlung mit Axitinib vorübergehend unterbrochen und mit einer niedrigeren Dosis erneut gestartet werden, wenn der Blutdruck des Patienten wieder normal ist. Bei Unterbrechung der Axitinib-Behandlung sollten Patienten, die antihypertensive Arzneimittel erhalten, im Hinblick auf Hypotonie überwacht werden.</p> <p>Wenn schwere oder andauernde Hypertonie oder Symptome auftreten, die auf das Vorliegen eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (siehe unten) hindeuten, sollte zur Diagnostik eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns in Erwägung gezogen werden.</p>
Proteinurie	Routineaktivitäten wie in Abschnitt 2.1 des Risikomanagementplans beschrieben	<p>In der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ als Nebenwirkung aufgeführt.</p> <p>Vor Beginn einer Axitinib-Behandlung und regelmäßig während der Therapie werden Untersuchungen auf Proteinurie empfohlen. Bei Patienten, die eine mäßige bis schwere Proteinurie entwickeln, soll die Dosis reduziert oder die Axitinib-Behandlung vorübergehend abgesetzt werden.</p>
Posteriore reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)	Routineaktivitäten wie in Abschnitt 2.1 des Risikomanagementplans beschrieben	<p>In der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ als Nebenwirkung aufgeführt.</p> <p>Bei Patienten mit Anzeichen/ Symptomen eines PRES muss die Behandlung mit Axitinib vorübergehend oder dauerhaft abgesetzt werden. Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Axitinib-Therapie bei Patienten, die zuvor ein PRES hatten, ist nicht bekannt.</p>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten</b>	<b>Vorgeschlagene Aktionen zur Risikominimierung</b>
Schilddrüsenfunktionsstörung	Routineaktivitäten wie in Abschnitt 2.1 des Risikomanagementplans beschrieben	In der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ als Nebenwirkung aufgeführt.  Vor Beginn einer Axitinib-Behandlung und regelmäßig während der Therapie sollte die Schilddrüsenfunktion kontrolliert werden. Hypo- oder Hyperthyreose sollten entsprechend der gängigen medizinischen Praxis behandelt werden, um einen euthyreoten Zustand aufrechtzuerhalten.
Venöse thrombotische und embolische Ereignisse	Routineaktivitäten wie in Abschnitt 2.1 des Risikomanagementplans beschrieben	In der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ als Nebenwirkung aufgeführt.  Bei Patienten mit einem Risiko für solche Ereignisse oder mit derartigen Vorkommnissen in der Vorgeschichte sollte Axitinib mit Vorsicht angewendet werden. Axitinib wurde nicht an Patienten untersucht, die innerhalb der letzten 6 Monate ein venöses embolisches oder thrombotisches Ereignis hatten.
Erhöhte Exposition bei Patienten mit Lebererkrankungen oder hepatobiliären Erkrankungen in der Vorgeschichte	Routineaktivitäten wie in Abschnitt 2.1 des Risikomanagementplans beschrieben	Die Leberfunktion sollte vor Beginn einer Axitinib-Behandlung und regelmäßig während der Therapie kontrolliert werden.  Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Verabreichung von Axitinib an Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) wird eine Dosisverringerung empfohlen (z. B. sollte die Startdosis von zweimal täglich 5 mg auf zweimal täglich 2 mg reduziert werden). Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde Axitinib nicht untersucht (Child-Pugh-Klasse C) und sollte in dieser Patientengruppe nicht angewendet werden.  <i>In-vitro</i> und <i>in-vivo</i> -Daten zeigen, dass Axitinib hauptsächlich in der Leber metabolisiert wird.  Im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion war nach einer Einzeldosis Axitinib die systemische Exposition bei Probanden mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ähnlich und bei Probanden mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) höher (etwa zweimal). An Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde Axitinib nicht untersucht und sollte in dieser Patientengruppe nicht angewendet werden
Palmar-plantare Erythrodysesthesie	Routineaktivitäten wie in Abschnitt 2.1 des Risikomanagementplans beschrieben	In der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ als Nebenwirkung aufgeführt.

