

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tivozanib (Fotivda®)

EUSA Pharma GmbH

als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers EUSA Pharma Ltd.

Modul 3 A

Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) sowie als Therapie bei erwachsenen Patienten, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach einer vorherigen Cytokin-Therapie für fortgeschrittene NZK zur Krankheitsprogression kam

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
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	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	43
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	44
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	45
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	53
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	56
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	59
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	65
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	69
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	73
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	74
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	76
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	76
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	85
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	85
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	86
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	95
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	95
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	96

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Nierenzellkarzinoms	16
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Nierenzellkarzinoms nach UICC.....	16
Tabelle 3-3: Therapieempfehlungen für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom gemäß S3-Leitlinie.....	22
Tabelle 3-4: Inzidenz des Nierenkarzinoms (ICD-10: C64) in Deutschland gesamt und nach Geschlecht (Neuerkrankungen)	24
Tabelle 3-5: Inzidenzschätzer des Nierenzellkarzinoms in Deutschland.....	26
Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prävalenz des Nierenkarzinoms (ICD-10: C64) und des Nierenzellkarzinoms in Deutschland 2013	26
Tabelle 3-7: 5-Jahres-Prävalenz des Nierenkarzinoms (ICD-10: C64) und des Nierenzellkarzinoms in Deutschland im Jahr 2013 nach Geschlecht und Altersgruppen	27
Tabelle 3-8: Annahmen zur Berechnung der Inzidenzentwicklung des Nierenkarzinoms (ICD-10: C64): altersspezifische Erkrankungsraten und Bevölkerungsentwicklung – Männer	28
Tabelle 3-9: Annahmen zur Berechnung der Inzidenzentwicklung des Nierenkarzinoms (ICD-10: C64): altersspezifische Erkrankungsraten und Bevölkerungsentwicklung – Frauen.....	29
Tabelle 3-10: Absolute Entwicklung der Inzidenz des Nierenzellkarzinoms – Männer.....	30
Tabelle 3-11: Absolute Entwicklung der Inzidenz des Nierenzellkarzinoms - Frauen.....	31
Tabelle 3-12: Inzidenzprognose von 2017 bis 2022 für erwachsene Patienten	32
Tabelle 3-13: 1- und 5-Jahres-Prävalenz des Nierenkarzinoms (ICD-10: C64) und des Nierenzellkarzinoms in Deutschland für die Jahre 2009 bis 2013.....	33
Tabelle 3-14: Vorausberechneter Bevölkerungsstand Deutschland, Modell Variante 2: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung (G1-L1-W2)	35
Tabelle 3-15: Prognose für die 1- und 5-Jahres-Prävalenz des Nierenkarzinoms (ICD-10: C64) und des Nierenzellkarzinoms für die Jahre 2017 bis 2022.....	35
Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 3-17: Prognose für die 1-Jahres-Prävalenz des Nierenkarzinoms und des Nierenzellkarzinoms für das Jahr 2015.	38
Tabelle 3-18: Schritt 1: Ermittlung der Anzahl Patienten mit Nierenzellkarzinom.....	38
Tabelle 3-19: Schritt 2: Ermittlung der Anzahl Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	41
Tabelle 3-20: Schritt 3: Ermittlung der Anzahl Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom bei gutem/intermediären bzw. ungünstigem Risikoprofil	42
Tabelle 3-21: Schritt 4: Ermittlung der Anzahl GKV-Patienten in der Zielpopulation	43
Tabelle 3-22: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	43

Tabelle 3-23: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie), Regelfall gemäß Fachinformation	49
Tabelle 3-24: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-25: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-26: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Preis- und Produktstand Lauer-Taxe: 15. August 2017.....	57
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	62
Tabelle 3-29: 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)	64
Tabelle 3-30: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	66
Tabelle 3-31: Zusammenfassung des Risikomanagementplans für Tivozanib für identifizierte Risiken.	86

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der Stadien I bis IV des Nierenzellkarzinoms entsprechend der TNM-Klassifikation. Das Tumorgewebe ist in Braun dargestellt. Eigene Darstellung.	17
Abbildung 3-2: Entwicklung der Neuerkrankungen und Sterbefälle (bösartigen Neubildungen der Niere, ICD-10: C64). Links: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten je 100.000 (Europastandard), nach Geschlecht, Deutschland 1999 – 2012. Rechts: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, nach Geschlecht, Deutschland 1999 – 2012. Quelle: (1).	24
Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsraten je 100.000 nach Geschlecht, ICD-10 C64, Deutschland 2011/12. Quelle: (1).	25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAP	Apotheken-Abgabepreis
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AP	Alkalische Phosphatase
APU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATE	arterielle thromboembolische Ereignisse
AUC	Area under the curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
C _{max}	Maximale Konzentration
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DKH	Deutsche Krebshilfe
e.V.	eingetragener Verein
EAU	European Association of Urology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

HFS	Hand-Fuß-Syndrom
HIF	Hypoxie-induzierter Faktor
I.E.	Internationale Einheit
ICD	International Classification of Diseases
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LDH	Laktatdehydrogenase
mRCC	metastatic renal cell carcinoma (metastasiertes Nierenzellkarzinom)
MRT	Magnetresonanztomographie
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
mTOR	mammalian target of rapamycin (Zielstruktur für Rapamycin in Säugetierzellen)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NZK	Nierenzellkarzinom
PRES	posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCC	renal cell carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TNM	Tumour-Nodes-Metastases
UICC	Union internationale contre le cancer
VEGF	vascular endothelial growth factor (vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor (Rezeptor für den vaskulär-endothelialen Wachstumsfaktor)
VHL	von Hippel-Lindau
VTE	venöse thromboembolische Ereignisse
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten (im Robert Koch-Institut)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. 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.

Das Anwendungsgebiet von Tivozanib lautet gemäß Fachinformation:

„Fotivda® dient als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) sowie als Therapie bei erwachsenen Patienten, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach einer vorherigen Cytokin-Therapie für fortgeschrittene NZK zur Krankheitsprogression kam.“ (1)

Im vorliegenden Dossier werden folgende drei Patientenpopulationen inklusive der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) betrachtet:

- Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil (Population A):

zVT: Pazopanib oder Bevacizumab + Interferon (IFN) oder Sunitinib

Diese drei Therapieoptionen werden in den Leitlinien zur Therapie des Nierenzellkarzinoms als gleichrangig eingestuft ((2-5), siehe auch Abschnitt 3.2.1). Daher erfolgt die Darstellung des Zusatznutzens von Tivozanib in diesem Dossier anhand der zVT-Option, für die die bestverfügbare Evidenz vorliegt. Gemäß den in Modul 4 durchgeführten bibliographischen Literaturrecherchen und Datenbanksuchen ist dies Sunitinib.

- Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Population B):

zVT: Temsirolimus

- Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung (Population C):

zVT: Sorafenib

„Risikoprofil“ bezieht sich hierbei auf das etablierte und weit verbreitete Prognosemodell „Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)-Score“, auch als „Motzer-Score“ bezeichnet (6, 7). Darin werden folgende fünf Risikofaktoren berücksichtigt:

- Lactatdehydrogenase (LDH) >1,5 des oberen Normwertes
- Serumcalcium (korrigierter Wert) >10 mg/dl (>2,5 mmol/l)
- Hämoglobin < unterer, geschlechtsspezifischer Normwert
- Karnofsky-Index <80 %
- Zeitraum seit Erstdiagnose <12 Monate (ersetzt in der überarbeiteten Fassung das ursprüngliche Kriterium „nicht erfolgte Nephrektomie“)

Liegt keiner der oben genannten Risikofaktoren vor, so wird das Risikoprofil als „gut“ eingestuft, mit einem oder zwei der Faktoren als „intermediär“ und bei mehr als zwei Faktoren als „ungünstig“.

Pazopanib ist laut Fachinformation angezeigt zur Erstlinien-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und zur Behandlung von Patienten, die vorher eine Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung mit Zytokinen erhalten hatten (8).

Bevacizumab wird gemäß Fachinformation in Kombination mit Interferon-alfa-2a zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom angewendet (9).

Sunitinib wird laut Fachinformation eingesetzt bei Erwachsenen zur Behandlung fortgeschrittener/metastasierter Nierenzellkarzinome (mRCC) (10)

Temsirolimus ist laut Fachinformation angezeigt zur *First-line*-Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (*renal cell carcinoma*, RCC) bei erwachsenen Patienten, die mindestens 3 von 6 prognostischen Risikofaktoren aufweisen (11).

Sorafenib ist laut Fachinformation indiziert zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen eine vorherige Interferon-alfa- oder Interleukin-2-basierte Therapie versagt hat oder die für solch eine Therapie nicht geeignet sind (12).

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).

Am 27. September 2017 fand ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Festlegung der zVT statt (Vorgangsnummer 2017-B-147, (13)). Hierbei wurde die zVT wie folgt bestimmt:

- Erstlinientherapie von Patienten mit guter oder intermediärer Prognose (MSKCC-Score 0 – 2):

zVT: Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a ODER eine Monotherapie mit Pazopanib ODER Sunitinib

- Erstlinientherapie von Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score ≥ 3):

zVT: Temsirolimus

- Bei Krankheitsprogression nach einer vorherigen Zytokin-Therapie, wenn noch nicht mit VEGFR- oder mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurde:

zVT: Axitinib ODER Sorafenib

Der Festlegung der zVT durch den G-BA wird in diesem Dossier gefolgt.

Die Populationen werden im vorliegenden Dossier bezeichnet als „Population A“ (Erstlinie bei gutem oder intermediärem Risikoprofil), „Population B“ (Erstlinie bei ungünstigem Risikoprofil) und „Population C“ (nach Zytokin-Vorthherapie). Der Begriff „gutes oder intermediäres Risikoprofil“ steht hierbei für „gute oder intermediäre Prognose (MSKCC-Score 0 – 2)“, „ungünstiges Risikoprofil“ entsprechend für „ungünstige Prognose (MSKCC-Score ≥ 3)“.

Für Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil) wurden drei zVT-Optionen festgelegt, die in den Leitlinien zur Therapie des Nierenzellkarzinoms als gleichrangig eingestuft werden ((2-5), siehe auch Abschnitt 3.2.1). In diesem Dossier wird der Zusatznutzen von Tivozanib für Population A anhand derjenigen zVT-Option dargestellt, für die die bestverfügbare Evidenz vorliegt. Gemäß den in Modul 4 durchgeführten bibliographischen Literaturrecherchen und Datenbanksuchen ist dies Sunitinib.

Für Population C (nach Zytokin-Vorbehandlung) wird die zVT-Option Sorafenib herangezogen, um den Zusatznutzen von Tivozanib darzustellen. Tivozanib wurde in der Zulassungsstudie TIVO-1 direkt gegen Sorafenib verglichen (14).

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.

Trifft nicht zu.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurden die zitierten Fachinformationen und die Niederschrift zum Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2017-B-147 verwendet.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. EUSA Pharma (UK) Limited. Fachinformation Fotivda®. Stand September 2017.
2. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2016;27(suppl 5):v58-v68.
3. Kirchner HH, Casper J, Gailer T, Overkamp F, Schmidinger M, Staehler M, et al. Leitlinie Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) der DGHO. Verfügbar unter <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@view/html/index.html> [Zugriffsdatum: 10. August 2017].
4. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/LL_Nierenzell_Langversion_1.2.pdf [Zugriffsdatum 1. August 2017].

5. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S, Giles RH, Hora M, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Renal-Cell-Carcinoma-2016.pdf> [Zugriffsdatum 1. August 2017]. 2016.
6. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(1):289–96.
7. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(8):2530–40.
8. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Votrient® 200 mg Filmtabletten, Votrient® 400 mg Filmtabletten. Stand November 2016 [Zugriffsdatum: 4. August 2017]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
9. Roche Registration Limited. Fachinformation Avastin®. Stand Juni 2017.[Zugriffsdatum: 4. August 2017]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
10. Pfizer Limited. Fachinformation SUTENT® 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln. Stand April 2017 [Zugriffsdatum: 4. August 2017]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
11. Pfizer Limited. Fachinformation Torisel® 30 mg Konzentrat und Verdünnungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Dezember 2016 [Zugriffsdatum: 4. August 2017]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
12. Bayer AG. Fachinformation Nexavar® 200 mg Filmtabletten. Stand Juli 2017. Verfügbar unter: www.fachinfo.de [Zugriffsdatum 4. August 2017].
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch am 27. September 2017 gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-147; Tivozanib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. 2017.
14. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, Bondarenko I, Lesovoy V, Lipatov O, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(30):3791–9.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Einleitung

Das Nierenzellkarzinom (englisch renal cell carcinoma, RCC) ist eine bösartige Neubildung, die direkt von Zellen des Nierengewebes ausgeht und mit über 90 % der Fälle die häufigste Form von Nierenkrebs darstellt. Das Nierenzellkarzinom ist vornehmlich eine Erkrankung älterer Menschen; das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 68 Jahren (Männer) bzw. 72 Jahren (Frauen). Das Nierenkarzinom ist die achthäufigste Krebserkrankung bei Männern (3,5 % aller Krebserkrankungen) und die zehnthäufigste bei Frauen (2,5 %). Männer erkranken 1,5- bis 2-mal häufiger als Frauen (1). Genauere Angaben zu Inzidenz und Prävalenz in Deutschland finden sich unten in Abschnitt 3.2.3.

Symptomatik

Das Nierenzellkarzinom tritt zumeist sporadisch auf und ist zunächst symptomarm (2-4). In den letzten Jahren wurden bis zu 50% der Nierenzellkarzinome zufällig im Rahmen abdomineller Diagnostik mittels Sonographie oder Schnittbildverfahren entdeckt, zum Beispiel im Rahmen von Routineuntersuchungen (4). Die „klassische Trias“ der Symptome umfasst Hämaturie, Flankenschmerz und tastbarer Raumforderung – diese Symptomatik tritt aber nur bei etwa 10 % der Patienten auf (2). Weitere mögliche Symptome sind eine neu aufgetretene Varikozele sowie unspezifische Krankheitszeichen wie Gewichtsabnahme, Müdigkeit, Fieber oder Anämie (4). Metastasen-bedingte Symptome hängen von der Lokalisation der Metastasen ab. Dabei kommen Lungenmetastasen am häufigsten vor (5).

Ursachen

Das Nierenzellkarzinom ist eine Krankheit mit multifaktoriellen Ursachen und tritt typischerweise ohne erkennbare Auslöser auf. Es sind allerdings Faktoren bekannt, die das Risiko erhöhen, an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken (2, 4, 5). Solche Risikofaktoren sind insbesondere Rauchen, Adipositas und Bluthochdruck. Als nicht modifizierbarer Risikofaktor ist terminale Niereninsuffizienz zu nennen. Eine erbliche Komponente liegt in etwa 4 % aller Nierenzellkarzinom-Fälle vor (2). Bei direkter Verwandtschaft mit einem Nierenzellkarzinom-Patienten ist das Risiko, ebenfalls an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken, um das Zwei- bis Vierfache erhöht (5). Die wichtigste bekannte genetische Komponente ist das von-Hippel-Lindau-Syndrom; seltener sind das Birt-Hogg-Dubé-Syndrom, die Hereditäre Leiomyomatose sowie das Hereditäre Papilläre Nierenzellkarzinom (2, 5). Das autosomal-dominant vererbte von-Hippel-Lindau-Syndrom wird durch Mutationen im von-Hippel-Lindau (VHL)-Gen hervorgerufen. Das VHL-Protein ist ein Tumorsuppressor und daran beteiligt, die Stabilität des Hypoxie-induzierten Faktors HIF1 α zu regulieren. Dieser steuert die Expression des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor VEGF, eines wichtigen Faktors für die Neubildung von Blutgefäßen (Angiogenese). Der VEGF-Signalweg

ist aufgrund von Mutationen im VHL-Gen auch beim sporadischen Nierenzellkarzinomen vielfach hyperaktiviert (2, 6).

Diagnostik und Klassifikation

Die Diagnose erfolgt insbesondere über bildgebende Verfahren: Computertomographie (CT) des Abdomens mit Kontrastmittel oder Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmittel bei Niereninsuffizienz oder Allergie gegen iodhaltige Kontrastmittel (4, 5). Inzwischen werden Nierenzellkarzinome in mehr als der Hälfte aller Fälle zufällig im Rahmen abdomineller Diagnostik (aus anderer Indikation) mittels Sonographie oder Schnittbildverfahren entdeckt (4). Bei Bestätigung der Diagnose des Nierenzellkarzinoms ist die Ausbreitungsdiagnostik (Staging) über CT (Thorax, Abdomen) sowie Skelettszintigraphie und Schädel-CT/-MRT bei klinischem Verdacht angezeigt. Fernmetastasen können in fast allen Regionen des Körpers auftreten, vor allem aber in Lunge, Skelett, Leber und Gehirn (4, 5).

Die Stadien des Nierenzellkarzinoms werden nach der „Tumour-Nodes-Metastases“ (TNM)-Klassifikation der Union internationale contre le cancer (UICC) eingeteilt, wie in Tabelle 3-1 dargestellt (7):

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Nierenzellkarzinoms

T: Tumorgröße und -ausdehnung	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Primärtumor nachweisbar
T1	Tumor $\leq 7,0$ cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere (T1a): Tumor $\leq 4,0$ cm (T1b): Tumor $> 4,0$ cm, aber $\leq 7,0$ cm
T2	Tumor $> 7,0$ cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere (T2a): Tumor $> 7,0$ cm, aber ≤ 10 cm (T2b): Tumor $> 10,0$ cm, begrenzt auf die Niere
T3	Tumor breitet sich in größere Venen aus oder infiltriert direkt perirenales Gewebe, jedoch nicht in die ipsilaterale Nebenniere und nicht über die Gerota-Faszie (Fascia renalis) 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 (Fascia renalis) 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 regionärem/n Lymphknoten
M: Metastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Quelle: (8)	

Ausgehend von der TNM-Klassifikation werden die Krankheitsstadien I bis IV eingeteilt (siehe Tabelle 3-2 und Abbildung 3-1).

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Nierenzellkarzinoms nach UICC

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1-2 T3	N1 Jedes N	M0 M0
Stadium IV	T4 Jedes T	Jedes N Jedes N	M0 M1

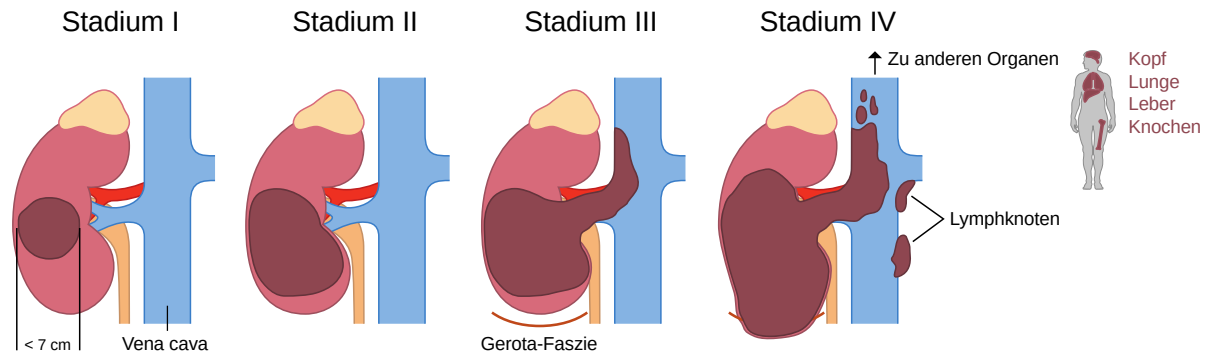


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der Stadien I bis IV des Nierenzellkarzinoms entsprechend der TNM-Klassifikation. Das Tumorgewebe ist in Braun dargestellt. Eigene Darstellung.