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten</b>	<b>Vorgeschlagene Aktionen zur Risikominimierung</b>
Ermüdung und Schwächezustände	Routineaktivitäten wie in Abschnitt 2.1 des Risikomanagementplans beschrieben	In der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ als Nebenwirkung aufgeführt.
Erhöhte Exposition bei gleichzeitiger Einnahme von CYP3A Inhibitoren	Routineaktivitäten wie in Abschnitt 2.1 des Risikomanagementplans beschrieben	<p>Die gleichzeitige Gabe von Axitinib mit starken CYP3A4/ 5-Inhibitoren kann die Axitinib-Plasmakonzentrationen erhöhen. Ebenso kann Grapefruit die Plasmakonzentrationen von Axitinib erhöhen. Es wird die Auswahl von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln mit keinem oder nur einem minimalen CYP3A4/ 5-Inhibitor-Potenzial empfohlen.</p> <p>Obwohl eine Dosisanpassung von Axitinib nicht bei Patienten untersucht wurde, die starke CYP3A4/ 5-Inhibitoren erhielten, wird für den Fall, dass gleichzeitig ein starker CYP3A4/ 5-Inhibitor verabreicht werden muss, empfohlen, die Axitinib-Dosis auf ungefähr die Hälfte zu reduzieren (z. B. sollte die Startdosis von zweimal täglich 5 mg auf zweimal täglich 2 mg reduziert werden). Zum Management einiger Nebenwirkungen können ein zeitweises oder permanentes Absetzen und/ oder Dosisreduktion der Axitinib-Therapie erforderlich sein. Falls die gleichzeitige Verabreichung des starken CYP3A4/ 5-Inhibitors beendet wird, sollte eine Rückkehr zu der Axitinib-Dosis erwogen werden, die vor Behandlungsbeginn mit dem starken CYP3A4/ 5-Inhibitor verwendet wurde.</p>
Lebererkrankungen	Routineaktivitäten wie in Abschnitt 2.1 des Risikomanagementplans beschrieben	<p>Anstiege von ALT, AST und alkalischer Phosphatase sind in der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ als Nebenwirkung aufgeführt.</p> <p>Die Leberfunktion sollte vor Beginn einer Axitinib-Behandlung und regelmäßig während der Therapie kontrolliert werden.</p>
Effekte auf den exokrinen Pankreas	Routineaktivitäten wie in Abschnitt 2.1 des Risikomanagementplans beschrieben	<p>Anstiege der Amylase im Blut und der Lipase sind in der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ als Nebenwirkung aufgeführt.</p> <p>Für dieses potenzielle Risiko sind gegenwärtig keine zusätzlichen Aktivitäten zur Risikominimierung erforderlich.</p>
Nierenversagen	Routineaktivitäten wie in Abschnitt 2.1 des Risikomanagementplans beschrieben	<p>Nierenversagen und Proteinurie sind in der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ als Nebenwirkung aufgeführt.</p> <p>Es sind keine Dosisanpassungen erforderlich.</p>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten</b>	<b>Vorgeschlagene Aktionen zur Risikominimierung</b>
Neutropenie/Zytopenie	Routineaktivitäten wie in Abschnitt 2.1 des Risikomanagementplans beschrieben	Thrombozytopenie, Neutropenie und Leukopenie sind in der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ als Nebenwirkung aufgeführt. Für dieses potenzielle Risiko sind gegenwärtig keine zusätzlichen Aktivitäten zur Risikominimierung erforderlich.

Tabelle 3-38: Zusammenfassung des Risikomanagementplans für Axitinib für potenzielle Risiken [67]

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten</b>	<b>Vorgeschlagene Aktionen zur Risikominimierung</b>
Wundheilungsstörungen	Routineaktivitäten wie in Abschnitt 2.1 des Risikomanagementplans beschrieben	Die Behandlung mit Axitinib sollte mindestens 24 Stunden vor einer geplanten Operation gestoppt werden. Die Entscheidung zur Wiederaufnahme der Axitinib -Therapie sollte basierend auf der klinischen Beurteilung einer adäquaten Wundheilung getroffen werden.
Kongestives Herzversagen/Kardiomyopathie	Routineaktivitäten wie in Abschnitt 2.1 des Risikomanagementplans beschrieben	Für dieses potenzielle Risiko sind keine zusätzlichen Aktivitäten zur Risikominimierung erforderlich.
QT-Verlängerung	Routineaktivitäten wie in Abschnitt 2.1 des Risikomanagementplans beschrieben	Für dieses potenzielle Risiko sind keine zusätzlichen Aktivitäten zur Risikominimierung erforderlich.
Reproduktive und Entwicklungstoxizität	Routineaktivitäten wie in Abschnitt 2.1 des Risikomanagementplans beschrieben	<p>Axitinib hat basierend auf nicht klinischen Untersuchungen das Potenzial, die Reproduktionsfunktion und Fertilität beim Menschen zu beeinflussen.</p> <p>Mit Axitinib in Zusammenhang stehende Befunde der Hoden und Nebenhoden umfassten vermindertes Organgewicht, Atrophie oder Degeneration, verminderte Anzahl an Keimzellen, Hypospermie oder anormale Spermienformen und verminderte Spermiedichte und -anzahl. Diese Befunde wurden an Mäusen bei Expositionshöhen beobachtet, die etwa dem 12-Fachen der erwarteten humanen Exposition entsprachen, und an Hunden bei Expositionshöhen unterhalb der erwarteten humanen Exposition. Es gab keinen Einfluss auf die Paarung oder Fruchtbarkeit bei männlichen Mäusen bei Expositionshöhen, die etwa dem 57-Fachen der erwarteten humanen Exposition entsprachen. Ergebnisse bei Weibchen umfassten Zeichen einer verzögerten sexuellen Reife, verringerte oder nicht vorhandenes Corpus luteum, verminderte Uterusgewichte und Uterusatrophie bei Expositionen ungefähr äquivalent zu der erwarteten humanen Exposition. Bei Expositionshöhen von etwa dem 10-fachen der erwarteten humanen Exposition bei der niedrigsten Dosis wurde bei allen untersuchten Dosierungen eine verringerte Fertilität und embryonale Lebensfähigkeit beobachtet.</p> <p>Bei schwangeren Mäusen, die Axitinib ausgesetzt waren, fand sich bei Expositionshöhen, die unterhalb der erwarteten humanen Exposition lagen, ein erhöhtes Auftreten von Fehlbildungen der Gaumenspalte und Variationen des Skeletts, einschließlich verzögerter Ossifikation.</p>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten</b>	<b>Vorgeschlagene Aktionen zur Risikominimierung</b>
Thrombotische Mikroangiopathie	Routineaktivitäten wie in Abschnitt 2.1 des Risikomanagementplans beschrieben	Für dieses potenzielle Risiko sind keine zusätzlichen Aktivitäten zur Risikominimierung erforderlich.
Kancerogenität	Routineaktivitäten wie in Abschnitt 2.1 des Risikomanagementplans beschrieben	Es wurden keine Kancerogenitätsstudien mit Axitinib durchgeführt.  Für dieses potenzielle Risiko sind keine zusätzlichen Aktivitäten zur Risikominimierung erforderlich.
Osteonekrose des Kiefers	Routineaktivitäten wie in Abschnitt 2.1 des Risikomanagementplans beschrieben	Für dieses potenzielle Risiko sind keine zusätzlichen Aktivitäten zur Risikominimierung erforderlich.
Interaktionen mit CYP1A2, CYP2C8 und P-Glykoprotein Substraten	Routineaktivitäten wie in Abschnitt 2.1 des Risikomanagementplans beschrieben	<p><i>In-vitro</i>-Studien weisen darauf hin, dass Axitinib über ein Potenzial zur Hemmung von CYP1A2 verfügt. Deshalb kann die gleichzeitige Verabreichung von Axitinib mit CYP1A2-Substraten zu erhöhten Plasmakonzentrationen der CYP1A2-Substrate führen (z. B. Theophyllin).</p> <p><i>In-vitro</i>-Studien weisen auch darauf hin, dass Axitinib über ein Potenzial zur Hemmung von CYP2C8 verfügt. Die gleichzeitige Verabreichung von Axitinib mit Paclitaxel, einem bekannten CYP2C8-Substrat, führte bei Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung nicht zu erhöhten Plasmakonzentrationen an Paclitaxel, was darauf hinweist, dass keine klinische CYP2C8-Inhibition stattfindet.</p> <p><i>In-vitro</i>-Studien weisen auch darauf hin, dass Axitinib P-Glykoprotein inhibiert. Bei therapeutischen Plasmakonzentrationen von Axitinib ist jedoch keine Hemmung von P-Glykoprotein zu erwarten. Daher ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Gabe von Axitinib die Plasmakonzentrationen von Digoxin oder anderen P-Glykoprotein-Substraten <i>in vivo</i> erhöht.</p>

Tabelle 3-39: Zusammenfassung des Risikomanagementplans für Axitinib für fehlende Informationen [67]