Histologisch lassen sich beim Nierenzellkarzinom mehrere Subtypen unterscheiden, wobei mit Abstand am häufigsten die klarzellige Histologie vorkommt (70 – 80 % aller Fälle), daneben kommen papilläre (10 – 15 %), chromophobe (etwa 5 %) und weitere, seltene Ausprägungen vor (2, 4). Die Histologie hängt vornehmlich vom zellulären Ursprung des Tumors ab. Metastasierte Nierenzellkarzinome sind zumeist klarzellig (2). Aus der Tumorphistologie lässt sich derzeit aber keine eindeutige Relevanz für Prognose und Therapie des Nierenzellkarzinoms ableiten (9); laut DGHO-Leitlinie sind Patienten mit nicht-klarzigem Nierenzellkarzinom analog dem Algorithmus der klarzelligen Karzinome zu behandeln (4).

Klassifikation des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms

Bei den lokal begrenzten Stadien des Nierenzellkarzinoms ist die Behandlungsmethode der Wahl eine chirurgische Resektion des Tumors mittels partieller oder radikaler Nephrektomie, wodurch eine kurative Chance besteht (4, 5). Beim **fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom** ist keine operative Therapie mit Aussicht auf Heilung mehr möglich, sondern nur noch eine palliative systemische Therapie, weil die Tumorerkrankung zu weit fortgeschritten ist und/oder Metastasen vorliegen. Die Entfernung der tumortragenden Niere wird dennoch in den meisten Fällen angestrebt.

Das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom entspricht im Wesentlichen den Kriterien des UICC-Stadiums IV (Ausdehnung des Tumorwachstums bis in benachbarte Organe und/oder Vorhandensein von Metastasen). In diesem Dossier wird demnach das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom mit dem Stadium IV gleichgesetzt. Diese Einstufung stellt allerdings eine Näherung dar: Einzelne Patienten könnten trotz Einstufung ihrer Erkrankung in Stadium IV unter Umständen noch für eine kurative Operation infrage kommen, beispielsweise dann, wenn die Erkrankung zwar lokal sehr weit fortgeschritten ist (T4, Einstufung in Stadium IV), aber keine Lymphknoten- und Fernmetastasen vorliegen. Andererseits kann es Patienten geben, deren Tumor zwar dem Stadium III zugeordnet wird, aber dennoch nicht mehr operabel ist und im klinisch-therapeutischen Sinne somit bereits als fortgeschritten gilt.

Prognostische Faktoren

Zur Prognose des Nierenzellkarzinoms wird im klinischen Alltag oft die Einstufung nach dem TNM-System herangezogen (Tabelle 3-1). In Ergänzung dazu wurden Modelle entwickelt, in denen pathologische oder paraklinische Parameter für eine Risikostratifizierung einbezogen werden.

Im Hinblick auf die systemische Therapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom ist ein etabliertes und weit verbreitetes Prognosemodell der Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)-Score, auch als „Motzer-Score“ bezeichnet. Die Entwicklung und Validierung dieses Modells wurde 1999 publiziert (10), mit einer Überarbeitung im Jahr 2002 (11). Darin werden folgende Risikofaktoren berücksichtigt:

- Lactatdehydrogenase (LDH) $>1,5$ des oberen Normwertes
- Serumcalcium (korrigierter Wert) >10 mg/dl ($>2,5$ mmol/l)
- Hämoglobin $<$ unterer, geschlechtsspezifischer Normwert
- Karnofsky-Index <80 %
- Zeitraum seit Erstdiagnose <12 Monate (ersetzt in der überarbeiteten Fassung das ursprüngliche Kriterium „nicht erfolgte Nephrektomie“)

Liegt keiner der oben genannten Risikofaktoren vor, so wird das Risikoprofil als „gut“ eingestuft, mit einem oder zwei der Faktoren als „intermediär“ und bei mehr als zwei Faktoren als „ungünstig“. Das 1-Jahresüberleben beträgt 71 – 83 % bei gutem, 42 – 58 % bei intermediärem und 12 – 20 % bei ungünstigem Risikoprofil, das 3-Jahresüberleben 31 – 45 % (gutes), 7 – 17 % (intermediäres) bzw. 0 – 2 % (ungünstiges Risikoprofil) (10, 11).

Daneben existieren weitere, neuere Prognosemodelle mit weiteren oder anderen Kriterien, beispielsweise der IMDC-/Heng-Score (12). Dieser umfasst sechs Risikofaktoren: die Komponenten des MSKCC-Score außer „Lactatdehydrogenase (LDH) $>1,5$ des oberen Normwertes“ und zusätzlich die Kriterien „Neutrophile oberhalb des Normwerts“ und „Thrombozyten oberhalb des Normwerts“. Das Risikoprofil ist „gut“, „intermediär“ oder „ungünstig“, je nachdem, ob 0, 1 – 2 oder ≥ 3 der Risikofaktoren vorliegen. Für die Beurteilung des Risikoprofils beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom legt die S3-Leitlinie den IMDC-/Heng-Score zugrunde (5), die EAU-Leitlinie die MSKCC-/Motzer-Kriterien (7). In diesem Dossier wird entsprechend der Festlegung durch den G-BA (siehe Abschnitt 3.1.2) der MSKCC-/Motzer-Score als Prognosemodell verwendet.

Charakterisierung der Zielpopulation

Tivozanib ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) sowie erwachsenen Patienten, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach einer vorherigen Zytokin-Therapie für das fortgeschrittene NZK zur Krankheitsprogression kam (13). Das fortgeschrittene NZK entspricht weitestgehend dem Stadium IV der UICC-Einteilung.

Es werden im Rahmen dieses Dossiers folgende drei Zielpopulationen unterschieden:

Population A: Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinientherapie bei gutem oder intermediärem Risikoprofil (MSKCC-Score 0 – 2);

Population B: Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinientherapie bei ungünstigem Risikoprofil (MSKCC-Score ≥ 3);

Population C: Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vorbehandlung mit Zytokinen.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Behandlung des Nierenzellkarzinoms

Nach Möglichkeit wird das Nierenzellkarzinom mittels kurativer Operation behandelt. Bei den lokal begrenzten Stadien (I bis III) bestehen gute Heilungschancen, wenn eine partielle oder radikale Nephrektomie durchgeführt wird (4, 5). Beim **fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom** ist keine solche kurativ-operative Therapie mehr möglich, sondern nur noch eine palliative systemische Therapie, weil die Tumorerkrankung zu weit ausgebreitet ist und/oder Metastasen vorliegen.

Für die palliative systemische Therapie gibt es verschiedene Optionen wie etwa unspezifische oder spezifische Immuntherapie oder eine zielgerichtete Therapie.

Die klassische Chemotherapie wird für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nicht mehr empfohlen, da die herkömmlichen Zytostatika hier nur eine sehr geringe Wirksamkeit zeigen (4, 5). In den 1980er Jahren wurde begonnen, das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom mittels unspezifischer Immuntherapie mit Zytokinen zu behandeln („Zytokin-Ära“). Am häufigsten wurden hierfür Interleukin-2 und Interferon (IFN)-alpha eingesetzt. Hierbei zeigten sich Ansprechraten zwischen 10 und 20 Prozent und einer Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von unter zehn Prozent. Diese Therapie spielt heute nahezu keine Rolle mehr (5, 14). Die hochdosierte intravenöse IL-2-Gabe oder IFN-alpha sind nur noch eine alternative Therapieoption für jüngere Patienten mit sehr gutem Allgemeinzustand (4, 5).

Die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms wurde durch die Einführung zielgerichteter Therapien (in Europa ab 2006) revolutioniert, mit deutlichen lebensverlängernden Effekten (4, 5, 14). Dabei werden spezifische Inhibitoren für zelluläre Signalwege eingesetzt, die beim Nierenzellkarzinom häufig unkontrolliert aktiv sind, insbesondere den VEGF-Signalweg, der die Angiogenese steuert. VEGF wird im Nierenzellkarzinom häufig überexprimiert (2, 6).

Zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms stehen mehrere Substanzen zur Verfügung, die gegen den VEGF-Signalweg und damit die Angiogenese gerichtet sind. Neben dem Antikörper Bevacizumab, der zirkulierendes VEGF bindet, sind dies mehrere Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), die alle die Tyrosinkinase-Aktivität und damit die Signalweiterleitung des VEGF-Rezeptors hemmen: in alphabetischer Reihenfolge Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib, Pazopanib, Sorafenib und Sunitinib. Manche dieser Substanzen inhibieren aber nicht alle drei Isoformen des VEGF-Rezeptors (Sorafenib und Sunitinib wirken nur gegen VEGFR 2 und 3), oder sie hemmen neben VEGFR eine Vielzahl weiterer Kinasen (5, 6). Eine unvollständige Hemmung der Zielstruktur kann die Wirksamkeit des Arzneimittels beeinträchtigen, und die Hemmung anderer Faktoren als der eigentlichen Zielstruktur („off-target“-Effekte) können zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen führen – die unterschiedlichen TKI unterscheiden sich mitunter deutlich in ihren Nebenwirkungsprofilen.

Neben VEGF-TKI werden zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms auch Inhibitoren eingesetzt, die gegen mTOR (mammalian target of rapamycin) gerichtet sind, einen wichtigen zellulären Regulator für Metabolismus, Proliferation und Überleben. Außerdem steht inzwischen mit Nivolumab auch ein Immun-Checkpoint-Inhibitor zur Verfügung, der immunsupprimierende Signale entarteter Zellen unterbindet und so die Immunantwort gegen den Tumor stärkt. Dabei handelt es sich um einen immunonkologischen Ansatz (4, 5).

Auch wenn bereits mehrere Therapieoptionen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms verfügbar sind, ist die Entwicklung neuer Wirkstoffe geboten, nicht zuletzt aufgrund der Möglichkeit des Therapieversagens. Neue, zielgerichtete Therapeutika sollten insbesondere eine höhere Selektivität und eine höhere Potenz sowie ein für die

Patienten besser verträgliches Nebenwirkungsprofil aufweisen. Tivozanib leistet einen Beitrag, diese therapeutische Lücke zu schließen.

Behandlungsempfehlungen zur Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms

Die Verfügbarkeit neuer zielgerichteter Therapien des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms hat die Behandlungspraxis in den letzten Jahren stark verändert. Entsprechend sind die Empfehlungen der zuständigen Fachgesellschaften in den letzten Jahren fortlaufend angepasst und weiterentwickelt worden.

Die aktuellste Leitlinie in Deutschland ist die S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms“, die vom Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Krebshilfe (DKH)) im April 2017 in der aktuellen Fassung veröffentlicht wurde (5). Zwei europäische Leitlinien sind ebenfalls neueren Datums: Die Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) wurde im August 2016 überarbeitet (8), diejenige der European Association of Urology (EAU) im März 2016 (7). Stand der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) ist Februar 2013 (4).

Die Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie sind in Tabelle 3-3 zusammengefasst. Diese Leitlinie empfiehlt für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms in der Erstlinie bei gutem oder intermediären Risikoprofil die Verwendung von entweder Pazopanib, Sunitinib oder Bevacizumab + Interferon (IFN)-alpha, mit dem höchsten Empfehlungsgrad (A) und höchstem Evidenzgrad (5). Diese Empfehlung wird auch von DGHO, ESMO und EAU ausgesprochen (4, 7, 8). Als Option kann gemäß S3-Leitlinie eine Zytokin-Therapie mit hochdosiertem Interleukin-2 vorgenommen werden; die DGHO-Leitlinie nennt hier außerdem IFN-alpha als weitere Möglichkeit (und spezifiziert, dass die Zytokintherapie nur bei jüngeren Patienten mit gutem Allgemeinzustand als Option zu erwägen ist). In der DGHO- und der ESMO-Leitlinie wird außerdem Sorafenib als weitere Option für Patienten mit gutem und intermediären Risikoprofil (und Kontraindikation gegen Zytokine) genannt (4, 8).

Für die Erstlinienbehandlung bei ungünstigem Risikoprofil empfiehlt die S3-Leitlinie Temsirolimus (Empfehlungsgrad A), Optionen sind Pazopanib oder Sunitinib (5). Die Leitlinien von DGHO und EAU nennen diese drei Substanzen als gleichrangige Alternativen (4, 7). Die ESMO-Leitlinie, die ebenfalls Temsirolimus als Standardtherapie für diese Patientenpopulation bezeichnet, nennt Sorafenib als weitere Therapieoption (8).

Die Zweitlinientherapie nach Therapieversagen richtet sich nicht nach dem Risikoprofil, sondern nach der Vortherapie. Bei Vortherapie mit Zytokinen kann gemäß S3-Leitlinie Axitinib oder als Alternative Pazopanib oder Sorafenib eingesetzt werden (Empfehlungsgrad 0). In der DGHO- und der ESMO-Leitlinie sind diese drei Alternativen gleichrangig genannt (4, 8). Eine weitere Option ist Sunitinib (8). – Nach Versagen einer gegen VEGF gerichteten

Behandlung soll gemäß der S3-Leitlinie Nivolumab oder Cabozantinib gegeben werden (Empfehlungsgrad A); Optionen hierfür sind Axitinib (nach Sunitinib), Everolimus oder eine Kombinationstherapie mit Everolimus und Lenvatinib (5). Die EAU-Leitlinie entspricht im Wesentlichen dieser Empfehlung, führt aber Lenvatinib nicht als Alternative auf (7). Auch gemäß ESMO sind Nivolumab und Cabozantinib in der Zweitlinie nach VEGF-Versagen Standard, Optionen sind hier Axitinib, Everolimus und Sorafenib (8). Die DGHO-Leitlinie hingegen nennt für diese Patientenpopulation nur Axitinib, Everolimus und Sorafenib als gleichrangige Optionen und berücksichtigt Nivolumab und Cabozantinib noch nicht (4). – Als Zweitlinientherapie nach Temsirolimus kann einer der VEGF-Inhibitoren Axitinib, Cabozantinib, Pazopanib, Sorafenib und Sunitinib eingesetzt werden (4, 5).

Die amerikanische NCCN-Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network von 2017 enthält vergleichbare Empfehlungen (15).

Tabelle 3-3: Therapieempfehlungen für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom gemäß S3-Leitlinie.

Therapielinie	Empfehlung	Option
Erstlinie, gutes/intermediäres Risikoprofil	Bevacizumab + IFN Pazopanib Sunitinib	Hochdosiertes Interleukin-2
Erstlinie, ungünstiges Risikoprofil	Temsirolimus	Pazopanib Sunitinib
Zweitlinie nach Zytokinen	Axitinib	Pazopanib Sorafenib
Zweitlinie nach VEGF-Versagen	Cabozantinib Nivolumab	Axitinib (nach Sunitinib) Everolimus Lenvatinib + Everolimus
Zweitlinie nach Temsirolimus	Axitinib Cabozantinib Pazopanib Sorafenib Sunitinib	
^a Gleichrangige Empfehlungen („oder“-Empfehlungen) sind in alphabetischer Reihenfolge genannt; IFN: Interferon. Quelle: (5)		

Die sequenzielle Therapie mit zielgerichteten Therapeutika wird von den Leitlinien ausdrücklich empfohlen. Kombinationstherapien mit mehreren zielgerichteten Therapeutika in der gleichen Therapielinie sind hingegen bislang kaum systematisch untersucht worden und sind deswegen (bis auf Lenvatinib + Everolimus) nicht Gegenstand der Leitlinien-Empfehlungen.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Datenlage zur Inzidenz und Prävalenz des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms in Deutschland ist begrenzt. In Deutschland erfasst das Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (RKI) im Rahmen einer Auswertung regionaler Krebsregister Zahlen für verschiedene Tumorentitäten (unter anderem Tumorerkrankungen der Niere) und berichtet diese Werte regelmäßig in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) (1). Dabei werden Hochrechnungen für Inzidenzen und Prävalenzen durchgeführt. Auf Basis dieser für Deutschland repräsentativen Daten werden im Folgenden Inzidenz und Prävalenz des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms in Deutschland hergeleitet.

Inzidenz des Nierenzellkarzinoms

Als Basis zur Bestimmung der Inzidenz des Nierenzellkarzinoms werden die aktuellsten Daten aus dem „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland“ des RKI herangezogen. Es liegen Daten zu bösartigen Neubildungen der Niere (ICD-10-Diagnoseziffer C64) vor, die neben dem Nierenzellkarzinom auch weitere Formen von Tumorerkrankungen der Niere umfassen. Gemäß diesen Daten erkrankten im Jahr 2013 insgesamt 14.910 Personen neu an bösartigen Neubildungen der Niere (16). Angaben zum Jahr 2012 und zur Prognose für 2016 werden der gemeinsamen Veröffentlichung von RKI und GEKID „Krebs in Deutschland 2011/12“ (1) entnommen und sind in Tabelle 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-4: Inzidenz des Nierenkarzinoms (ICD-10: C64) in Deutschland gesamt und nach Geschlecht (Neuerkrankungen)

Beobachtungsjahr	Gesamt	Männer	Frauen
2012	15.030	9.500	5.530
2013	14.910	9.360	5.550
Prognose für 2016	16.500	10.400	6.100
Quelle (1, 16)			

Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten bösartiger Neubildungen der Niere einschließlich des Nierenkarzinoms sind seit Ende der 1990er Jahre bei Männern und Frauen auf einem konstanten Niveau (Abbildung 3-2). Bei den altersstandardisierten Mortalitätsraten zeigt sich bei beiden Geschlechtern ein leicht rückläufiger Trend.

je 100.000 (Europastandard)

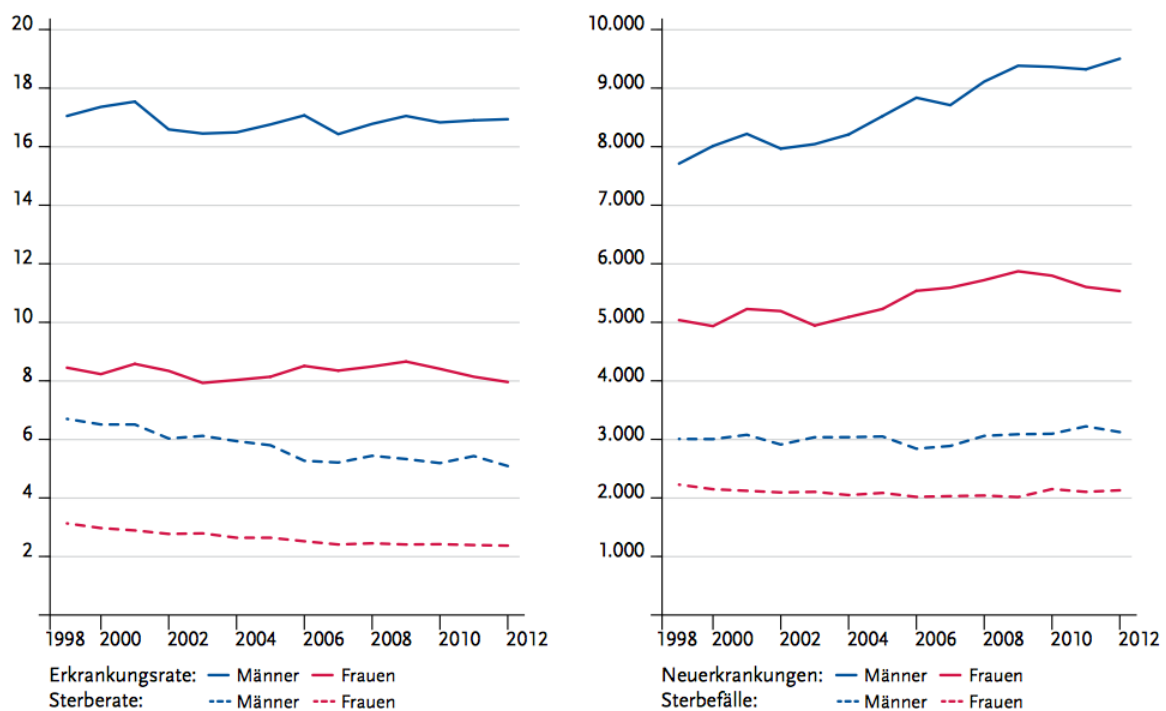


Abbildung 3-2: Entwicklung der Neuerkrankungen und Sterbefälle (bösartigen Neubildungen der Niere, ICD-10: C64). Links: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten je 100.000 (Europastandard), nach Geschlecht, Deutschland 1999 – 2012. Rechts: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, nach Geschlecht, Deutschland 1999 – 2012. Quelle: (1).

Die Erkrankungsrate steigt mit dem Alter an und liegt bei Männern knapp doppelt so hoch wie bei Frauen (Abbildung 3-2). Das mittlere Erkrankungsalter beträgt bei Frauen 72 Jahre und bei Männern 68 Jahre (1).

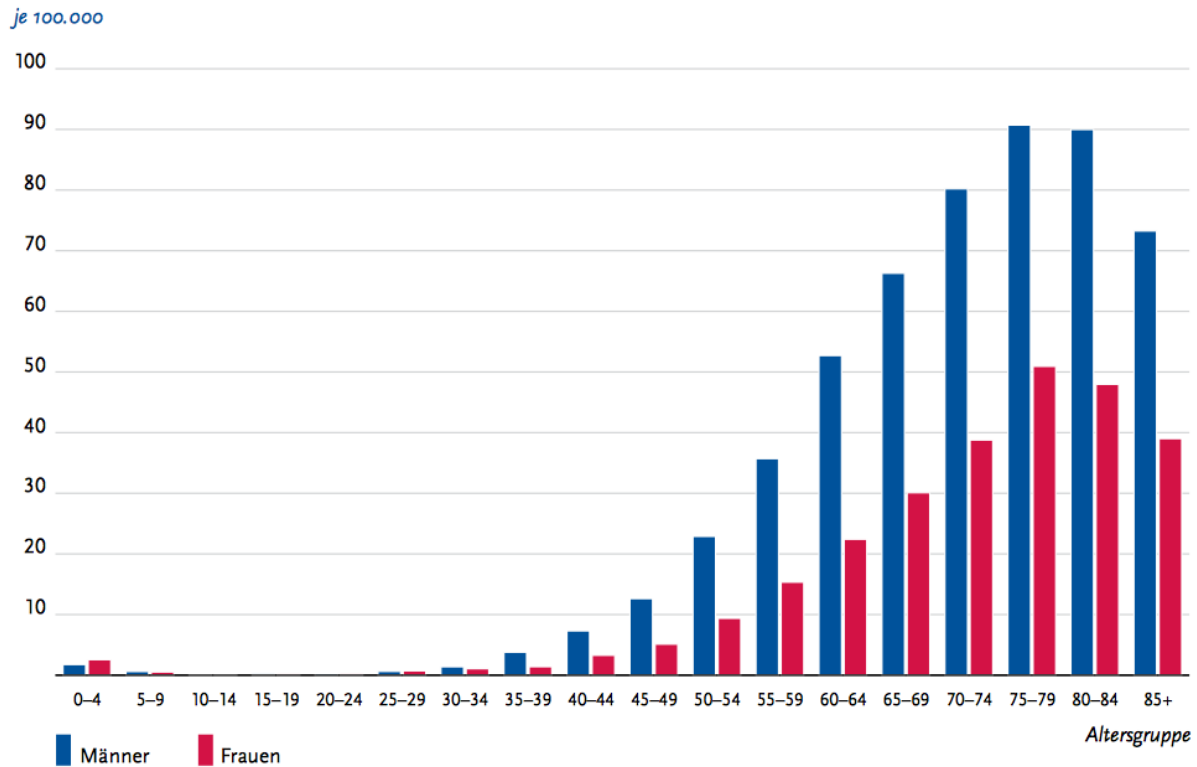


Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsrate je 100.000 nach Geschlecht, ICD-10 C64, Deutschland 2011/12. Quelle: (1).

Der Anteil von Nierenzellkarzinomen unter allen Nierentumoren im Erwachsenenalter beträgt 90 % (1). Damit ergeben sich ausgehend von Tabelle 3-4 unter Anwendung des Faktors 0,9 die in Tabelle 3-5 dargestellten Inzidenzen für das Nierenzellkarzinom in Deutschland. Da laut DGHO-Leitlinie Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom analog dem Algorithmus der klarzelligen Karzinome zu behandeln sind (4), wird im vorliegenden Dossier auch hinsichtlich der Inzidenz und Prävalenz zwischen diesen Formen des Nierenzellkarzinoms nicht unterschieden.

Tabelle 3-5: Inzidenzschätzer des Nierenzellkarzinoms in Deutschland

Beobachtungsjahr	Gesamt	Männer	Frauen
2012	13.527	8.550	4.977
2013	13.419	8.424	4.995
Prognose für 2016	14.850	9.360	5.490
Quelle: (1, 16); Anwendung des Faktors 0,9			

Prävalenz des Nierenzellkarzinoms

Die Prävalenz wird üblicherweise als 5-Jahres-Prävalenz angegeben und entspricht der Anzahl derjenigen Patienten zum Ende eines Jahres, die innerhalb der letzten 5 Jahre erkrankt sind und noch leben. Die aktuellsten Daten zum Nierenkarzinom aus der Datenbankabfrage des Zentrums für Krebsregisterdaten im RKI (ZfKD) liegen für 2013 vor (17). Über den Faktor 0,9 für den Anteil von Nierenzellkarzinomen an allen Tumorerkrankungen der Niere (1) ergibt sich die Prävalenz des Nierenzellkarzinoms.

Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prävalenz des Nierenkarzinoms (ICD-10: C64) und des Nierenzellkarzinoms in Deutschland 2013

5-Jahres-Prävalenz	Gesamt	Männer	Frauen
a) Nierenkarzinom	58.548	36.407	22.141
b) Nierenzellkarzinom	52.693	32.766	19.927
a: Quelle: eigene Darstellung nach ZfKD-Datenbankabfrage (17)			
b: Anwendung des Faktors 0,9 auf die Zahlen aus (a)			

Nach Alter und Geschlecht aufgeschlüsselte Daten für die 5-Jahres-Prävalenz sind in Tabelle 3-7 dargestellt. Ähnlich wie die Inzidenz steigt auch die 5-Jahres-Prävalenz mit dem Alter an, wobei altersspezifische Angaben beim ZfKD nur eingeteilt in die Altersgruppen 0–44 Jahre, 45–54 Jahre, 55–64 Jahre, 65–74 Jahre und ≥ 75 Jahre vorliegen (17). Die Daten zeigen zudem, dass bei Männern die 5-Jahres-Prävalenz des Nierenzellkarzinoms in allen Altersgruppen etwa doppelt so hoch liegt wie bei Frauen.

Tabelle 3-7: 5-Jahres-Prävalenz des Nierenkarzinoms (ICD-10: C64) und des Nierenzellkarzinoms in Deutschland im Jahr 2013 nach Geschlecht und Altersgruppen

	a) Nierenkarzinom			b) Nierenzellkarzinom		
Altersgruppe (Jahre)	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen
0–44	2.476	1.562	914	2.228	1.406	823
45–54	6.324	4.399	1.925	5.692	3.959	1.733
55–64	12.196	8.279	3.917	10.976	7.451	3.525
65–74	18.141	11.686	6.455	16.327	10.517	5.810
≥75	19.411	10.481	8.930	17.470	9.433	8.037
a: Quelle: eigene Darstellung nach ZfKD-Datenbankabfrage (17)						
b: Anwendung des Faktors 0,9 auf die Zahlen aus a)						

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

Annahmen zur Entwicklung der Inzidenz

Die altersstandardisierten Erkrankungsraten beim Nierenkarzinom bewegen sich seit 1999 bei Männern und Frauen auf einem konstanten Niveau (siehe Abbildung 3-2) und können deshalb auch für die nächsten 5 Jahre als konstant angenommen werden. Hinsichtlich der absoluten Neuerkrankungszahlen ist seit Ende der 1990er Jahre bei den Männern ein kontinuierlicher Anstieg zu verzeichnen, bei den Frauen dagegen seit 2009 ein Rückgang. Insgesamt wird nach derzeitigem Kenntnisstand ein leichter Anstieg der absoluten Neuerkrankungen erwartet (1).

Um die Entwicklung der Inzidenz in den kommenden Jahren abzuschätzen, wird auf Prognosen des Statistischen Bundesamts zur Bevölkerungsentwicklung (18) sowie auf die altersspezifischen Erkrankungsraten des RKI für das Nierenkarzinom zurückgegriffen (1). Es wird davon ausgegangen, dass sich die Inzidenzrate des Nieren(zell)karzinoms in den nächsten 5 Jahren nicht wesentlich verändern wird und somit die absoluten Werte für die Inzidenz nur von der Bevölkerungsentwicklung abhängen. Die Werte, die den Berechnungen zugrunde liegen, sind in Tabelle 3-8 (für Männer) und Tabelle 3-9 (Frauen) nach Altersgruppen aufgeschlüsselt dargestellt: die rohe Rate pro 100.000 Einwohner (als Durchschnitt der Jahre 2009 bis 2013, (17)) sowie die prognostizierte Bevölkerungsentwicklung für die nächsten 5 Jahre unter der Annahme von kontinuierlichen Geburts- und Sterberaten und eines positiven Wanderungssaldos von 200.000 Menschen (stärkere Zuwanderung) gemäß Prognose des Statistischen Bundesamtes (18).

Tabelle 3-8: Annahmen zur Berechnung der Inzidenzentwicklung des Nierenkarzinoms (ICD-10: C64): altersspezifische Erkrankungsraten und Bevölkerungsentwicklung – Männer

Altersgruppe (Jahre)	Erkrankungsrate Nierenkarzinom (pro 100.000 Einwohner) ¹	Einwohner (in 100.000) ²					
		2017	2018	2019	2020	2021	2022
0–4	1,9	18,10	18,21	18,30	18,34	18,35	18,33
5–9	0,5	17,97	18,01	18,13	18,20	18,36	18,44
10–14	0,1	18,33	18,32	18,22	18,25	18,24	18,24
15–19	0,1	20,22	19,85	19,55	19,15	18,87	18,75
20–24	1,1	22,86	22,75	22,63	22,51	22,08	21,52
25–29	0,5	26,93	26,41	25,81	24,97	24,61	24,44
30–34	1,4	26,96	27,62	28,11	28,62	28,44	27,96
35–39	4,1	26,09	26,54	26,89	27,01	27,29	27,62
40–44	7,1	24,14	24,44	24,82	25,48	26,01	26,51
45–49	13,1	30,01	28,16	26,57	25,39	24,53	24,30
50–54	22,7	35,25	34,75	33,90	32,72	31,38	29,74
55–59	36,7	32,04	33,07	33,82	34,29	34,49	34,39
60–64	41,9	26,35	27,06	27,93	28,84	29,78	30,67
65–69	66,5	22,60	23,04	23,30	23,57	24,04	24,59
70–74	66,9	16,91	16,91	17,34	18,76	19,76	20,41
75–79	93,6	18,74	18,16	17,29	15,53	14,39	14,30
80–84	90,3	11,71	12,66	13,42	14,03	14,35	13,99
85+	74,1	7,22	7,44	7,95	8,56	9,15	9,75
1: Quelle (17), Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland, Durchschnitt der Jahre 2009 bis 2013 2: Quelle (18), Bevölkerungsprognose unter Berücksichtigung eines langfristigen jährlichen positiven Wanderungssaldos von 200.000 Einwohnern; Variante 2: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung Eigene Darstellung							

Tabelle 3-9: Annahmen zur Berechnung der Inzidenzentwicklung des Nierenkarzinoms (ICD-10: C64): altersspezifische Erkrankungsraten und Bevölkerungsentwicklung – Frauen

Altersgruppe (Jahre)	Erkrankungsrate Nierenkarzinom (pro 100.000 Einwohner) ¹	Einwohner (in 100.000) ²					
		2017	2018	2019	2020	2021	2022
0–4	2,2	17,19	17,29	17,37	17,42	17,42	17,40
5–9	0,6	17,09	17,12	17,24	17,30	17,30	17,52
10–14	0,1	17,39	17,39	17,29	17,33	17,33	17,35
15–19	0,2	19,12	18,76	18,48	18,11	18,11	17,75
20–24	0,3	21,60	21,49	21,37	21,27	21,27	20,31
25–29	0,6	25,26	24,74	24,12	23,32	23,32	22,84
30–34	1,1	25,42	25,87	26,24	26,63	26,63	25,98
35–39	1,8	25,23	25,51	25,68	25,61	25,61	25,88
40–44	3,2	23,56	23,77	24,08	24,69	24,69	25,54
45–49	5,7	29,30	27,53	26,02	24,83	23,99	23,72
50–54	9,8	34,46	33,98	33,16	32,08	30,80	29,22
55–59	16,4	32,07	33,03	33,70	34,05	34,19	34,07
60–64	23,1	27,51	28,04	28,77	29,61	30,53	31,39
65–69	31,2	24,65	25,25	25,57	25,79	26,15	26,56
70–74	40,4	19,38	19,32	19,75	21,37	22,59	23,41
75–79	52,1	23,46	22,65	21,49	19,30	17,82	17,67
80–84	48,9	16,91	18,13	19,07	19,79	20,13	19,56
85+	39,1	15,54	15,55	16,07	16,78	17,51	18,27
1: Quelle (17), Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland, Durchschnitt der Jahre 2009 bis 2013 2: Quelle (18), Bevölkerungsprognose unter Berücksichtigung eines langfristigen jährlichen Wanderungssaldo von 200.000 Einwohnern; Variante 2: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung Eigene Darstellung							

Es wird angenommen, dass der relative Anteil der Nierenzellkarzinome an den neu diagnostizierten Nierenkrebserkrankungen (90 %) stabil bleibt. Daher wird die Prognose für die Inzidenzentwicklung beim Nierenzellkarzinom in Tabelle 3-10 für Männer und Tabelle 3-11 für Frauen unter Anwendung des Faktors 0,9 basierend auf den Angaben für das Nierenkarzinom in Tabelle 3-8 bzw. Tabelle 3-9 (Frauen) dargestellt.

Tabelle 3-10: Absolute Entwicklung der Inzidenz des Nierenzellkarzinoms – Männer

Altersgruppe (Jahre)	2017	2018	2019	2020	2021	2022
0–4	31	31	31	31	31	31
5–9	8	8	8	8	8	8
10–14	2	2	2	2	2	2
15–19	2	2	2	2	2	2
20–24	23	23	22	22	22	21
25–29	12	12	12	11	11	11
30–34	34	35	35	36	36	35
35–39	96	98	99	100	101	102
40–44	154	156	159	163	166	169
45–49	354	332	313	299	289	286
50–54	720	710	693	668	641	608
55–59	1.058	1.092	1.117	1.133	1.139	1.136
60–64	994	1.020	1.053	1.088	1.123	1.157
65–69	1.353	1.379	1.395	1.411	1.439	1.472
70–74	1.018	1.018	1.044	1.130	1.190	1.229
75–79	1.579	1.530	1.457	1.308	1.212	1.205
80–84	952	1.029	1.091	1.140	1.166	1.137
85+	482	496	530	571	610	650

Quelle: eigene Berechnung basierend auf Tabelle 3-7 und 3-8

Beispiel

Altersgruppe 0–4 Jahre, Männer, Jahr 2017:

$1,9$ (Erkrankungsrate Nierenkarzinom pro 100.000 Einwohner) $\times$ $18,1$ (Einwohner in 100.000) = $34,39$

Anwendung des Faktors $0,9$ ergibt $34,39 \times 0,9 = 30,951$

Werte wurden kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet.

Tabelle 3-11: Absolute Entwicklung der Inzidenz des Nierenzellkarzinoms - Frauen

Altersgruppe (Jahre)	2017	2018	2019	2020	2021	2022
0–4	34	34	34	34	34	34
5–9	9	9	9	9	9	9
10–14	2	2	2	2	2	2
15–19	3	3	3	3	3	3
20–24	6	6	6	6	6	5
25–29	14	13	13	13	13	12
30–34	25	26	26	26	26	26
35–39	41	41	42	41	41	42
40–44	68	68	69	71	71	74
45–49	150	141	133	127	123	122
50–54	304	300	292	283	272	258
55–59	473	488	497	503	505	503
60–64	572	583	598	616	635	653
65–69	692	709	718	724	734	746
70–74	705	702	718	777	821	851
75–79	1.100	1.062	1.008	905	836	829
80–84	744	798	839	871	886	861
85+	547	547	566	590	616	643
Quelle: eigene Berechnung basierend auf Tabelle 3-7 und 3-8 <u>Beispiel</u> Altersgruppe 0–4 Jahre, Frauen, Jahr 2017: $2,2 \text{ (Erkrankungsrate Nierenkarzinom pro 100.000 Einwohner)} \times 17,19 \text{ (Einwohner in 100.000)} = 37,818$ Anwendung des Faktors 0,9 ergibt $37,818 \times 0,9 = 34,362$ (kaufmännisch gerundet auf 34 Fälle)						

Tabelle 3-10 und Tabelle 3-11 zeigen die Werte für Nierenzellkarzinome für alle Altersgruppen, eingeschlossen Kinder. Um eine Prognose für die Inzidenz des Nierenzellkarzinoms für erwachsene Patienten zu erhalten, werden die berechneten Inzidenzwerte für alle Altersgruppen aufsummiert, die erwachsene Patienten umfassen. Dabei wird die Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen nicht berücksichtigt, obwohl sie mit den 18- und 19-Jährigen auch erwachsene Menschen enthält. Die prognostizierten Fallzahlen für die Altersgruppe 15–19 Jahre sind aber sehr niedrig (2 bis 3 Patienten) und können deshalb für die folgenden Berechnungen vernachlässigt werden. Somit ergibt sich die Inzidenzprognose für erwachsene Patienten durch Summenbildung der Fallzahlen für Patienten ab 20 Jahre (Tabelle 3-12). Gemäß dieser Prognose wird die absolute Inzidenz im Jahr 2017 insgesamt 14.269 erwachsene Patienten umfassen und innerhalb der nächsten Jahre leicht ansteigen (bis 14.841 im Jahr 2022).

Tabelle 3-12: Inzidenzprognose von 2017 bis 2022 für erwachsene Patienten

	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Gesamt	14.269	14.415	14.545	14.633	14.730	14.841
Männer ≥20 Jahre	8.828	8.930	9.019	9.080	9.145	9.218
Frauen ≥20 Jahre	5.441	5.485	5.526	5.553	5.585	5.623
Quelle: Eigene Berechnung basierend auf Tabelle 3-10 (Männer) und Tabelle 3-11 (Frauen)						

Annahmen zur Entwicklung der Prävalenz

Daten zur zukünftigen Entwicklung der Prävalenz des Nierenzellkarzinoms in Deutschland liegen nicht vor. Es ist wahrscheinlich, dass das Gesamtüberleben und damit auch die Prävalenz der Patienten mit (fortgeschrittenem) Nierenzellkarzinom durch neue Möglichkeiten in Diagnostik und Therapie weiter ansteigen wird. Das Ausmaß dieses Anstiegs lässt sich aber nicht quantifizieren.

Im Folgenden wird zunächst ein Überblick zur Entwicklung der 1-Jahres- und 5-Jahres-Prävalenzen für das Nierenkarzinom (ICD-10: C64) sowie das Nierenzellkarzinom gegeben. Es liegen Daten für die Jahre 2009 bis 2013 vor (Tabelle 3-13). Zielgerichtete Therapien waren in diesen Jahren bereits verfügbar.