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten</b>	<b>Vorgeschlagene Aktionen zur Risikominimierung</b>
Risiken für schwangere und stillende Frauen	Routineaktivitäten wie in Abschnitt 2.1 des Risikomanagementplans beschrieben	Es liegen keine Daten zur Anwendung von Axitinib an schwangeren Frauen vor. Basierend auf den pharmakologischen Eigenschaften von Axitinib kann dieses bei Verabreichung an schwangere Frauen den Fötus schädigen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Axitinib darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit diesem Arzneimittel aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.
Risiken bei pädiatrischen Patienten	Routineaktivitäten wie in Abschnitt 2.1 des Risikomanagementplans beschrieben	Die Sicherheit und Wirksamkeit von Axitinib bei Kindern (< 18 Jahre) wurden nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.
Risiken bei Patienten mit mäßiger und schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Serum-Kreatinin > 1,5 x der oberen Norm oder berechnete Kreatininclearance < 60 ml/min.)	Routineaktivitäten wie in Abschnitt 2.1 des Risikomanagementplans beschrieben	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen praktisch keine Daten zur Axitinib-Behandlung von Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min vor.
Risiken bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh Klasse B)	Routineaktivitäten wie in Abschnitt 2.1 des Risikomanagementplans beschrieben	Die Leberfunktion sollte vor Beginn einer Axitinib-Behandlung und regelmäßig während der Therapie kontrolliert werden. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde Axitinib nicht untersucht (Child-Pugh-Klasse C) und sollte in dieser Patientengruppe nicht angewendet werden.
Risiken bei Patienten mit Hirnmetastasen, Rückenmarkskompression oder Meningeosis carcinomatosa	Routineaktivitäten wie in Abschnitt 2.1 des Risikomanagementplans beschrieben	In klinischen Studien mit Axitinib wurde über hämorrhagische Ereignisse berichtet. Axitinib wurde nicht an Patienten mit Hinweisen auf unbehandelte ZNS-Metastasen oder kürzlich aktive gastrointestinale Blutung untersucht und sollte bei solchen Patienten nicht angewendet werden. Falls eine Blutung auftritt, die eine medizinische Intervention erforderlich macht, ist die Axitinib-Gabe vorübergehend zu unterbrechen.

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten</b>	<b>Vorgeschlagene Aktionen zur Risikominimierung</b>
Risiken bei Patient mit kürzlich erlittenem Myokardinfarkt, schwerer/instabiler Angina pectoris, koronarem/peripherem Gefäßbypass, symptomatischer Herzinsuffizienz, apoplektischem Insult oder transitorischer ischämischer Attacke, tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie	Routineaktivitäten wie in Abschnitt 2.1 des Risikomanagementplans beschrieben	<p>Arterielle embolische und thrombotische Ereignisse und venöse embolische und thrombotische Ereignisse sind in der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ als Nebenwirkungen aufgeführt.</p> <p><u>Arterielle embolische und thrombotische Ereignisse</u></p> <p>In klinischen Studien mit Axitinib wurde über arterielle embolische und thrombotische Ereignisse (einschließlich transitorische ischämische Attacke, Herzinfarkt, zerebrovaskuläres Ereignis und Verschluss der Retinaarterien) berichtet. Bei Patienten mit einem Risiko für solche Ereignisse oder mit derartigen Vorkommnissen in der Vorgeschichte sollte Axitinib mit Vorsicht angewendet werden. Axitinib wurde nicht an Patienten untersucht, die innerhalb der letzten 12 Monate ein arterielles embolisches oder thrombotisches Ereignis hatten.</p> <p><u>Venöse embolische und thrombotische Ereignisse</u></p> <p>In klinischen Studien mit Axitinib wurde über venöse embolische und thrombotische Ereignisse (einschließlich Lungenembolie, tiefer Venenthrombose und Verschluss/Thrombose der Retinavenen) berichtet. Bei Patienten mit einem Risiko für solche Ereignisse oder mit derartigen Vorkommnissen in der Vorgeschichte sollte Axitinib mit Vorsicht angewendet werden. Axitinib wurde nicht an Patienten untersucht, die innerhalb der letzten 6 Monate ein venöses embolisches oder thrombotisches Ereignis hatten.</p>
Risiken bei Patienten mit aktivem peptischen Ulcus	Routineaktivitäten wie in Abschnitt 2.1 des Risikomanagementplans beschrieben	<p>Obwohl die „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ von Axitinib peptische Ulcera nicht speziell erwähnt, sind Warnhinweise bzgl. gastrointestinaler Perforationen und Blutungen enthalten.</p> <p><u>Blutungen</u></p> <p>In klinischen Studien mit Axitinib wurde über hämorrhagische Ereignisse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Axitinib wurde nicht an Patienten mit Hinweisen auf unbehandelte ZNS-Metastasen oder kürzlich aktive gastrointestinale Blutung untersucht und sollte bei solchen Patienten nicht angewendet werden. Falls eine Blutung auftritt, die eine medizinische Intervention erforderlich macht, ist die Axitinib-Gabe vorübergehend zu unterbrechen.</p> <p><u>Gastrointestinale Perforation und Bildung von Fisteln</u></p> <p>In klinischen Studien mit Axitinib wurde über gastrointestinale Perforation und Bildung von Fisteln berichtet. Während der gesamten Behandlung mit Axitinib sollte eine Überwachung im Hinblick auf Symptome einer gastrointestinalen Perforation stattfinden.</p>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten</b>	<b>Vorgeschlagene Aktionen zur Risikominimierung</b>
Risiken bei Patienten mit einem kürzlich (innerhalb der letzten 4 Wochen) stattgehabten größeren chirurgischen Eingriff oder einer Bestrahlungstherapie (innerhalb der letzten 2 Wochen)	Routineaktivitäten wie in Abschnitt 2.1 des Risikomanagementplans beschrieben	Es wurden keine formalen Studien zum Einfluss von Axitinib auf die Wundheilung durchgeführt. Die Behandlung mit Axitinib sollte mindestens 24 Stunden vor einer geplanten Operation gestoppt werden. Die Entscheidung zur Wiederaufnahme der Axitinib-Therapie sollte basierend auf der klinischen Beurteilung einer adäquaten Wundheilung getroffen werden.