Tabelle 3-13: 1- und 5-Jahres-Prävalenz des Nierenkarzinoms (ICD-10: C64) und des Nierenzellkarzinoms in Deutschland für die Jahre 2009 bis 2013

	Nierenkarzinom ¹			Nierenzellkarzinom ²		
1-Jahres-Prävalenz						
Beobachtungsjahr	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen
2009	13.811	8.478	5.333	12.430	7.630	4.800
2010	13.758	8.493	5.265	12.382	7.644	4.739
2011	13.518	8.451	5.067	12.166	7.606	4.560
2012	13.751	8.672	5.079	12.376	7.805	4.571
2013	13.314	8.352	4.962	11.983	7.517	4.466
5-Jahres-Prävalenz						
Beobachtungsjahr	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen
2009	56.923	34.890	22.033	51.231	31.401	19.830
2010	57.916	35.486	22.430	52.124	31.937	20.187
2011	58.240	35.820	22.420	52.416	32.238	20.178
2012	58.793	36.401	22.392	52.914	32.761	20.153
2013	58.548	36.407	22.141	52.693	32.766	19.927
1: Quelle (17)						
2: Anwendung des Faktors 0,9 auf die Zahlen für das Nierenkarzinom						

Um die Entwicklung der Prävalenz in den kommenden Jahren abzuschätzen, wird angenommen, dass der Anteil der Prävalenten an der Gesamtbevölkerung weitgehend konstant bleibt. Dieser Anteil wird bestimmt, indem die Prävalenz durch die Bevölkerungszahl geteilt wird. Da die aktuellste verfügbare Zahl für die Prävalenz aus dem Jahr 2013 stammt, wird diese Zahl und entsprechend die Bevölkerungsgröße zum Stichtag 31. 12. 2013 für die Berechnung des Prävalenzanteils verwendet. Diese Berechnung wird im Folgenden getrennt für Männer und Frauen sowohl für die 1-Jahres- als auch die 5-Jahres-Prävalenz durchgeführt:

Berechnung des Anteils der 1-Jahres- und 5-Jahres-Prävalenz an der Bevölkerung (2013)

Formel zur Berechnung:

$$\frac{\text{Prävalenz 2013}}{\text{Bevölkerung 2013}} \times 100 \% = \text{Anteil der Prävalenz an der Gesamtbevölkerung}$$

1-Jahres-Prävalenz Frauen Nierenkarzinom 2013: 4.962 (Tabelle 3-13)

1-Jahres-Prävalenz Männer Nierenkarzinom 2013: 8.352

5-Jahres-Prävalenz Frauen Nierenkarzinom 2013: 22.141

5-Jahres-Prävalenz Männer Nierenkarzinom 2013: 36.407

Bevölkerung im Jahr 2013: 39.556.900 Männer und 41.210.500 Frauen (19)

Anteil 1-Jahres-Prävalenz, Frauen:

$$\frac{4.962}{41.210.500} \times 100 \% = 0,012 \%$$

Anteil 1-Jahres-Prävalenz, Männer:

$$\frac{8.352}{39.556.900} \times 100 \% = 0,021 \%$$

Anteil 5-Jahres-Prävalenz, Frauen:

$$\frac{22.141}{41.210.500} \times 100 \% = 0,054 \%$$

Anteil 5-Jahres-Prävalenz, Männer:

$$\frac{36.407}{39.556.900} \times 100 \% = 0,092 \%$$

Die Prävalenz der Nierenkarzinom- und Nierenzellkarzinom-Patienten in den nächsten fünf Jahren wird nun dadurch bestimmt, dass diese Prävalenzanteile mit den prognostizierten Bevölkerungszahlen für die Jahre 2017 bis 2022 (gemäß Datenbankabfrage beim Statistischen Bundesamt (18), siehe Tabelle 3-14) multipliziert werden. Das Ergebnis dieser Berechnung ist in Tabelle 3-15 dargestellt. Demnach ergibt sich auf Grundlage der vorliegenden Daten eine weitgehend konstant bleibende Prävalenz in den nächsten fünf Jahren. Diese Werte sind allerdings mit Unsicherheiten behaftet – so wird die Verfügbarkeit neuer Therapieoptionen vermutlich dazu führen, dass die Überlebenszeit der Patienten verlängert wird und somit die Prävalenzen bei gleichbleibenden Inzidenzraten erhöht werden.

Tabelle 3-14: Vorausberechneter Bevölkerungsstand Deutschland, Modell Variante 2: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung (G1-L1-W2)

	Gesamt	Männer	Frauen
31.12.2017	81.757.000	40.246.000	41.511.000
31.12.2018	81.879.000	40.340.000	41.540.000
31.12.2019	81.945.000	40.399.000	41.546.000
31.12.2020	81.953.000	40.423.000	41.530.000
31.12.2021	81.902.000	40.413.000	41.489.000
31.12.2022	81.841.000	40.396.000	41.445.000
Quelle: (18)			

Tabelle 3-15: Prognose für die 1- und 5-Jahres-Prävalenz des Nierenkarzinoms (ICD-10: C64) und des Nierenzellkarzinoms für die Jahre 2017 bis 2022

	Nierenkarzinom			Nierenzellkarzinom		
1-Jahres-Prävalenz						
Jahr	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen
2017	13.496	8.497	4.998	12.146	7.648	4.498
2018	13.519	8.517	5.002	12.167	7.666	4.502
2019	13.532	8.530	5.002	12.179	7.677	4.502
2020	13.535	8.535	5.000	12.182	7.681	4.500
2021	13.528	8.533	4.996	12.175	7.679	4.496
2022	13.519	8.529	4.990	12.167	7.676	4.491
5-Jahres-Prävalenz						
Jahr	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen
2017	59.344	37.041	22.302	53.409	33.337	20.072
2018	59.446	37.128	22.318	53.501	33.415	20.086
2019	59.503	37.182	22.321	53.553	33.464	20.089
2020	59.517	37.204	22.313	53.565	33.484	20.081
2021	59.486	37.195	22.291	53.537	33.475	20.062
2022	59.446	37.179	22.267	53.502	33.461	20.040
Die Berechnung der Werte wurde gemäß folgender Formel vorgenommen:						
$\frac{\text{Bevölkerungsprognose} \times \text{Anteil Prävalenz an der Bevölkerung}}{100 \%} = \text{Prävalenz}$						
Beispiel: Für die Prognose der 1-Jahres-Prävalenz des Nierenkarzinoms bei Männern im Jahr 2017 wurde die entsprechende Bevölkerungsprognose (40.246.000, siehe Tabelle 3-14) mit dem Anteil der 1-Jahres-Prävalenz bei Männern (0,012 %) multipliziert und durch 100 % geteilt. Werte wurden am Ende der Berechnung kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet.						
Die Werte für das Nierenzellkarzinom ergeben sich durch Anwendung des Faktors 0,9 auf die Zahlen für das Nierenkarzinom.						

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Tivozanib Population A: Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom bei gutem/intermediärem Risikoprofil	3.051 – 6.552	2.648 – 5.687
Tivozanib Population B: Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom bei ungünstigem Risikoprofil	344 – 1.643	299 – 1.426
Tivozanib Population C: Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Zytokin- Vorbehandlung	3 – 7	3 – 6

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Tivozanib ist zugelassen als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) sowie als Therapie bei erwachsenen Patienten, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach einer vorherigen Zytokin-Therapie für das fortgeschrittene NZK zur Krankheitsprogression kam (13).

Aus der Festlegung des G-BA zur zVT ergibt sich eine Unterteilung der GKV-Zielpopulation in Abhängigkeit des Risikoprofils und der Vortherapie wie folgt:

- A) Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil
- B) Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil
- C) Patienten mit Zytokin-Vortherapie

Die Zahl der Patienten in diesen Populationen wird im Folgenden schrittweise hergeleitet. Die Herleitung orientiert sich weitgehend am Nutzendossier für Axitinib (20).

Schritt 1: Anzahl der Patienten mit einem Nierenzellkarzinom

Zunächst wird die Anzahl der Patienten im Zeitraum eines Jahres ermittelt, die an einem Nierenzellkarzinom erkrankt sind. Grundlage hierfür sind die RKI-Daten zur Anzahl der Patienten mit Nierenkarzinom (ICD-10: C64) (1, 16). Diese umfassen neben Nierenzellkarzinomen auch andere maligne Erkrankungen der Niere. Da der Anteil von Nierenzellkarzinomen unter allen Nierentumoren im Erwachsenenalter 90 % beträgt (1), ergeben sich die Patientenzahl für das Nierenzellkarzinom dadurch, dass die Zahlen für Nierenkarzinome mit 0,9 multipliziert werden (siehe Abschnitt 3.2.3).

Als Untergrenze für die Anzahl der Patienten, die innerhalb eines Jahres an einem Nierenzellkarzinom erkrankt sind, wird die aktuellste Inzidenzprognose des RKI herangezogen. Diese liegt für das Jahr 2016 vor und beläuft sich auf 14.850 Patienten (Tabelle 3-5). Diese Zahl erfasst allerdings lediglich die Patienten, die laut Prognose im Jahr 2016 neu an einem Nierenzellkarzinom erkrankt sind, und dürfte somit die Gesamtpopulationsgröße der Nierenzellkarzinom-Patienten tendenziell unterschätzen. Um eine Obergrenze für die Zahl der Nierenzellkarzinom-Patienten zu ermitteln, wird daher zusätzlich die prognostizierte 1-Jahres-Prävalenz des Nierenzellkarzinoms für das Vorjahr (2015) einbezogen, die die Gesamtzahl der im Vorjahr erkrankten und noch lebenden Patienten umfasst. Die Werte für die 1-Jahres-Prävalenz im Jahr 2015 wurden analog zum Vorgehen bei der Prävalenzprognose (Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-15) berechnet und sind in Tabelle 3-17 dargestellt.

Tabelle 3-17: Prognose für die 1-Jahres-Prävalenz des Nierenkarzinoms und des Nierenzellkarzinoms für das Jahr 2015.

	Gesamt	Männer	Frauen
Bevölkerungsprognose 31.12.2015¹	81.345.000	39.955.000	41.391.000
Anteil 1-Jahres-Prävalenz an der Bevölkerung²		0,021 %	0,012 %
1-Jahres-Prävalenz für 2015, Nierenkarzinom³	13.420	8.436	4.984
1-Jahres-Prävalenz für 2015, Nierenzellkarzinom⁴	12.078	7.592	4.485
1: Vorausberechneter Bevölkerungsstand Deutschland, Modell Variante 2: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung (G1-L1-W2). Quelle: (18) 2: siehe oben, Abschnitt 3.2.3 und Tabelle 3-15. Werte sind auf drei Nachkommastellen gerundet dargestellt. 3: Die Berechnung der Werte wurde gemäß folgender Formel vorgenommen: $\frac{\text{Bevölkerungsprognose} \times \text{Anteil Prävalenz an der Bevölkerung}}{100 \%} = \text{Prävalenz}$ 4: Anwendung des Faktors 0,9 auf die Zahlen für das Nierenkarzinom.			

Zur Bestimmung der Obergrenze für die Zahl der Nierenzellkarzinom-Patienten wird die Summe aus der prognostizierten Inzidenz für 2016 und prognostizierten 1-Jahres-Prävalenz für 2015 (Tabelle 3-17) gebildet; diese Anzahl beläuft sich auf 26.928 Patienten (Tabelle 3-18).

Tabelle 3-18: Schritt 1: Ermittlung der Anzahl Patienten mit Nierenzellkarzinom

Schritt 1	Gesamt	Männer	Frauen
Unterer Wert: Prognose der Inzidenz 2016 ¹	14.850	9.360	5.490
Prognose der 1-Jahres-Prävalenz 2015 ²	12.078	7.592	4.485
Oberer Wert: Prognostizierte Inzidenz 2016 + prognostizierte 1-Jahres-Prävalenz 2015	26.928	16.952	9.975
1: vgl. Tabelle 3-5 2: vgl. Tabelle 3-15			

Die zugrundeliegenden Daten beinhalten auch Patienten unter 18 Jahren, da Inzidenz- und besonders Prävalenz-Daten in den entsprechenden Datenbanken nicht gesondert für Patienten unter 18 Jahren berichtet werden. Für die Prävalenzdaten werden lediglich Daten für die

Altersgruppe „0 – 45 Jahre“ gezeigt, woraus sich der Anteil der Kinder und Jugendlichen (<18 Jahre) nicht zuverlässig ermitteln lässt. Für die Inzidenzen gilt allerdings, dass die Patienten ≥ 20 Jahre mehr als 99 % aller Nierenzellkarzinom-Patienten ausmachen (vgl. Tabelle 3-10 und Tabelle 3-11). Der Anteil von Kindern und Jugendlichen an der Zahl der Nierenzellkarzinom-Patienten ist somit sehr klein und beeinflusst die Kalkulation der Zielpopulation nicht wesentlich.

Schritt 2: Anzahl der Patienten mit einem *fortgeschrittenen* Nierenzellkarzinom

Im nächsten Schritt wird quantifiziert, wie viele Nierenzellkarzinom-Patienten als „fortgeschritten“ gelten. Beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom ist keine vollständige Resektion des Tumors mit Aussicht auf Heilung mehr möglich, sondern nur noch eine systemische Therapie, weil die Tumorerkrankung zu weit ausgebreitet ist und/oder Metastasen vorliegen. Damit entspricht das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom im Wesentlichen den Kriterien des UICC-Stadiums IV (Ausdehnung des Tumorwachstums bis in benachbarte Organe und/oder Vorhandensein von Metastasen). Somit wird in diesem Dossier als Näherung das Stadium IV mit dem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom gleichgesetzt (siehe auch Abschnitt 3.2.1).

Der Anteil der Nierenzellkarzinom-Patienten (Schritt 1) mit fortgeschrittener Erkrankung umfasst Patienten, die sich bereits bei der Erstdiagnose im Stadium IV befinden (a), sowie Patienten, deren Erkrankung aus den Stadien I–III ins Stadium IV fortschreitet (b).

(a): Patienten in Stadium IV bei Erstdiagnose

Zum Anteil der Nierenzellkarzinom-Erstdiagnosen in UICC-Stadium IV liegen Zahlen einer deutschlandweiten Auswertung von Daten klinischer Krebsregister vor, durchgeführt von der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) und dem Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister (KoQK). Diese Ergebnisse wurden im Rahmen der 5. Bundesweiten Onkologischen Qualitätskonferenz 2014 berichtet (21). Gemäß dieser Auswertung wurden im Jahr 2011 von insgesamt 4.807 analysierten Nierenkarzinom-Patienten in Deutschland 61,1 % dem Stadium I zugeordnet, 6,6 % dem Stadium II, 14,8 % dem Stadium III, 13,5 % dem Stadium IV und 3,9 % keinem Stadium. Es wird davon ausgegangen, dass diese Daten im Wesentlichen Nierenzellkarzinom-Fälle beschreiben. Ein neuerer Bericht der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. über die Versorgungssituation beim Nierenzellkarzinom in Deutschland (6. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz, 2016) listet die Inzidenzen nicht mehr nach UICC-Stadien auf (22). Der Bericht zieht aber das Fazit, dass in den Jahren 2000 bis 2014 die Anteile primär lokal fortgeschrittener, primär lymphogen metastasierter und primär fernmetastasierter Tumore (mit ca. 20 %, 5 % bzw. 11 %) relativ stabil geblieben sind (22). Entsprechend wird davon ausgegangen, dass der Anteil von Neudiagnosen mit Zuordnung zum UICC-Stadium IV weiterhin in der Größenordnung 13,5 % liegt (21).

(b): Patienten mit Progression ins Stadium IV

Patienten, deren Erstdiagnose in ein frühes Erkrankungsstadium fällt, werden in der Regel mit kurativer Intention operativ behandelt (partielle oder radikale Nephrektomie). Um abzuschätzen, welcher Anteil dieser Patienten eine Progression in das hier relevante fortgeschrittene Stadium erfährt, können Daten herangezogen werden, die Rezidive nach operativer Therapie beschreiben. Die ältere Literatur erwähnt hierfür eine Größenordnung von 20 bis 40 % (23), während aktuellere, breit abgestützte Daten eine etwas geringere Progressionsrate nennen: Eine Auswertung von 8.873 Patienten der internationalen CORONA-Datenbank (Collaborative Research on Renal Neoplasms Association) ergab, dass bei 15,2 % der Patienten ein Rezidiv auftrat (24). Dabei handelte es sich um Patienten mit nicht-metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Operation, die innerhalb des medianen Nachbeobachtungszeitraums von 53 Monaten keine adjuvante Therapie erhielten. Systemisches oder lokales Fortschreiten der Erkrankung wurde dabei als Rezidiv gewertet, nicht aber das isolierte lokale Wiederauftreten der Tumorerkrankung, das als „Versagen der operativen Therapie“ eingestuft wurde. Somit umfasst der Anteil von 15,2 % in guter Näherung die Patienten, die im Verlauf der Erkrankung durch Progression ein fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom mit Bedarf für eine systemische Therapie entwickeln. Um die Anzahl dieser Patienten zu ermitteln, wird die Zahl der Patienten mit nicht-fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (= die Patienten, deren Erkrankung nicht ins UICC-Stadium IV eingestuft wird) mit dem Faktor 0,152 (= 15,2 %) multipliziert.

Die Gesamtzahl an Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ergibt sich aus der Summe der Anzahl Patienten mit Stadium IV bei der Erstdiagnose und der Anzahl Patienten mit Progression ins Stadium IV. Die Berechnung ist in Tabelle 3-19 dargestellt und liefert eine Spanne von 3.957 bis 7.176 Patienten (anhand der Unter- und Obergrenzen aus Schritt 1).

Tabelle 3-19: Schritt 2: Ermittlung der Anzahl Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Schritt 2	Unterer Wert	Oberer Wert
Anzahl Nierenzellkarzinom-Patienten (aus Schritt 1)	14.850	26.928
Schritt 2a Patienten mit Erstdiagnose in Stadium IV	13,5 % von 14.850 = 2.005	13,5 % von 26.928 = 3.635
Schritt 2b Patienten mit Progression ins Stadium IV:		
Patienten mit Erstdiagnose nicht in Stadium IV:	86,5 % von 14.850 = 12.845	86,5 % von 26.928 = 23.293
Anteil Progression bei diesen Patienten:	15,2 % von 12.845 = 1.952	15,2 % von 23.293 = 3.541
Anzahl Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (2a + 2b)	2.005 + 1.952 = 3.957	3.635 + 3.541 = 7.176

Schritt 3: Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und gutem/intermediärem bzw. ungünstigem Risikoprofil

Die oben ermittelte Zahl von 3.957 – 7.176 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom stellt die Population der Patienten dar, die grundsätzlich für eine Erstlinientherapie infrage kommen.

Zur Unterscheidung der Populationen A und B ist nun zu berücksichtigen, welcher Anteil der Patienten welches Risikoprofil aufweist. Hierfür liegt eine kürzlich veröffentlichte Publikation vor, in der die demographischen und klinischen Daten von 732 deutschen Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Nierenzellkarzinom ausgewertet wurden (25). Diese Auswertung spiegelt die Bedingungen des klinischen Alltags wider. Bezüglich des Risikoprofils gemäß MSKCC-/Motzer-Kriterien wird berichtet, dass 32,0 % der betrachteten Patienten ein gutes Risikoprofil aufwiesen, 45,1 % ein intermediäres und 8,7 % ein ungünstiges. Für etwa jeden siebten Patienten (14,2 %) liegen die Daten zum Risikoprofil allerdings nicht vor. Es kann nicht vorausgesetzt werden, dass all diese Patienten ein gutes oder intermediäres Risiko hatten; manche oder im Extremfall alle könnten ein ungünstiges Risiko aufgewiesen haben. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass mindestens 77,1 % der Patienten und höchstens 91,3 % der Patienten ein gutes oder intermediäres Risiko zeigten (wenn keiner bzw. jeder der Patienten mit unbestimmtem Risiko zu dieser Gruppe gerechnet wird) und entsprechend 8,7 – 22,9 % der Patienten ein ungünstiges Risikoprofil hatten.

Unter Anwendung dieser Zahlen wird nun ermittelt, wie viele Patienten die Populationen A (gutes/intermediäres Risikoprofil) und B (ungünstiges Risikoprofil) umfassen. Dabei werden die Unter- und Obergrenzen für die Zahl der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (Schritt 2) zugrunde gelegt. Die Berechnung ist in Tabelle 3-20 dargestellt und ergibt eine Patientenzahl für Population A zwischen 3.051 und 6.552, für Population B zwischen 344 und 1.643.

Tabelle 3-20: Schritt 3: Ermittlung der Anzahl Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom bei gutem/intermediären bzw. ungünstigem Risikoprofil

Schritt 3	Unterer Wert		Oberer Wert	
Anzahl Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (aus Schritt 2)	3.957		7.176	
gutes/intermediäres Risikoprofil	mind. 77,1 % von 3.957 = 3.051	max. 91,3 % von 3.957 = 3.613	mind. 77,1 % von 7.176 = 5.533	max. 91,3 % von 7.176 = 6.552
Population A	3.051 – 6.552			
ungünstiges Risikoprofil	mind. 8,7 % von 3.957 = 344	max. 22,9 % von 3.957 = 906	mind. 8,7 % von 7.176 = 624	max. 22,9 % von 7.176 = 1.643
Population B	344 – 1.643			

Bestimmung der Patientenzahl für Population C (Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Zytokin-Vorbehandlung)

Eine Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit Zytokinen kommt in der heutigen Behandlungspraxis kaum bis gar nicht mehr vor (5, 14). Entsprechend liegen keine verlässlichen Zahlen dafür vor, wie viele Patienten derzeit eine solche Vorbehandlung bekommen. Aus diesem Grund wird für die Anzahl der Patienten in Population C der entsprechende Wert aus dem Nutzendossier für Axitinib (2017) übernommen, wo dieselbe Patientenpopulation betrachtet wurde (20). Demnach umfasst Population C **3 bis 7 Patienten**.

Schritt 4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Im Jahr 2016 waren in Deutschland insgesamt 71,405 Millionen Menschen in der GKV versichert (26). Bei einer Bevölkerungszahl in Deutschland von 82,2693 Millionen zum Ende des Jahres 2016 (27) bedeutet dies, dass der Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtpopulation 86,794 % beträgt. Zur Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten in den Zielpopulationen wurden demnach die oben ermittelten Patientenzahlen mit 0,86794 multipliziert (Tabelle 3-21).

Tabelle 3-21: Schritt 4: Ermittlung der Anzahl GKV-Patienten in der Zielpopulation

	Anzahl Patienten insgesamt	Anzahl Patienten in der GKV
Population A: Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom bei gutem/intermediärem Risikoprofil	3.051 – 6.552	2.648 – 5.687
Population B: Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom bei ungünstigem Risikoprofil	344 – 1.643	299 – 1.426
Population C: Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Zytokin-Vorbehandlung	3 – 7	3 – 6

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: 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
Tivozanib	Population A: Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom bei gutem/intermediärem Risikoprofil	Beträchtlich (Anhaltspunkt)	2.648 – 5.687
Tivozanib	Population B: Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom bei ungünstigem Risikoprofil	Kein Zusatznutzen belegt	299 – 1.426
Tivozanib	Population C: Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vorbehandlung mit Zytokinen	Erheblich (Hinweis)	3 – 6

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 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 Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Anzahl Patienten in Populationen A und C gemäß Herleitung in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4. Für Population B ist kein Zusatznutzen belegt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.3 erfolgte im Zeitraum von Juli bis September 2017. Die Quellen sind jeweils als Referenz im Text angegeben; das genaue Datum der Abfrage offizieller Quellen (z. B. des Statistischen Bundesamtes) ist der Referenzliste zu entnehmen (Abschnitt 3.2.7). Es wurde keine systematische bibliographische Literaturrecherche, sondern nur eine einfache Literatursuche durchgeführt.

Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2:

Um Informationen zur Beschreibung der Erkrankung zu beschaffen, wurden internetbasierte Recherchen nach wissenschaftlichen Übersichtsartikeln und relevanten Leitlinien vorgenommen, vornehmlich unter Nutzung der Datenbank „PubMed“ (www.pubmed.com). Die identifizierten Quellen sind jeweils an entsprechender Stelle zitiert.

Zur Beschreibung der aktuellen Behandlungsempfehlungen und des therapeutischen Bedarfs wurden folgende Leitlinien identifiziert und genutzt:

- S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms“ des Leitlinienprogramms Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH)), überarbeitet im April 2017 (5)
- Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) von August 2016 (8)
- Leitlinie der European Association of Urology (EAU), März 2016 (7)
- Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Februar 2013 (4).

Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5:

Zur Beschreibung von Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland wurden insbesondere öffentlich zugängliche Quellen nach geeigneten Daten durchsucht, insbesondere die Internetseiten des Zentrums für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut (http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) (www.gekid.de). Hauptsächlich wurde die von RKI und GEKID herausgegebene Publikation „Krebs in Deutschland“ genutzt (1). Für Daten zur Bevölkerungsentwicklung wurden Angaben des Statistischen Bundesamtes herangezogen (www.destatis.de). Weitere Werte wurden durch internetbasierte Recherchen ermittelt; die jeweils identifizierten Quellen sind an der entsprechenden Stelle zitiert.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2011/2012, 10. Ausgabe. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?blob=publicationFile [Zugriffsdatum: 4. August 2017].
2. Cairns P. Renal cell carcinoma. Cancer biomarkers : section A of Disease markers. 2011;9(1-6):461–73.
3. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. Nature Reviews Disease Primers. 2017;3:17009.

4. Kirchner HH, Casper J, Gailer T, Overkamp F, Schmidinger M, Staehler M, et al. Leitlinie Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) der DGHO. Verfügbar unter <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@view/html/index.html> [Zugriffsdatum: 10. August 2017].
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/LL_Nierenzell_Langversion_1.2.pdf [Zugriffsdatum 1. August 2017].
6. Bhargava P, Robinson MO. Development of second-generation VEGFR tyrosine kinase inhibitors: current status. Current oncology reports. 2011;13(2):103–11.
7. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S, Giles RH, Hora M, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Renal-Cell-Carcinoma-2016.pdf> [Zugriffsdatum 1. August 2017]. 2016.
8. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2016;27(suppl 5):v58-v68.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom). https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1678/2016-09-29_Modul%201_Lenvatinib.pdf [Zugriffsdatum: 9. August 2017].
10. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1999;17(8):2530–40.
11. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2002;20(1):289–96.
12. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(34):5794–9.
13. EUSA Pharma (UK) Limited. Fachinformation Fotivda®. Stand September 2017.
14. Busch J, Erber B, Magheli A, Miller K. Metastasiertes Nierenzellkarzinom: Status der Therapie 2015. Dtsch Arztebl. 2015;112(37):Supplement "Perspektiven der Urologie", 3–10.
15. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Bhayani S, Bro WP, Chang SS, et al. Kidney Cancer, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2017;15(6):804–34.
16. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile [Zugriffsdatum: 4. August 2017] 2016.
17. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage: C64, 1- und 5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen, für die Jahre 2009 bis 2013. Verfügbar unter: <http://www.krebsdaten.de/abfrage>. [Zugriffsdatum: 4. August 2017]. 2017.

18. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2013). Variante 2 Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung. Nach Geschlecht, Insgesamt. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Bevoelkerungsvorausberechnung.html> [Zugriffsdatum: 7. August 2017]. 2016.
19. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand zum 31.12.2013. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html [Zugriffsdatum: 8. August 2017].
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axitinib (Neubewertung nach Fristablauf). Verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1831/2017-03-17_Modul3A_Axitinib.pdf [Zugriffsdatum 10. August 2017].
21. Günther B, Wegener G. Versorgungssituation beim Nierenzellkarzinom in Deutschland. Verfügbar unter http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/DKK-Wegener-GuentherADT-Niere-2014.pdf [Zugriffsdatum 10. August 2017]. 2014.
22. Hoschke B, Wegener G. Versorgungssituation beim Nierenzellkarzinom in Deutschland. Verfügbar unter http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/6.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz/6.OOK_DKK2016_gesamt.pdf [Zugriffsdatum 10. August 2017]. 2016.
23. Chin AI, Lam JS, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance strategies for renal cell carcinoma patients following nephrectomy. Reviews in urology. 2006;8(1):1–7.
24. Wolff I, May M, Hoschke B, Zigeuner R, Cindolo L, Hutterer G, et al. Do we need new high-risk criteria for surgically treated renal cancer patients to improve the outcome of future clinical trials in the adjuvant setting? Results of a comprehensive analysis based on the multicenter CORONA database. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2016;42(5):744–50.
25. Marschner N, Staehler M, Muller L, Nusch A, Harde J, Koska M, et al. Survival of Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma in Routine Practice Differs From That in Clinical Trials – Analyses From the German Clinical RCC Registry. Clinical genitourinary cancer. 2017;15(2):e209–e15.
26. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln. Verfügbar unter https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juli_2017.pdf [Zugriffsdatum 10. August 2017].
27. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand zum 31.12.2016. Verfügbar unter https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html [Zugriffsdatum: 15. September 2017].

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-23: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie), Regelfall gemäß Fachinformation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tivozanib	Population A: Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, Erstlinie bei gutem/intermediärem Risikoprofil	Zyklisch Einmal täglich 1.340 µg oral über 21 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Pause (= Behandlungszyklus von 4 Wochen) <i>Es besteht zwischen den Patientengruppen kein Unterschied im Behandlungsmodus.</i>	273 (21 Gaben pro Zyklus, 13 Zyklen à 4 Wochen in 52 Wochen = 1 Jahr)	365
	Population B: Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, Erstlinie bei ungünstigem Risikoprofil			
	Population C: Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom nach Vorbehandlung mit Zytokinen			
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Pazopanib	Population A	Kontinuierlich 1× täglich 800 mg oral	365	365
Bevacizumab + Interferon-alfa 2a	Population A	Bevacizumab: Kontinuierlich 1× 10 mg/kg Körpergewicht parenteral alle zwei Wochen	26 (52 Wochen/2)	365
		Interferon-alfa 2a: Kontinuierlich 3× wöchentlich subkutan 9 Millionen I.E.	156 (52 Wochen × 3)	365
Sunitinib	Population A	Zyklisch Einmal täglich 50 mg oral über 4 Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause (= Behandlungszyklus von 6 Wochen).	252 (8 komplette Zyklen à 6 Wochen mit je 28 Sunitinib-Gaben plus die ersten 4 Wochen von Zyklus 9 mit 28 Sunitinib-	365

			Gaben)	
Temsirolimus	Population B	Kontinuierlich 25 mg einmal wöchentlich	52 (52 Wochen)	365
		Gemäß Fachinformation als Vormedikation: Diphenhydramin (oder ein anderes Antihistaminikum), 25 – 50 mg	52 (52 Wochen)	365
Sorafenib	Population C	Kontinuierlich 2× täglich 2 Filmdoubletten à 200 mg oral (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 800 mg)	730 Gaben (2× täglich an 365 Tagen)	365
Axitinib	Population C	Kontinuierlich 2× täglich je 1 Filmdoublette à 5 mg	730 Gaben (2× täglich an 365 Tagen)	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i> Es sind alle zVT-Optionen gemäß Festlegung durch den G-BA (siehe Abschnitt 3.1) aufgeführt.				

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

Die Angaben stützen sich auf die Dosierungsempfehlungen gemäß jeweiliger Fachinformation. Möglicherweise notwendige Dosisreduktionen werden nicht berücksichtigt. Für alle hier aufgeführten Arzneimittel gilt, dass die theoretische Maximaldauer für die Behandlung innerhalb eines Jahres 365 Tage beträgt. Es besteht patientenindividuell die Möglichkeit, dass die Behandlung nach weniger als 365 Tagen beendet wird, zum Beispiel aufgrund von Toxizität, Krankheitsprogression oder Tod.

Die Behandlung mit Tivozanib soll laut Fachinformation bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden (1). Entsprechende, im Wesentlichen sinngleiche Angaben finden sich auch in den Fachinformationen für Bevacizumab, Interferon alfa-2a, Sorafenib, Temsirolimus und Axitinib (2-6). Für Interferon alfa-2a gilt zudem, dass die Behandlung nicht länger als ein Jahr dauern soll (4). Die Fachinformationen für Pazopanib und Sunitinib machen zur Maximaldauer der Behandlung keine dezidierten Angaben (7, 8). Es wird im Folgenden für alle Wirkstoffe jeweils eine Behandlung über ein ganzes Jahr hinweg zugrunde gelegt.

Für die Gabe von Temsirolimus gilt gemäß Fachinformation (3), dass die Patienten etwa 30 Minuten vor Beginn der Behandlung intravenös 25 mg bis 50 mg Diphenhydramin (oder

ein ähnliches Antihistaminikum) erhalten sollen. Dies wird daher für die Kostenabschätzung der zVT Temsirolimus miteinbezogen. Für die anderen Therapeutika fordern die jeweiligen Fachinformationen keine spezifischen Vor- oder Begleitmedikationen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 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 3-23). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Tivozanib	Population A* (Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, Erstlinie bei gutem/intermediärem Risikoprofil)	Zyklisch	273
Tivozanib	Population B** (Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, Erstlinie bei gutem/intermediärem Risikoprofil)	Zyklisch	273
Tivozanib	Population C* (Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, nach Zyklokin- Vorbehandlung)	Zyklisch	273
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Pazopanib	Population A*	Kontinuierlich	365
Bevacizumab + Interferon alfa-2a	Population A*	Kontinuierlich	365
Sunitinib	Population A*	Zyklisch	252
Temsirolimus (+ Vormedikation Diphenhydramin)	Population B**	Kontinuierlich	52
Sorafenib	Population C*	Kontinuierlich	365
Axitinib	Population C*	Kontinuierlich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i> * Population mit medizinisch bedeutsamem Zusatznutzen; ** kein Zusatznutzen belegt			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. 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 3-25: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tivozanib	Population A (Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, Erstlinie bei gutem/intermediärem Risikoprofil)	273	1.340 µg	365,82 mg [273 × 1,34 mg] (DDD: 1 mg oral)
Tivozanib	Population B (Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, Erstlinie bei gutem/intermediärem Risikoprofil)	273	1.340 µg	365,82 mg [273 × 1,34 mg] (DDD: 1 mg oral)
Tivozanib	Population C (Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, nach Zykokin-Vorbehandlung)	273	1.340 µg	365,82 mg [273 × 1,34 mg] (DDD: 1 mg oral)
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
zVT Pazopanib	Population A	365	800 mg	292 g [365 × 0,8 g] (DDD: 0,8 g)
zVT Bevacizumab + Interferon alfa-2a	Population A	Bevacizumab: 26	10 mg/kg Körpergewicht	19,84 g [26 × 10 mg/kg Körpergewicht × 76,3 kg] (DDD: 45 mg)
		Interferon alfa-2a: 156	9 Millionen I.E.	1.404 Millionen I.E. [156 × 9 Millionen I.E.] (DDD: 2 Millionen I.E.)
zVT Sunitinib	Population A	252	50 mg (max. 75 mg)	12,6 g (max. 18,9 g) [252 × 0,05 g, bzw. für Maximalwert: 252 × 0,075 g] (DDD: 35 mg)
zVT Temsirolimus	Population B	52	25 mg	1,3 g [52 × 0,025 g] (DDD: 7,1 mg)

zVT Temsirolimus: Vormedikation Diphenhydramin	Population B	52	25 – 50 mg	1,3 – 2,6 g [52 × 0,025 g bis 52 × 0,05 g] (DDD: 0,2 g)
zVT Sorafenib	Population C	365	400 mg, zweimal täglich	292 g [365 × 2 × 0,4 g] (DDD: 0,8 g)
zVT Axitinib	Population C	365	5 mg zweimal täglich (max. 10 mg zweimal täglich)	3,65 g (max. 7,3 g) [365 × 2 × 0,005 g bzw. für Maximalwert: 365 × 2 × 0,01 g] (DDD: 10 mg)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 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).

Die definierte Tagesdosis (DDD, defined daily dose) wurde entnommen aus der amtlichen Fassung des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Index (ATC-Index) mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017 (9). Für Tivozanib liegt noch kein Eintrag in dieser Liste vor, sodass hier die DDD berechnet wurde als durchschnittlicher Tagesverbrauch in einem regulären Behandlungszyklus gemäß Fachinformation (1): Einmal täglich 1.340 µg an 21 Tagen, gefolgt von einer 7-tägigen Behandlungspause bedeutet eine Gesamtdosis von (21 × 1.340 µg) verteilt auf 28 Tage = 1.005 µg/Tag, was in sehr guter Näherung 1 mg entspricht.

Der Jahresverbrauch eines über ein Jahr hinweg verabreichten Arzneimittels entspricht grundsätzlich dem 365-Fachen der DDD. Besonders für Bevacizumab, Interferon alfa-2a und Temsirolimus ergeben sich für hier aber Diskrepanzen, weil diese Wirkstoffe jeweils auch für andere Indikationen zugelassen sind, mit zum Teil abweichenden Dosierungen. Dies ist im angegebenen Wert für die DDD gemäß ATC-Index (9) berücksichtigt, verzerrt aber die Abschätzung des Jahresverbrauchs bezogen auf die hier relevante Patientenpopulation. Um eine genauere Bestimmung speziell für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom zu erhalten, wird daher als Jahresverbrauch in Tabelle 3-25 nicht das 365-Fache der DDD angegeben, sondern wie folgt berechnet (Tabelle 3-25, letzte Spalte, in eckigen Klammern): Der Wirkstoffverbrauch pro Gabe wird multipliziert mit der Anzahl Gaben pro Jahr zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms gemäß der jeweiligen Fachinformation.

Bevacizumab soll in einer Dosierung von 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht werden (5). Als durchschnittliches Körpergewicht wird hierbei ein Wert von 76,3 kg zugrunde gelegt, entnommen aus der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2013“ (10). Damit gilt, dass pro Behandlung im Durchschnitt 763 mg Bevacizumab zu verabreichen sind.

Die empfohlene Dosis von Sunitinib beträgt 50 mg pro Gabe. Laut Fachinformation ist allerdings gegebenenfalls eine Dosiserhöhung auf bis zu 75 mg möglich (6). Dies ist als

möglicher Maximalwert in Tabelle 3-25 mit angegeben. Für Axitinib (empfohlene Dosis: 2× 5 mg pro Tag) ist laut Fachinformation (6) eine Dosiserhöhung auf bis zu 2× 10 mg pro Tag möglich, was ebenfalls in Tabelle 3-25 als Maximalwert berücksichtigt ist.

Für alle Therapien gilt, dass möglicherweise notwendige Dosisreduktionen nicht berücksichtigt werden.