### Überwachungsmaßnahmen / Monitoring

Die Informationen zu den Überwachungsmaßnahmen und dem Monitoring basieren auf den Aussagen hierzu im Risikomanagementplan [67].

#### *Routineaktivitäten*

Pfizer hält Routine Pharmakovigilanz Prozeduren vor, die die zeitnahe Sammlung, Bearbeitung, Nachverfolgung und Analyse von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sicherstellen. Diese sind in Übereinstimmung mit den globalen Pfizer SOPs und den regulatorischen Richtlinien.

Die Pharmakovigilanz Aktivitäten, Sicherheitssignale, die im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Axitinib stehen zu monitorieren und zu evaluieren beinhalten:

- Evaluierung potentieller Sicherheitssignale, die durch regelmäßige Reviews von Sicherheitsdaten, einschließlich von Daten aus klinischen Studien, Spontanberichten, Literatur oder anderen relevanten Quellen, identifiziert werden
- Vorhalten und Pflege von Systemen, die sicherstellen, dass Information zu allen Verdachtsfällen von Nebenwirkungen, die an Pfizer Mitarbeiter gemeldet werden, in einer Art und Weise zugänglich sind, die den Firmen SOPs entsprechen (z.B. eine Sicherheitsdatenbank mit frühzeitigen Warnungen, das „Pfizer Analytical and Statistical Tool (PfAST), Produkt-spezifische Datenerfassungstools, regelmäßige Sicherheitsberichte und regelmäßige Reviews der Informationstexte).
- Einsetzen eines spezifischen Teams medizinischer Sachkundiger innerhalb der globalen für Sicherheit und regulatorische Aspekte zuständigen Abteilung von Pfizer, das für die Pharmakovigilanzaktivitäten zu Axitinib verantwortlich ist.
- Erstellen von Berichten entsprechend den regulatorischen Anforderung einschließlich „Periodic Safety Update Reports (PSURs)“, „Periodic Reports (PRs) und „Development Safety Update Reports (DSURs)“.

- Kontinuierliche Überwachung unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse durch häufiges Review individueller Fälle und vierteljährliche Reviews kumulativer unerwünschter Ereignisse (z.B. gezielte medizinische Ereignisse identifizierter und potentieller Risiken und ausgewiesene medizinische Ereignisse einer definierten Liste medizinischer Ereignisse, die als klinisch bedeutend angesehen werden und prinzipiell mit Medikamentengebrauch assoziiert werden).
- Kontinuierliche Überwachung des Sicherheitsprofils von Axitinib, einschl. Signaldetektion, Sicherheitsreviews, Aktualisierung der Informationstexte und Reaktion auf potentielle Sicherheitsbedenken, die von regulatorischen Behörden aufgebracht werden.
- Bei Bedarf Einberufung geeigneter Ausschüsse zur Beratung der Evaluierung potentieller Sicherheitssignale.
- Zeitnahe Aktualisierung der Sicherheitsinformation in den Informationstexten.
- Bereitstellung standardisierter schriftlicher Information zu häufig gestellten Fragen.