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

Geben Sie in Tabelle 3-26 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Preis- und Produktstand Lauer-Taxe: 15. August 2017.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Tivozanib	4.537,86 € (FOTIVDA®, 1.340 µg, Filmtabletten, 21 Stück)	4.280,21 € <i>Pflichttrabatt Apotheke 1,77 €;</i> <i>Pflichttrabatt pU 255,89 €</i> Preis pro Tablette: 203,82 €
zVT Pazopanib	4.589,88 € (VOTRIENT®, 400 mg, Filmtabletten, 60 Stück)	4.329,25 € <i>Pflichttrabatt Apotheke 1,77 €;</i> <i>Pflichttrabatt pU 258,86 €</i> Preis pro Tablette: 72,15 €
zVT Bevacizumab + Interferon alfa-2a	Bevacizumab: 1.683,06 € (AVASTIN®, 25 mg/mL, 400 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflasche, 1 Stück)	1.553,68 € <i>Pflichttrabatt Apotheke 1,77 €;</i> <i>Pflichttrabatt pU 127,61 €</i> Preis pro Stück: 1.553,68 €
	Interferon alfa-2a: 3.053,65 € (ROFERON® A, 9 Millionen I.E./0,5 mL Fertigspritzen mit Injektionslösung, 30 Stück)	2.880,76 € <i>Pflichttrabatt Apotheke 1,77 €;</i> <i>Pflichttrabatt pU 171,12 €</i> Preis pro Fertigspritze: 96,03 €
zVT Sunitinib	7.214,01 € (SUTENT®, 50 mg, Hartkapseln, 30 Stück)	6.645,36 € <i>Pflichttrabatt Apotheke 1,77 €;</i> <i>Pflichttrabatt pU 566,88 €</i> Preis pro Tablette: 221,51 €
	3.681,11 € (SUTENT®, 25 mg, Hartkapseln, 30 Stück)	3.392,30 € <i>Pflichttrabatt Apotheke 1,77 €;</i> <i>Pflichttrabatt pU 287,04 €</i> Preis pro Tablette: 113,08 €
zVT Temsirolimus	1.145,08 € (TORISEL®, 30 mg/1,2 mL Infusionslösungskonzentrat, 1 Stück)	1.080,52 € <i>Pflichttrabatt Apotheke 1,77 €;</i> <i>Pflichttrabatt pU 62,79 €</i> Preis pro Stück: 1.080,52 €
zVT Temsirolimus: Vormedikation Diphenhydramin	46,89 € (DIPHENHYDRAMIN-Hevert®, Injektionslösung in Ampullen, 20 mg Diphenhydramin-Hydrochlorid = 17,5 mg Diphenhydramin/Ampulle, 50 Stück)	43,13 € <i>Pflichttrabatt Apotheke 1,77 €;</i> <i>Pflichttrabatt pU 1,99 €</i>

		Preis pro Ampulle: 0,86 €
zVT Sorafenib	4.874,32 € (NEXAVAR®, 200 mg, Filmtabletten, 112 Stück)	4.597,45 € <i>Pflichterabatt Apotheke 1,77 €;</i> <i>Pflichterabatt pU 275,10 €</i> Preis pro Tablette: 41,05 €
zVT Axitinib	741,23 € (INLYTA®, 1 mg, Filmtabletten, 56 Stück)	739,46 € <i>Pflichterabatt Apotheke 1,77 €;</i> <i>Pflichterabatt pU 0,00 €</i> Preis pro Tablette: 13,20 €
	3.597,08 € (INLYTA®, 5 mg, Filmtabletten, 56 Stück)	3.595,31 € <i>Pflichterabatt Apotheke 1,77 €;</i> <i>Pflichterabatt pU 0,00 €</i> Preis pro Tablette: 64,20 €
	3.597,08 € (INLYTA®, 7 mg, Filmtabletten, 56 Stück)	3.595,31 € <i>Pflichterabatt Apotheke 1,77 €;</i> <i>Pflichterabatt pU 0,00 €</i> Preis pro Tablette: 64,20 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Preise für die genannten zVT-Arzneimittel bilden den Stand der Lauer-Taxe vom 15. August 2017 ab; die Daten wurden am 28. August 2017 abgerufen (11). Es werden jeweils die Preise für die wirtschaftlichste therapiegerechte Packungsgröße aufgeführt, wobei Importarzneimittel gemäß den Vorgaben des G-BA nicht berücksichtigt werden. Für Sunitinib und Axitinib sind die Preise für zwei bzw. drei Wirkstärken angegeben, da gemäß Fachinformation eine Dosiserhöhung möglich ist (6, 8). Diese wird in der Kalkulation der Jahrestherapiekosten als Maximalwert einbezogen (Tabelle 3-30).

Die Kosten der Packung (Apothekenabgabepreis, mittlere Spalte) sowie die Höhe der gesetzlichen Krankenkassenrabatte wurden dem jeweiligen Eintrag in der Lauer-Taxe entnommen (Apothekenabgabepreis = „Taxe-VK“; Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V = „Pflichterabatt der Apotheke“ = 1,77 €; Herstellerrabatte nach § 130a SGB V = „Pflichterabatt des pharmazeutischen Unternehmers“). Die Pflichterabatte wurden vom Apothekenabgabepreis subtrahiert, um den in der rechten Spalte genannten Preis zu ermitteln. Zuzahlungen des Patienten wurden dabei nicht in die Berechnung einbezogen.

Der Preis von Tivozanib (FOTIVDA®) ergibt sich aus dem von EUSA Pharma bei der Markteinführung festgesetzten Preis wie folgt:

Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (APU) FOTIVDA®, 1.340 µg, Filmtabletten, 21 Stück			3.655,50 €
Großhandelszuschläge für Fertigarzneimittel	AMPreisV § 2(1)	3,15 %, höchstens 37,80 €	37,80 €
		Festzuschlag: 0,70 €	0,70 €
Apothekeneinkaufspreis			3.694,00 €
Apothekenzuschlag für Fertigarzneimittel	AMPreisV § 3(1)	3 % des Apothekeneinkaufspreises	110,82 €
		zzgl. 8,35 €	8,35 €
		zzgl. 0,16 € zur Sicherung des Notdienstes	0,16 €
Apothekenabgabepreis (AAP) ohne Umsatzsteuer			3.813,33 €
Umsatzsteuer		19 % des AAP	724,53 €
Apothekenabgabepreis (entspricht Eintrag „Taxe-VK“ in der Lauer-Taxe) = Kosten pro Packung			4.537,86 €
Gesetzlich vorgeschriebener Rabatt: Apothekenabschlag	§ 130 SGB V	1,77 €	1,77 €
Gesetzlich vorgeschriebener Rabatt: Herstellerrabatt	§ 130a SGB V	7 % des APU	255,89 €
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte			4.280,21 €

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 3-27 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder

Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-27: 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
Zu bewertendes Arzneimittel: Tivozanib	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, Erstlinie oder nach Zytokin-Vorbehandlung	Keine	Keine	Keine
zVT Pazopanib	Population A* (Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, Erstlinie bei gutem/intermediärem Risikoprofil)	Keine	Keine	Keine
zVT Bevacizumab + Interferon alfa-2a	Population A*	Bevacizumab: Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	26
		Bevacizumab: Kosten für Infusionstherapie gemäß EBM	1	26
zVT Sunitinib	Population A*	Keine	Keine	Keine
zVT Temsirolimus (+ Vormedikation Diphenhydramin)	Population B** (Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, Erstlinie bei ungünstigem Risikoprofil)	Temsirolimus: Zuschlag für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	1	52
		Kosten für Infusionstherapie (EBM)	1	52
zVT Sorafenib	Population C* (Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, nach Zytokin-Vorbehandlung)	Keine	Keine	Keine
zVT Axitinib	Population C*	Keine	Keine	Keine
* Population mit medizinisch bedeutsamem Zusatznutzen; ** kein Zusatznutzen belegt				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Es werden nur unmittelbar mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehende Kosten miteinbezogen.

Tivozanib wird als Hartkapsel oral eingenommen, wofür keine zusätzlichen Leistungen der GKV nötig sind. Dies gilt analog für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Pazopanib, Sunitinib, Sorafenib und Axitinib.

Zum Einsatz von Bevacizumab sowie Temsirolimus muss eine Infusionslösung zur intravenösen Anwendung hergestellt sowie eine intravenöse Infusion vorgenommen werden. In diesem Zusammenhang sind jeweils die Zusatzkosten für die Herstellung der entsprechenden parenteralen Lösungen sowie die Kosten für Infusionstherapie abrechnungsfähig. Im Fall von Temsirolimus beinhalten die Kosten für Infusionstherapie auch die Verabreichung der Vormedikation Diphenhydramin.

Es fallen ansonsten für keines der Arzneimittel zusätzliche Kosten an, die über die üblichen Aufwendungen im Zusammenhang mit einer onkologischen Behandlung hinausgehen. Insbesondere bestehen diesbezüglich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Therapien. Daher werden solche Aufwendungen (zum Beispiel Labor, Routinekontrollen etc.) hier nicht berücksichtigt. Versicherten-, Grund- und Konsiliarpauschalen und die darin enthaltenen Leistungen (beispielsweise subkutane Infusion, für Interferon alfa-2a) sind ebenfalls nicht berücksichtigt.

Dieses Vorgehen entspricht der Beschlusspraxis des G-BA, zum Beispiel bei der Nutzenbewertung von Nivolumab (12).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-27 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe, Anlage 3, Teil 2	71,00 €
Kosten für Infusionstherapie, mind. 10 min (EBM 02100)	6,00 €
Zuschlag für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe, Anlage 3, Teil 2	81,00 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-28 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Werte wurden folgenden Nachschlagewerken in der jeweils aktuellen Fassung entnommen:

- Hilfstaxe, Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen, Teil 2: Preisbildung für zytostatikahaltige parenterale Lösungen sowie parenterale Lösungen mit monoklonalen Antikörpern, Stand: 1. Oktober 2015 (13)
- Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV), Stand 3. Quartal 2017 (14): Kosten für die Infusionstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-29 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 3-27 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-28 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-16 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-22 (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 3-29: 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
Zu bewertendes Arzneimittel: Tivozanib	Population A* (Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, Erstlinie bei gutem/intermediärem Risikoprofil)	Keine	Keine	Keine
	Population B** (Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, Erstlinie bei ungünstigem Risikoprofil)	Keine	Keine	Keine
	Population C* (Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, nach Zytokin-Vorbehandlung)	Keine	Keine	Keine
zVT Pazopanib	Population A*	Keine	Keine	Keine
zVT Bevacizumab + Interferon alfa-2a	Population A*	Bevacizumab: Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.846,00 € (26 × 71,00 €)	
		Bevacizumab: Kosten für Infusionstherapie (EBM)	156,00 € (26 × 6,00 €)	
zVT Sunitinib	Population A*	Keine	Keine	Keine
zVT Temsirolimus (+ Vormedikation Diphenhydramin)	Population B**	Temsirolimus: Zuschlag für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe) und	4.212 € (52 × 81,00 €)	
		Kosten für Infusionstherapie (EBM)	312,00 € (52 × 6,00 €)	
zVT Sorafenib	Population C*	Keine	Keine	Keine
zVT Axitinib	Population C*	Keine	Keine	Keine
* Population mit medizinisch bedeutsamem Zusatznutzen; ** kein Zusatznutzen belegt				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-30 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 3-16, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-22) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-30: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Tivozanib	Population A* (Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, Erstlinie bei gutem/intermediärem Risikoprofil)	55.642,73 €	147.341.949,04 – 316.440.205,51 €
	Population B** (Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, Erstlinie bei ungünstigem Risikoprofil)	55.642,73 €	16.637.176,27 – 79.346.532,98 €
	Population C* (Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, nach Zytokin-Vorbehandlung)	55.642,73 €	166.928,19 – 333.856,38 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
zVT Pazopanib	Population A*	52.672,54 €	139.476.885,92 – 299.548.734,98 €
zVT Bevacizumab + Interferon alfa-2a	Population A*	97.773,31 €	258.903.724,88 – 556.036.813,97 €
zVT Sunitinib	Population A*	55.821,02 € [max. 84.316,34 €]	147.814.060,96 – 317.454.140,74 € [max. 223.269.668,32 – 479.507.025,58 €]
zVT Temsirolimus	Population B**	60.845,61 €	18.192.837,39 – 86.765.839,86 €
zVT Sorafenib	Population C*	59.931,04 €	179.793,12 – 359.586,24 €
zVT Axitinib	Population C*	46.867,43 € [max. 75.785,60 €]	140.602,29 – 281.204,58 € [max. 227.356,80 – 454.713,60 €]
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-16, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-22 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. * Population mit medizinisch bedeutsamem Zusatznutzen; ** kein Zusatznutzen belegt Die Jahrestherapiekosten pro Patient wurden wie unten dargelegt berechnet und kaufmännisch gerundet. Auf Basis dieses Ergebnisses wurden die Gesamt-Jahrestherapiekosten für die GKV ermittelt durch Multiplikation mit der Unter- und der Obergrenze der jeweiligen Zielpopulation gemäß Tabelle 3-22 und als Spanne angegeben. Population A umfasst 2.648 – 5.687 Patienten, Population B 299 – 1.426 Patienten und Population C 3 – 6 Patienten in der GKV (Tabelle 3-22).			

Für die oral eingenommenen Therapeutika (Tivozanib sowie Pazopanib, Sunitinib, Sorafenib und Axitinib) erfolgt die Berechnung der Jahrestherapiekosten tablettengenau auf Basis des (rabattierten) Packungspreises (Tabelle 3-26). Bei Infusionslösungen werden jeweils ganze Verpackungseinheiten zugrunde gelegt; ein ggf. anfallender Verwurf ist somit einkalkuliert.

Im Einzelnen werden die Jahrestherapiekosten pro Patient wie folgt hergeleitet:

Tivozanib:

Die Therapie mit Tivozanib im Verlauf eines Jahres erfolgt durch Gabe von insgesamt 273 Tabletten à 1.340 µg. Eine Packung FOTIVDA® zum Preis von 4.280,21 € (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) enthält 21 Filmdtabletten in dieser Wirkstärke. Für die Jahrestherapiekosten gilt demnach $273/21 \times 4.280,21 = 55.642,73 \text{ €}$.

zVT Pazopanib

Pazopanib soll täglich in einer Dosis von 800 mg verabreicht werden. Es sind Tabletten (VOTRIENT®) mit einer Wirkstärke von 400 mg verfügbar, die Tagesdosis wird demnach durch Einnahme von 2 Tabletten erreicht, die Jahresdosis entsprechend durch Einnahme von total 730 Tabletten. Es ist eine Packung mit 60 Tabletten VOTRIENT® zum rabattierten Preis von 4.329,25 € verfügbar. Damit gilt für die Jahrestherapiekosten: $730/60 \times 4.329,25 \text{ €} = 52.672,54 \text{ €}$

zVT Bevacizumab + Interferon alfa-2a:

Bevacizumab soll in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht verabreicht werden. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 73,6 kg (10) entspricht das einer Dosis von 736 mg. Dies lässt sich am wirtschaftlichsten dadurch erreichen, dass zwei Durchstechflaschen AVASTIN® zu je 400 mg eingesetzt werden (Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung). Der Rest wird als Verwurf gewertet.

Für die Kosten einer Behandlung gilt damit: $2 \times 1.553,68 \text{ €} = 3.107,36 \text{ €}$, für 26 Behandlungen im Verlauf eines Jahres entsprechend 80.791,36 €. Hinzu kommen Zusatzkosten von 77,00 € pro Behandlung = 2.002,00 € (für die Herstellung einer parenteralen Lösung und die Infusionstherapie). Insgesamt betragen die Jahreskosten für Bevacizumab somit 82.793,36 €.

Interferon alfa-2a soll in einer Dosierung von 9 Millionen I.E. verabreicht werden. Dies wird am wirtschaftlichsten unter Verwendung einer Fertigspritze ROFERON® A mit 9 Millionen

I.E. erreicht. Es ist eine Packungsgröße mit 30 Fertigspritzen mit dieser Wirkstoffmenge zum rabattierten Preis von 2.880,76 € verfügbar. Für 156 Behandlungen im Verlauf eines Jahres ergeben sich damit Kosten von $156/30 \times 2.880,76 \text{ €} = 14.979,95 \text{ €}$.

Für die komplette zVT Bevacizumab + Interferon alfa-2a ergeben sich damit pro Patient Jahrestherapiekosten von $82.793,36 + 14.979,95 = 97.773,31 \text{ €}$.

zVT Sunitinib:

Bei Anwendung von Sunitinib gemäß Fachinformation werden im Verlauf eines Jahres 252-mal jeweils 50 mg Sunitinib eingenommen. Es ist eine Packung mit 30 Hartkapseln SUTENT® mit 50 mg Wirkstoff pro Kapsel verfügbar, zum rabattierten Preis von 6.645,36 €. Damit betragen die Jahrestherapiekosten $252/30 \times 6.645,36 = 55.821,02 \text{ €}$. Dieser Wert entspricht den Jahrestherapiekosten für den mit der Fachinformation konformen Regelfall.

Gemäß Fachinformation ist eine Dosiserhöhung auf max. 75 mg pro Anwendung möglich (6). Diese Dosis lässt sich am wirtschaftlichsten durch Einnahme einer 50-mg-Hartkapsel und einer 25-mg-Hartkapsel erzielen. Eine Packung mit 30 Hartkapseln SUTENT® in der Wirkstärke 50 mg kostet 6.645,36 €, eine Packung mit 30 Hartkapseln in der Wirkstärke 25 mg 3.392,30 €. Somit betragen die Jahrestherapiekosten bei einer Dosis von durchgängig 75 mg $252/30 \times 6.645,36 + 252/30 \times 3.392,30 = 84.316,34 \text{ €}$. Dies stellt den Maximalwert für die Jahrestherapiekosten pro Patient dar.

zVT Temsirolimus:

Temsirolimus soll in einer Dosierung von 25 mg verabreicht werden. Es ist ein Infusionslösungskonzentrat mit 30 mg TORISEL® verfügbar, zum rabattierten Preis von 1.080,52 €. Pro Behandlung muss eine solche Packung verwendet werden; der Rest wird als Verwurf gewertet. Entsprechend sind für 52 Behandlungen im Verlauf eines Jahres 52 Verpackungseinheiten des Arzneimittels einzusetzen ($52 \times 1.080,52 = 56.187,04 \text{ €}$).

Hinzu kommen Zusatzkosten von 87,00 € pro Behandlung (für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe plus Kosten für Infusionstherapie gemäß EBM) = 4.524,00 € für 52 Behandlungen im Verlauf eines Jahres.

Außerdem sind die Kosten für die Vormedikation (Diphenhydramin) zu berücksichtigen. Es sollen pro Behandlung 25 – 50 mg Diphenhydramin verabreicht werden, was durch Verwendung von max. 3 Ampullen DIPHENHYDRAMIN-Hevert® (mit 17,5 mg Wirkstoff pro Ampulle) erreicht wird. Somit wird für die Bestimmung der Jahrestherapiekosten der zVT Temsirolimus eine Maximalmenge von 156 Ampullen Diphenhydramin zugrunde gelegt (= 134,57 €, bei einem rabattierten Preis von 43,13 € für 50 Ampullen).

Somit betragen die Jahrestherapiekosten für die zVT Temsirolimus $56.187,04 + 4.524,00 + 134,57 = 60.845,61$ €.

zVT Sorafenib:

Es sollen pro Tag 800 mg Sorafenib eingenommen werden (2× täglich je 2 Tabletten à 200 mg = 1.460 Tabletten im Verlauf eines Jahres). Sorafenib ist in nur einer Wirkstärke (200 mg) und nur einer Packungsgröße (112 Filtabletten NEXAVAR®) verfügbar, zum rabattierten Preis von 4.597,45 €. Für die Jahrestherapiekosten ergibt sich somit ein Betrag von $1.460/112 \times 4.597,45 = 59.931,04$ €.

zVT Axitinib:

Es sollen pro Tag zweimal 5 mg Axitinib eingenommen werden, entsprechend im Verlauf eines Jahres 730 Tabletten à 5 mg. Axitinib ist in dieser Wirkstärke in einer Packung mit 56 Tabletten verfügbar (INLYTA®, zum Preis von 3.595,31 €). Demnach ergibt sich für die Jahrestherapiekosten ein Wert von $730/56 \times 3.595,31 = 46.867,43$ €.

Gemäß Fachinformation (6) ist eine Erhöhung der Dosis auf ein Maximum von zweimal täglich 10 mg möglich. Diese Dosis wird am wirtschaftlichsten durch Gabe von 1 Tablette à 7 mg plus 3 Tabletten à 1 mg zweimal täglich erreicht. Im Verlauf eines Jahres bedeutet das total 730 Tabletten à 7 mg + 2.190 Tabletten à 1 mg. Beide Wirkstärken sind in Packungen zu je 56 Tabletten INLYTA® verfügbar, zu einem Preis von 3.595,31 € (7 mg) bzw. 739,46 € (1 mg). Für die Jahrestherapiekosten gilt demnach in diesem Maximalfall: $730/56 \times 3.595,31 + 2.190/56 \times 739,46 = 75.785,60$ €. (Dies ist wirtschaftlicher als die Gabe zweier Tabletten à 5 mg zweimal täglich, wofür Kosten $1.460/56 \times 3.595,31 = 93.734,87$ € entstehen würden.)

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Versorgungssituation zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms hat sich in den letzten Jahren in großem Maße verändert. Es stehen inzwischen (inkl. Tivozanib) 11 zielgerichtete Therapieoptionen für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom zur Verfügung (vgl. Modul 2). Allein seit 2015 sind mit Cabozantinib, Lenvatinib und Nivolumab und nun Tivozanib mehrere Wirkstoffe neu für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassen worden. Damit steht nun auch ein immunonkologischer Therapieansatz zur Verfügung (Nivolumab) und erstmals eine Kombinationstherapie mit mehreren zielgerichteten Wirkstoffen (Lenvatinib + Everolimus für die Zweitlinientherapie). Die hohe Dynamik der Versorgungssituation im fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom spiegelt sich nicht zuletzt darin wider, dass die einschlägigen Therapieleitlinien in den letzten Jahren wiederholt überarbeitet worden sind. Die S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms“ von September 2015 beispielsweise lag bereits im Februar 2017 in einer überarbeiteten Fassung vor; die aktuell gültige Fassung ist von April 2017 (15). Die Änderungen in der Leitlinie betreffen jeweils fast ausschließlich die Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms.

Es ist damit zu rechnen, dass in den nächsten Jahren neue Substanzen sowie optimierte Substanzkombinationen und Therapiesequenzen die Versorgungssituation beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom weiter verändern werden (16). Zudem werden die zielgerichteten Therapeutika der ersten Generation in den nächsten Jahren den Patentschutz verlieren.

Aufgrund der Dynamik des Marktes und der Vielfalt an Therapieoptionen ist der künftige Versorgungsanteil von Tivozanib schwer abzuschätzen.

Entwicklung der Patientenpopulationen:

Aus den in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten geht hervor, dass in den nächsten Jahren aufgrund des prognostizierten Bevölkerungswachstums damit zu rechnen ist, dass die Zahl der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom leicht ansteigen wird. Dies wird unter Annahme gleichbleibender Preise entsprechend auch die gesamten Jahrestherapiekosten erhöhen. Die Versorgungsanteile der verschiedenen Therapieoptionen werden aber vom prognostizierten Anstieg der Zielpopulation nicht beeinflusst.

Es steht zu erwarten, dass die ohnehin sehr kleine Population C (Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Zytokin-Vorbehandlung) in Zukunft in der Praxis nicht mehr relevant sein ist. Die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms mit Zytokinen kommt heute höchstens noch für jüngere Patienten in gutem Allgemeinzustand infrage (17) und wird in der deutschen Versorgungspraxis sozusagen gar nicht mehr vorgenommen (15, 18).

Patienten- und Arztpräferenzen:

Da mehrere wirksame Therapieoptionen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms verfügbar sind, können Patienten- und Arzt-Präferenzen die Versorgungsanteile beeinflussen. Hierfür können insbesondere das Nebenwirkungsprofil und die Lebensqualität eine Rolle spielen. Diesbezüglich wurden in der Zulassungsstudie für Tivozanib (19) Vorteile von Tivozanib gegenüber Sorafenib gezeigt, besonders im Hinblick auf das Hand-Fuß-Syndrom von Schweregrad ≥ 3 , eine für die Patienten belastende Nebenwirkung (siehe auch Modul 4). Es ist davon auszugehen, dass das seltenere Auftreten des Hand-Fuß-Syndroms unter Tivozanib entsprechend auch die Folgekosten für das Management und die Behandlung dieser Nebenwirkung reduzieren wird.

Im Hinblick auf Patientenpräferenzen liegen nur für andere Wirkstoffe in der Indikation Daten vor. So gibt es Daten einer randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studie, in der die Wirkstoffe Sunitinib und Pazopanib in der Erstlinien-Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms verglichen wurden, mit Patientenpräferenz als primärem Endpunkt („PISCES“, (20)). Die Patienten erhielten dabei entweder erst Pazopanib und später Sunitinib oder erst Sunitinib und später Pazopanib („Cross-over design“). Dabei bevorzugten 70 % der Patienten Pazopanib, 22 % Sunitinib, 8 % äußerten keine Präferenz. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie das Toxizitätsprofil wurden hierbei als hauptsächliche Einflussfaktoren für die Patientenpräferenz identifiziert. In einer anderen Studie („COMPARZ“) wurde Nicht-Unterlegenheit von Pazopanib gegenüber Sunitinib gezeigt, mit einem Vorteil für Pazopanib bezüglich des Lebensqualitäts- und Sicherheitsprofils (21). Es ist somit auf Basis dieser Daten denkbar, dass Pazopanib auf Kosten von Sunitinib Versorgungsanteile gewinnen könnte. Es ist aber unklar, ob und inwieweit sich diese Studien-Daten auf den Versorgungsalltag übertragen lassen und inwiefern die Eigenschaften der verschiedenen verfügbaren Therapeutika in der Indikation die Patienten- und Arztpräferenz beeinflussen. Ferner ist nicht abzuschätzen, wie sich ggf. eine Patientenpräferenz für Immuntherapie gegenüber einer anti-angiogenetischen Behandlung (zum Beispiel mit einem VEGFR-TKI wie Tivozanib) auf die Versorgungsanteile auswirken wird. Voraussichtlich spielen immunonkologische Wirkstoffe zunehmend auch in der Erstlinientherapie eine Rolle. Im Augenblick ist nur ein solches Arzneimittel für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassen (Nivolumab), weitere könnten aber in Zukunft folgen (beispielsweise Pembrolizumab).

Der Einfluss von Patienten- und Arztpräferenzen wird im Zusammenhang mit den Versorgungsanteilen in der Indikation fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom als bedeutsam, aber nicht verlässlich quantifizierbar eingeschätzt.

Kontraindikationen:

Gemäß der Fachinformation von Tivozanib (1) ist eine Behandlung mit Tivozanib nur dann kontraindiziert, wenn eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der sonstigen Bestandteile der Kapsel (Mannitol und Magnesiumstearat als Kapselinhalt, die Bestandteile der Kapselhülle sowie die Bestandteile der gelben und blauen Drucktinte) besteht.

Im Hinblick auf die gleichzeitige Einnahme weiterer Arzneimittel sind gemäß Fachinformation pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, kontraindiziert. Für genauere Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung wird auf Abschnitt 3.4 verwiesen.

Es ist anzunehmen, dass die Gegenanzeigen die Versorgungsanteile von Tivozanib nicht nennenswert beeinflussen werden. Eine datengestützte Abschätzung hierzu ist aber nicht möglich.

Therapieabbrüche:

In der Zulassungsstudie TIVO-1 wurden unter Tivozanib ähnlich viele Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse verzeichnet wie unter der Vergleichstherapie Sorafenib (für Tivozanib: $38/259 = 14,7\%$, für Sorafenib: $34/257 = 13,2\%$). Therapieabbrüche aus jeglichen Gründen wurden für Tivozanib deutlich seltener verzeichnet als für Sorafenib (Tivozanib: $154/259 = 59,5\%$, Sorafenib: $192/257 = 74,7\%$) ((19), vgl. auch Modul 4). Es lässt sich gegenwärtig nicht zuverlässig beurteilen, inwiefern diese Werte für Tivozanib auf den Versorgungsalltag übertragbar sind und inwieweit sie die Versorgungsanteile beeinflussen werden.

Differenzierung zwischen ambulantem und stationärem Versorgungsbereich:

Es ist zu erwarten, dass die systemische Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit Tivozanib in der Regel im ambulanten Bereich (onkologische, uro-onkologische oder urologische Praxen oder Klinikambulanzen) erfolgen wird, mit oraler Einnahme des Arzneimittels durch den Patienten selbst. Eine Behandlung mit Tivozanib im stationären Versorgungsbereich wird die Ausnahme darstellen und kann vernachlässigt werden.

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.

Die in Tabelle 3-30 dargestellten Jahrestherapiekosten stellen eine Überschätzung der tatsächlichen Kosten dar, weil gemäß der Vorgabe in der Berechnung jeweils ein theoretischer Versorgungsanteil von 100 % zugrunde gelegt wurde. Es stehen aber für alle Patientenpopulationen, die in diesem Nutzendossier relevant sind, mehrere Therapieoptionen zur Verfügung.

Aufgrund der Vielfalt an Therapieoptionen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms und der hohen Veränderungsrate der Versorgungssituation, zum Beispiel aufgrund neu zugelassener Therapeutika, lassen sich die Versorgungsanteile der einzelnen

Arzneimittel und die Veränderungen dieser Versorgungsanteile in der Zukunft nicht zuverlässig abschätzen. Daher können hinsichtlich der Versorgungsanteile Änderungen der Jahrestherapiekosten nicht plausibel dargelegt werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.3 erfolgte im Zeitraum von Juli bis September 2017. Die Quellen sind jeweils als Referenz im Text angegeben; das genaue Datum der Abfrage offizieller Quellen (z. B. Lauer-Steuer) ist der Referenzliste zu entnehmen (Abschnitt 3.3.8). Es wurde keine systematische bibliografische Literaturrecherche, sondern nur eine einfache Literatursuche durchgeführt.

Abschnitt 3.3.1 und 3.3.2:

Die Angaben zu Dosierung und Behandlungsdauer wurden anhand der jeweiligen Fachinformation ermittelt. Die Werte für die DDD der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden aus der aktuellen, amtlichen ATC-/DDD-Klassifikation (9) entnommen, für Tivozanib aus den Angaben gemäß Fachinformation errechnet.

Abschnitt 3.3.3:

Zur Berechnung der Kosten wurden die jeweiligen Apothekenabgabepreise (AAP) am 28. August 2017 über das Online-System „WEBAPO® InfoSystem“ aus der Lauer-Taxe mit Stand 15. August 2017 abgerufen (Eintrag „Taxe-VK“). Die Werte für die gesetzlich vorgeschriebenen Abschläge (Apothekenabschlag und Herstellerrabatte gemäß § 130 und § 130a SGB V) wurden ebenfalls der Lauer-Taxe entnommen und auf den AAP angerechnet.

Abschnitt 3.3.4:

Eventuell notwendige zusätzliche Leistungen wurden anhand der Fachinformationen für die jeweiligen Arzneimittel überprüft. Die dafür anfallenden Kosten für die GKV wurden anhand des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) und der Hilfstaxe (Anlage Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen) ermittelt (13, 14).

Abschnitt 3.3.5:

Die Berechnung der jeweiligen Jahrestherapiekosten für die GKV pro Patient wurde anhand der Angaben aus den vorherigen Abschnitten vorgenommen. Die Herleitung ist im Abschnitt 3.3.5 erläutert. Zur Ermittlung der Gesamt-Jahrestherapiekosten für die GKV wurde der Wert für die Jahrestherapiekosten mit den jeweiligen Patientenzahlen aus Tabelle 3-22 multipliziert.

Abschnitt 3.3.6:

Die Annahmen zu den Versorgungsanteilen wurden anhand der Angaben in der Fachinformation sowie der zitierten Literatur getroffen. Die Literaturquellen wurden über gerichtete internetbasierte Literaturrecherchen, vornehmlich über „PubMed“ (www.pubmed.com) identifiziert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. EUSA Pharma (UK) Limited. Fachinformation Fotivda®. Stand September 2017.
2. Bayer AG. Fachinformation Nexavar® 200 mg Filmtabletten. Stand Juli 2017. Verfügbar unter: www.fachinfo.de [Zugriffsdatum 4. August 2017].
3. Pfizer Limited. Fachinformation Torisel® 30 mg Konzentrat und Verdünnungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Dezember 2016. Verfügbar unter: www.fachinfo.de [Zugriffsdatum: 4. August 2017].
4. Roche Pharma AG. Fachinformation Roferon®-A. Stand Dezember 2016.[Zugriffsdatum: 10. August 2017]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.

5. Roche Registration Limited. Fachinformation Avastin®. Stand Juni 2017.[Zugriffsdatum: 04. August 2017]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
6. Pfizer Limited. Fachinformation Inlyta® 1/3/5/7 mg Filmtabletten. Stand Mai 2017. Verfügbar unter: www.fachinfo.de [Zugriffsdatum: 10. August 2017].
7. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Votrient® 200 mg Filmtabletten, Votrient® 400 mg Filmtabletten. Stand November 2016. Verfügbar unter: www.fachinfo.de [Zugriffsdatum: 4. August 2017].
8. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation SUTENT® 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln. Stand April 2017. Verfügbar unter: www.fachinfo.de [Zugriffsdatum: 4. August 2017].
9. Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO) und Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Anatomisch-therapeutische-chemische Klassifikation mit Tagesdosen, Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017. Verfügbar unter http://www.wido.de/amtl_atc-code.html [Zugriffsdatum 28. August 2017]. 2017.
10. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht, Ergebnisse des Mikrozensus 2013. Verfügbar unter <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html> [Zugriffsdatum 28. August 2017]. 2017.
11. Lauer-Fischer GmbH. WEBAPO® InfoSystem – LAUER-TAXE® Kompetenz online; Abfrage am 28. August 2017, Stand: 15. August 2017.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Nivolumab (neues Anwendungsgebiet – Nierenzellkarzinom). Tragende Gründe zum Beschluss. Beschlussdatum: 20. Oktober 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4021/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_Nierenzellkarzinom_D-230_TrG.pdf [Zugriffsdatum 1. September 2017]. 2016.
13. GKV-Spitzenverband. Anlagenübersicht zur Hilfstaxe, gültig ab 1. März 2016. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen. Anlage 3 Teil 2: Preisbildung für zytostatikahaltige parenterale Lösungen sowie parenterale Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Stand dieser Anlage: 1. Oktober 2015). Verfügbar unter https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/AM_Anlagenuebersicht_zur_Hilfstaxe_gueltig_ab_01032016.pdf [Zugriffsdatum 28. August 2017]. 2016.
14. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2017. Verfügbar unter http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2017.pdf [Zugriffsdatum: 30. August 2017]. 2017.
15. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/LL_Nierenzell_Langversion_1.2.pdf [Zugriffsdatum 1. August 2017].
16. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. Nature Reviews Disease Primers. 2017;3:17009.
17. Kirchner HH, Casper J, Gailer T, Overkamp F, Schmidinger M, Staehler M, et al. Leitlinie Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) der DGHO. Verfügbar unter <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@view/html/index.html> [Zugriffsdatum: 10. August 2017].
18. Busch J, Erber B, Magheli A, Miller K. Metastasiertes Nierenzellkarzinom: Status der Therapie 2015. Dtsch Arztebl. 2015;112(37):Supplement "Perspektiven der Urologie", 3–10.

19. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, Bondarenko I, Lesovoy V, Lipatov O, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(30):3791–9.
20. Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(14):1412–8.
21. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2013;369(8):722–31.

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 Fachinformation von Tivozanib (Fotivda®) (1).

Fotivda® dient als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) sowie als Therapie bei erwachsenen Patienten, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach einer vorherigen Zytokin-Therapie für das fortgeschrittene NZK zur Krankheitsprogression kam.

Die Behandlung mit Fotivda® sollte von einem Arzt übernommen werden, der in der Anwendung von Krebstherapien erfahren ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosis Tivozanib beträgt 1.340 Mikrogramm einmal täglich über 21 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Pause, was zusammen einem kompletten Behandlungszyklus von 4 Wochen entspricht.

Dieser Behandlungsrhythmus sollte fortgesetzt werden, bis Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftritt.

Es darf nicht mehr als eine Dosis Fotivda® täglich eingenommen werden. Wenn eine Dosis versäumt wurde, darf keine Ersatzdosis als Ausgleich für die versäumte Dosis eingenommen werden. Die nächste Dosis ist zum nächsten geplanten Zeitpunkt einzunehmen. Nach Erbrechen darf keine Ersatzdosis eingenommen werden. Die nächste Dosis ist zum nächsten geplanten Zeitpunkt einzunehmen.

Dosismodifikation

Das Auftreten von Nebenwirkungen kann eine vorübergehende Unterbrechung und/oder eine Dosisreduktion der Tivozanib-Therapie erfordern. In der zulassungsrelevanten Studie wurde die Dosis bei Ereignissen vom Grad 3 reduziert und bei Ereignissen vom Grad 4 unterbrochen.

Wenn eine Dosisreduktion notwendig ist, kann die Tivozanib-Dosis auf 890 Mikrogramm einmal täglich gesenkt werden, wobei der normale Behandlungsrhythmus über 21 Tagen gefolgt von einer 7-tägigen Pause beibehalten wird.

Art der Anwendung

Fotivda® ist zum Einnehmen. Fotivda® kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Kapseln müssen als Ganzes mit einem Glas Wasser geschluckt werden und dürfen nicht geöffnet werden.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tivozanib bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Es gibt im Anwendungsgebiet fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom keinen relevanten Nutzen von Tivozanib bei Kindern und Jugendlichen.

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung nötig. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, da es nur begrenzte Erfahrungen mit Tivozanib gibt, sowie bei dialysepflichtigen Patienten, da es keine Erfahrungen mit Tivozanib gibt.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Zur Einschätzung der Leberfunktion sollten bei allen Patienten vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung mit Tivozanib die Leberwerte, einschließlich Alanin-

Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Bilirubin und Alkalische Phosphatase (AP), bestimmt werden.

Tivozanib wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung empfohlen. Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung sollten nur alle zwei Tage eine Kapsel mit 1.340 Mikrogramm Tivozanib einnehmen, da bei ihnen aufgrund der höheren Exposition bei Einnahme von 1.340 Mikrogramm täglich ein größeres Risiko für Nebenwirkungen besteht. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung nötig. Tivozanib sollte bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht und engmaschiger Überwachung der Verträglichkeit eingesetzt werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Einnahme von pflanzlichen Arzneimitteln, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypertonie

In klinischen Studien mit Tivozanib ist Hypertonie (einschließlich anhaltender schwerer Hypertonie) aufgetreten. Bei etwa einem Drittel der Patienten entwickelte sich die Hypertonie innerhalb der ersten beiden Behandlungsmonate. Vor Beginn der Tivozanib-Therapie sollte der Blutdruck gut unter Kontrolle sein. Während der Therapie sollten die Patienten auf Hypertonie überwacht und bei Bedarf mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln gemäß Standardversorgung behandelt werden. Bei anhaltender Hypertonie trotz blutdrucksenkender Arzneimittel liegt es im Ermessen des Arztes, die Tivozanib-Dosis zu reduzieren oder die Behandlung zu unterbrechen und in einer niedrigeren Dosierung wiederaufzunehmen, nachdem der Blutdruck unter Kontrolle gebracht wurde. Ein Abbruch der Behandlung sollte in Fällen anhaltender schwerer Hypertonie, eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (siehe unten) oder anderen Folgen des Bluthochdrucks in Erwägung gezogen werden. Patienten unter blutdrucksenkenden Arzneimitteln sollten bei Unterbrechung oder Abbruch der Tivozanib-Therapie auf Hypotonie überwacht werden.

Arterielle thromboembolische Ereignisse

In klinischen Studien mit Tivozanib sind arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE) aufgetreten. Zu den Risikofaktoren für ATE gehören eine maligne Erkrankung, Alter >65 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus, Rauchen, Hypercholesterinämie und eine vorangegangene thromboembolische Erkrankung. Tivozanib wurde nicht bei Patienten geprüft, die innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der klinischen Studie ein ATE hatten. Tivozanib muss bei Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden, die ein Risiko für solche

Ereignisse tragen oder die ein solches Ereignis in der Anamnese haben (wie Myokardinfarkt, Schlaganfall).

Venöse thromboembolische Ereignisse

In klinischen Studien mit Tivozanib wurde über venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) einschließlich Lungenembolie und tiefer Venenthrombose berichtet. Zu den Risikofaktoren für VTE gehören große chirurgische Eingriffe, multiple Traumata, vorangegangene VTE, höheres Alter, Fettleibigkeit, Herz- oder Ateminsuffizienz und längere Immobilität. Tivozanib wurde nicht bei Patienten geprüft, die innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der klinischen Studie ein VTE hatten. Die Behandlungsentscheidung, insbesondere bei Patienten mit VTE-Risiko, sollte auf einer Nutzen-Risiko-Bewertung für den individuellen Patienten basieren.

Herzinsuffizienz

In klinischen Studien mit Tivozanib als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit NZK wurde über Herzinsuffizienz berichtet. Während der Behandlung mit Tivozanib sollten Patienten regelmäßig auf Zeichen oder Symptome einer Herzinsuffizienz überwacht werden. Zur Behandlung einer Herzinsuffizienz kann eine vorübergehende Unterbrechung oder der endgültige Abbruch und/oder eine Dosisreduktion der Tivozanib-Therapie erforderlich sein. Außerdem müssen mögliche zugrundeliegende Ursachen der Herzinsuffizienz wie Bluthochdruck behandelt werden.