Das Sicherheitsprogramm für Axitinib ist dynamisch angelegt. Basierend auf neuen Informationen können verschiedene Aspekte modifiziert werden.

#### *Post-Authorisation Safety Study A4061073*

Bis zum Ende 2012 werden ungefähr 1.200 RCC-Patienten mit Axitinib im Rahmen von klinischen Studien behandelt worden sein. Zur weiteren Ergänzung der Sicherheitsdaten aus dem klinischen Studienprogramm und als Verpflichtung gegenüber der European Medicines Agency wird Pfizer nach Zulassung von Axitinib eine Populations-basierte aktive Beobachtungsstudie mit Patienten, die Axitinib erhalten, implementieren. Diese „post-authorisation safety study“ dient der Charakterisierung des Sicherheitsprofils von Axitinib bei der Anwendung in der klinischen Praxis. Die Studie wird bereits existierende Quellen von Gesundheitsdaten wie zum Beispiel Apothekendaten, Daten aus Krebsregistern, Daten von ambulanten und stationären Patienten und/oder von Versicherungsfällen nutzen. Diese Quellen werden durchsucht, um Patienten, die mit Axitinib behandelt werden, zu identifizieren und um von diesen Patienten Sicherheitsereignisse von Interesse aufzudecken und zu erfassen.

#### Zusammenfassung

Es wird erwartet, dass die Produktinformation und die Informationstexte einschließlich der genannten Maßnahmen der Routineaktivitäten im Rahmen des Pharmakovigilanzplanes zur Risikominimierung ausreichen.

Der detaillierte Aktionsplan zu identifizierten und potentiellen Risiken, Interaktionen und fehlender Information ist im Risikomanagementplan für Axitinib in Abschnitt 2.3 des Risikomanagementplans beschrieben. Dieser Aktionsplan enthält die vorgeschlagenen Aktionen, deren Ziel und Rationale, zusätzliche Maßnahmen, die sich aus den

vorgeschlagenen Aktionen ergeben können sowie die Meilensteine für die Evaluierung und Berichterstattung jedes einzelnen Punktes. Im Rahmen laufender Studien werden Sicherheitsdaten gesammelt. Zusätzlich ist die Durchführung der oben beschriebenen Post-Authorisation Safety Study A4061073 vorgesehen.

Bei Berichten zu unerwünschten Ereignissen, die mit der Einnahme von Axitinib während der Schwangerschaft oder Stillzeit assoziiert sind, wird Pfizer diese Ereignisse überwachen und alle Berichte zur Medikationseinnahme in Bezug auf den Verlauf der Schwangerschaft und die Exposition in utero sammeln und nachverfolgen. Unerwünschte Ereignisse, die mit der Einnahme von Axitinib assoziiert sind und in der pädiatrischen Population auftreten werden überwacht.

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

Keine abweichenden Anforderungen bekannt.

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

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

Keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

Keine abweichenden Anforderungen bekannt.

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

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

3.4.1: Den Aussagen in Abschnitt 3.4.1 liegt die aktuelle deutsche „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ für Axitinib zu Grunde [1].

3.4.2: Den Aussagen in Abschnitt 3.4.2 liegt der aktuelle EPAR für Axitinib zu Grunde [66].

3.4.3 und 3.4.4: Den Aussagen in Abschnitt 3.4.3 und 3.4.4 liegt der aktuelle Risikomanagementplan [67], der aktuelle EPAR [66] und die aktuelle deutsche „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ für Axitinib [1] zu Grunde.

### 3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

1. Pfizer. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Inlyta (Axitinib), finaler Entwurf 2012a.
65. NCI. National Cancer Institute. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS March 31, 2003. [Internet] 2003 [Aktualisierung 09. August 2006; Zugriff am 2012 05.03.]; Erhältlich über:  
<[http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae3.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf)>.
66. EMA. European Medicines Agency. European Public Assessment Report Inlyta 2012.
67. Pfizer. Risk Management Plan for Inlyta (Axitinib) for the Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. Version: 5.0; Date: 11 May 2012; 2012c.