Hämorrhagie

In klinischen Studien mit Tivozanib wurden hämorrhagische Ereignisse beobachtet. Tivozanib muss bei Patienten mit Blutungsrisiko oder Blutungsereignissen in der Anamnese mit Vorsicht eingesetzt werden. Wenn eine Blutung medizinisch behandelt werden muss, sollte die Behandlung mit Tivozanib vorübergehend unterbrochen werden.

Proteinurie

In klinischen Studien mit Tivozanib ist Proteinurie aufgetreten. Es wird empfohlen, Patienten vor Beginn der Behandlung und regelmäßig während der Behandlung mit Tivozanib auf Proteinurie zu überwachen. Bei Patienten, die eine Proteinurie vom Grad 2 ($>1,0$ – $3,4$ g/24 Stunden) oder Grad 3 ($\geq 3,5$ g/24 Stunden) laut allgemeiner Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse des nationalen Krebsinstituts (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* [NCI CTCAE]) entwickeln, muss die Tivozanib-Dosis reduziert oder die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden. Wenn Patienten eine Proteinurie vom Grad 4 (nephrotisches Syndrom) entwickeln, muss die Tivozanib-Therapie endgültig abgebrochen werden. Zu den Risikofaktoren für eine Proteinurie gehört Bluthochdruck.

Hepatotoxizität

In klinischen Studien mit Tivozanib wurden erhöhte Werte für ALT, AST und Bilirubin gemeldet. Die Mehrheit der erhöhten AST- und ALT-Werte waren nicht von einer gleichzeitigen Erhöhung des Bilirubin-Werts begleitet. Wegen des Hepatotoxizitätsrisikos sollten die AST-, ALT-, Bilirubin- und AP-Werte vor Beginn der Behandlung und regelmäßig während der Behandlung mit Tivozanib überwacht werden.

Tivozanib wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung empfohlen. Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung sollten nur alle zwei Tage eine Kapsel mit 1.340 Mikrogramm Tivozanib einnehmen, da bei ihnen aufgrund der höheren Exposition bei Einnahme von 1.340 Mikrogramm täglich ein größeres Risiko für Nebenwirkungen besteht. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung nötig. Tivozanib sollte bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht und engmaschiger Überwachung der Verträglichkeit eingesetzt werden.

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom

In klinischen Studien ist nach Behandlung mit Tivozanib ein bestätigter Fall eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) aufgetreten. Das PRES ist eine neurologische Erkrankung, die sich mit Kopfschmerz, Anfällen, Lethargie, Verwirrung, Blindheit und anderen visuellen und neurologischen Störungen äußert. Es kann auch leichte bis schwere Hypertonie auftreten. Die Bestätigung der PRES-Diagnose kann eine Magnetresonanztomografie (MRT) erfordern. Bei Patienten, die Zeichen oder Symptome einer PRES entwickeln, muss die Tivozanib-Therapie abgebrochen werden. Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Tivozanib-Therapie bei Patienten mit vorangegangener PRES ist nicht bekannt und Tivozanib sollte bei solchen Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden.

Hand-Fuß-Syndrom

In klinischen Studien mit Tivozanib wurde über das Hand-Fuß-Syndrom (palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom) berichtet. Die meisten Ereignisse in den fünf NZK-Monotherapiestudien waren vom CTCAE-Grad 1 oder 2 (CTCAE-Grad ≥ 3 wurde bei $<2\%$ der Patienten unter Tivozanib gemeldet) und es gab keine schwerwiegenden Ereignisse. Zur Behandlung von Patienten mit HFS können topische Therapien zur Symptomlinderung angewendet werden. Eine vorübergehende Unterbrechung und/oder Dosisreduzierung der Tivozanib-Therapie sollte erwogen werden, in schweren oder persistierenden Fällen auch ein endgültiger Therapieabbruch.

Verlängerung des QT-Intervalls

In klinischen Studien mit Tivozanib wurden Verlängerungen des QT/QTc-Intervalls gemeldet. Eine Verlängerung des QT/QTc-Intervalls kann zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien führen. Es wird empfohlen, Tivozanib bei Patienten mit Vorsicht anzuwenden, die eine Verlängerung des QT-Intervalls in der Anamnese haben, die andere relevante vorbestehende Herzerkrankungen aufweisen oder die andere Arzneimittel erhalten, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern. Zu Behandlungsbeginn und während der

Behandlung sollten regelmäßig EKG gemacht und überwacht werden. Außerdem ist es empfehlenswert, die Elektrolyte (z. B. Kalzium, Magnesium, Kalium) im Normalbereich zu halten.

Gastrointestinale Perforation/Fistel

Patienten sollten während der Behandlung mit Tivozanib regelmäßig auf Symptome einer gastrointestinalen Perforation oder Fistel überwacht werden. Tivozanib sollte bei Patienten mit einem Risiko für gastrointestinale Perforation oder Fistel mit Vorsicht angewendet werden.

Wundheilungsstörungen

Als Vorsichtsmaßnahme wird eine vorübergehende Unterbrechung der Tivozanib-Therapie empfohlen, wenn Patienten sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen müssen. Die Entscheidung für eine Wiederaufnahme der Tivozanib-Therapie nach dem Eingriff sollte auf der klinischen Beurteilung einer angemessenen Wundheilung basieren.

Hypothyreose

In klinischen Studien mit Tivozanib wurde Hypothyreose gemeldet. Hypothyreose wurde zu verschiedensten Zeitpunkten während der Tivozanib-Therapie beobachtet und kann schon innerhalb von zwei Monaten nach Behandlungsbeginn auftreten. Zu den Risikofaktoren für Hypothyreose gehören eine Hypothyreose in der Anamnese und die Anwendung von antithyreoidalen Arzneimitteln. Die Schilddrüsenfunktion sollte vor Beginn der Behandlung und regelmäßig während der Behandlung mit Tivozanib überwacht werden. Hypothyreose ist gemäß medizinischer Standardversorgung zu behandeln.

Ältere Patienten

Dysphonie, Diarrhoe, Ermüdung, Gewichtsverlust, verminderter Appetit und Hypothyreose kamen bei Patienten ≥ 65 Jahren häufiger vor. Angehörige der Gesundheitsberufe sollten bedenken, dass bei älteren Patienten ein höheres Risiko für Nebenwirkungen besteht.

Tartrazin

Fotivda 890 Mikrogramm Hartkapseln enthalten Tartrazin (E102), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert

Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, sind kontraindiziert. Wenn ein Patient bereits Johanniskraut einnimmt, muss die Einnahme vor Beginn der Tivozanib-Therapie beendet werden. Die induzierende Wirkung von

Johanniskraut kann noch mindestens 2 Wochen nach Einstellung der Therapie mit Johanniskraut andauern.

Starke CYP3A4-Induktoren

In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden verringerte die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 1.340 Mikrogramm Tivozanib und einem starken CYP3A4-Induktor bei Steady-State (600 mg Rifampin einmal täglich) die durchschnittliche Halbwertszeit von Tivozanib von 121 auf 54 Stunden, was mit einer Reduzierung der $AUC_{0-\infty}$ der Einzeldosis von 48 % im Vergleich zur $AUC_{0-\infty}$ ohne Rifampin assoziiert war. Durchschnittlicher C_{max} und $AUC_{0-24Std.}$ waren nicht signifikant verändert (8 % Anstieg bzw. 6 % Rückgang). Die klinischen Auswirkungen von starken CYP3A4-Induktoren bei wiederholter täglicher Tivozanib-Gabe wurden nicht untersucht, aber aufgrund der verringerten Halbwertszeit ist es möglich, dass die durchschnittliche Dauer bis zum Steady-State und die durchschnittliche Serumkonzentration von Tivozanib im Steady-State reduziert sind. Es wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Tivozanib und starken CYP3A4-Induktoren nur mit Vorsicht durchzuführen, wenn überhaupt. Es ist nicht davon auszugehen, dass gemäßigte CYP3A4-Induktoren eine klinisch relevante Wirkung auf die Tivozanib-Exposition haben.

CYP3A4-Hemmer

In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden hatte die Gabe von Tivozanib zusammen mit einem potenten CYP3A4-Hemmer (400 mg Ketoconazol einmal täglich) keinen Einfluss auf die Serumkonzentrationen von Tivozanib (C_{max} oder AUC). Deswegen ist es unwahrscheinlich, dass die Tivozanib-Exposition durch CYP3A4-Hemmer verändert wird.

Arzneimittel, deren Resorption im Darm durch BCRP begrenzt wird

Tivozanib hemmt das Transporterprotein BCRP *in vitro*, aber die klinische Relevanz dieser Entdeckung ist nicht bekannt. Es ist Vorsicht geboten, wenn Tivozanib gleichzeitig mit Rosuvastatin gegeben wird. Oder es sollte ein anderes Statin gewählt werden, das keiner Begrenzung der Resorption im Darm durch BCRP unterliegt. Patienten, die ein BCRP-Substrat mit einer klinisch relevanten Efflux-Wirkung im Darm einnehmen, müssen darauf achten, dass ein ausreichendes Zeitfenster (z. B. 2 Stunden) zwischen der Einnahme von Tivozanib und dem BCRP-Substrat liegt.

Kontrazeptiva

Es ist bisher nicht bekannt, ob Tivozanib die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva beeinträchtigt. Deswegen sollten Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva verwenden, zusätzlich eine Barriere-Methode einsetzen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen, die schwanger werden können ist anzuraten, eine Schwangerschaft während der Tivozanib-Therapie zu vermeiden. Auch Partnerinnen von männlichen Patienten unter Tivozanib-Therapie sollten eine Schwangerschaft vermeiden. Alle Patientinnen und Patienten sowie ihre Partner und Partnerinnen sollten während der Therapie und für mindestens einen Monat nach Beendigung der Therapie wirksame Verhütungsmethoden anwenden. Es ist bisher nicht bekannt, ob Tivozanib die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva beeinträchtigt. Deswegen sollten Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva verwenden, zusätzlich eine Barriere-Methode einsetzen.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Tivozanib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt.

Tivozanib darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Wenn Tivozanib während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn eine Patientin während der Tivozanib-Therapie schwanger wird, muss die Patientin über die möglichen Gefahren für den Fötus aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tivozanib in die Muttermilch übertritt, aber es besteht die Möglichkeit. Da bei gestillten Säuglingen durch Tivozanib bedingte Nebenwirkungen auftreten können, sollten Frauen unter Tivozanib-Therapie nicht stillen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien weisen darauf hin, dass die männliche und die weibliche Fertilität durch die Tivozanib-Therapie beeinträchtigt werden kann.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tivozanib kann geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen vorsichtig sein müssen, wenn sie während der Tivozanib-Therapie Asthenie, Ermüdung und/oder Schwindelgefühl verspüren.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Für die generelle Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Tivozanib wurden die gepoolten Daten von 674 Patienten mit fortgeschrittenem NZK ausgewertet, die in den fünf relevanten NZK-Monotherapiestudien ihre Ersttherapie mit Tivozanib weiter fortsetzten.

Die wichtigste schwerwiegende Nebenwirkung ist Hypertonie.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen jeglichen Grades gehörten Hypertonie (47,6 %), Dysphonie (26,9 %), Ermüdung (25,8 %) und Diarrhoe (25,5 %).

In den fünf relevanten NZK-Monotherapiestudien wurde Tivozanib bei insgesamt 20 Patienten (3 %) aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt, am häufigsten wegen Hypertonie (0,4 %), anhaltender schwerer Hypertonie (0,3 %) oder akutem Myokardinfarkt (0,3 %). Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einer Reduzierung der Tivozanib-Dosis/Therapieunterbrechung führten, waren Hypertonie (4,7 %), Diarrhoe (3,1 %), Ermüdung (1,8 %).

Bei Patienten, die Tivozanib als Ersttherapie erhielten, gab es drei Nebenwirkungen mit Todesfolge: In einem Fall wird von einer unkontrollierten Hypertonie mit Verdacht auf Überdosis berichtet, und für zwei Fälle wurde nur der Tod gemeldet.

Überdosierung

Während der Monotherapiestudien nahmen zwei Patienten eine Überdosis Tivozanib ein. Bei einem Patienten mit Hypertonie in der Anamnese kam es nach Einnahme von 3 Dosen Tivozanib à 1.340 Mikrogramm an einem Tag (insgesamt 4.020 Mikrogramm) zu einem schweren, unkontrollierten Blutdruckanstieg mit Todesfolge. Bei dem zweiten Patienten, der 2 Dosen Tivozanib à 1.340 Mikrogramm an einem Tag (insgesamt 2.680 Mikrogramm) eingenommen hatte, traten keine Nebenwirkungen auf.

Vor Beginn der Tivozanib-Therapie sollte der Blutdruck gut unter Kontrolle sein, und die Patienten sollten während der Behandlung auf Bluthochdruck überwacht werden.

Bei Verdacht auf Überdosierung muss die Einnahme von Tivozanib abgebrochen werden. Der Patient ist auf Hypertonie zu überwachen und nach Bedarf mit einer Standardtherapie gegen Bluthochdruck zu behandeln.

Gegen eine Überdosis Tivozanib gibt es weder eine spezielle Therapie noch ein Gegenmittel.

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die Informationen in Abschnitt 3.4.2 ergeben sich aus Annex IIb des European Public Assessment Report (EPAR) (2) und der Fachinformation von Tivozanib (Fotivda®).

Das Arzneimittel ist auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung abzugeben.

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

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Die Informationen in Abschnitt 3.4.3 basieren auf dem European Public Assessment Report (EPAR) von Tivozanib (Fotivda®) (2).

Der EPAR nennt keine Anforderungen im Hinblick auf Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedstaaten umzusetzen sind.

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Alle identifizierten Arzneimittelrisiken sind ausreichend über die Produktinformationen abgedeckt. Derzeit sind keine über die Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten hinausgehenden zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen erforderlich. Die folgende Tabelle (Tabelle 3-31) zeigt die Zusammenfassung der im Risikomanagementplan für Tivozanib vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung. Es wird unterschieden zwischen wichtigen identifizierten Risiken, wichtigen potentiellen Risiken und fehlenden Informationen.

Tabelle 3-31: Zusammenfassung des Risikomanagementplans für Tivozanib für identifizierte Risiken.

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Hypertonie	• Warnung im Abschnitt 4.4 der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“, dass unter Tivozanib Hypertonie auftreten kann. Die Überwachung des Blutdrucks und falls nötig seine Behandlung wird empfohlen. • Im Abschnitt 4.8 der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ wird Hypertonie als wichtigste schwerwiegende Nebenwirkung mit einer Häufigkeit von „sehr häufig“ aufgeführt und anhaltend schwere Hypertonie (einschließlich hypertensive Krise) mit einer Häufigkeit von „häufig“. Es werden die in klinischen Studien aufgetretenen Hypertonie-Nebenwirkungen beschrieben. • Abschnitt 4.9 macht die Notwendigkeit der Überwachung und Behandlung der Hypertonie im Falle von vermuteter Überdosierung deutlich. • Abschnitt 2 der Packungsbeilage warnt davor, dass Fotivda® den Blutdruck erhöhen kann und empfiehlt	Keine

	die Überwachung des Blutdrucks während der Behandlung. • Abschnitt 3 der Packungsbeilage warnt vor einem erhöhten Risiko des Bluthochdrucks im Falle einer Überdosierung. • Bluthochdruck ist in Abschnitt 4 der Packungsbeilage als sehr häufige Nebenwirkung aufgeführt und sehr hoher Blutdruck als häufige Nebenwirkung. • Verschreibungspflichtiges Arzneimittel • Die Anwendung ist beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von RCC	
Arterielle embolische und thrombotische Ereignisse	• Abschnitt 4.4 der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ warnt davor, dass Tivozanib mit Vorsicht eingesetzt werden muss bei Patienten mit Risiko für arterielle embolische oder thrombotische Ereignisse und bei Patienten mit arteriellen embolischen oder thrombotischen Ereignissen in der Anamnese. • Abschnitt 4.8 der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ bezeichnet arteriellen Thromboembolismus, akuten Myokardinfarkt/Ischämie und Angina Pectoris als häufige Nebenwirkungen; transiente ischämische Attacke als seltene Nebenwirkung. Abschnitt 4.8 beschreibt die in klinischen Studien aufgetretenen thromboembolischen Nebenwirkungen. • Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthält die Warnung, dass die Behandlung mit Fotivda® das Thromboserisiko erhöhen kann. • Schnelle Herzfrequenz, Brustenge, Herzattacke/reduzierter Blutfluss zum Herzen, Blutgerinnsel in einer Arterie/Blutgefäß und Blutgerinnsel in der Lunge sind als häufige Nebenwirkungen in Abschnitt 4 der Packungsbeilage aufgeführt. • Verschreibungspflichtiges Arzneimittel • Die Anwendung ist beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von RCC	Keine
Venöse embolische und thrombotische Ereignisse	• Abschnitt 4.4 der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ enthält die Warnung, dass die	Keine

(VTE)	Behandlung von Patienten mit VTE-Risiko auf einer Nutzen-Risiko-Bewertung für den individuellen Patienten basieren muss. • In Abschnitt 4.8 wird venöser Thromboembolismus als häufige Nebenwirkung aufgeführt und die in klinischen Studien aufgetretenen venösen thromboembolischen Nebenwirkungen beschrieben. • Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthält die Warnung, dass die Behandlung mit Fotivda® das Thromboserisiko erhöhen kann. • Abschnitt 4 der Packungsbeilage führt Blutgerinnsel in der Lunge und in einer tiefen Vene als häufige Nebenwirkungen auf. • Verschreibungspflichtiges Arzneimittel • Die Anwendung ist beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von RCC	
Kongestive Herzinsuffizienz	• Abschnitt 4.4 der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ enthält die Empfehlung, dass die Anzeichen eines Herzversagens während der Behandlung periodisch überwacht werden sollten. • Abschnitt 4.8 der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ führt das Lungenödem als gelegentlich auftretende Nebenwirkung auf. • Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthält die Warnung, dass mögliche Symptome eines Herzversagens (Kurzatmigkeit oder Knöchelschwellung) sofort gemeldet werden müssen. • Abschnitt 4 der Packungsbeilage führt Herzversagen und Schwellungen in der Lunge durch Flüssigkeitsaufbau als gelegentlich auftretende Nebenwirkungen auf. • Verschreibungspflichtiges Arzneimittel • Die Anwendung ist beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von RCC	Keine
Hämorrhagie	• Abschnitt 4.4 der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ enthält eine Warnung, dass die Anwendung bei Patienten mit Blutungsrisiko oder Hämorrhagie in der Anamnese mit Vorsicht erfolgen sollte und empfiehlt den Abbruch der	Keine

	Tivozanib-Therapie im Falle einer Blutung, die ärztlich versorgt werden muss. • Abschnitt 4.8 der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ führt Hämorrhagie als häufige Nebenwirkung auf und beschreibt die in klinischen Studien aufgetretenen Hämorrhagie-Nebenwirkungen. • Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthält eine Warnung zum potentiellen Risiko der Blutung. • In Abschnitt 4 der Packungsbeilage nennt Blutung, Husten mit Blutauswurf, Erbrechen von Blut und Nasenbluten als häufige Nebenwirkungen und leicht auftretende Blutergüsse sowie Einblutung in die Haut als gelegentlich auftretende Nebenwirkungen. • Verschreibungspflichtiges Arzneimittel • Die Anwendung ist beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von RCC	
Proteinurie	• Abschnitt 4.4 der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ empfiehlt die Überwachung der Proteinurie vor und während der Behandlung und nennt das Vorgehen für den Fall einer sich entwickelnden Proteinurie. • In Abschnitt 4.8 der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ wird die Proteinurie als häufige Nebenwirkung aufgeführt. • Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthält die Empfehlung, dass ein Arzt die Proteinmenge im Urin überwacht. • In Abschnitt 4 der Packungsbeilage wird eine erhöhte Proteinmenge im Urin als häufige Nebenwirkung aufgeführt. • Verschreibungspflichtiges Arzneimittel • Die Anwendung ist beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von RCC	Keine
Hand-Fuß-Syndrom	• Abschnitt 4.4 der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ enthält die Warnung, dass das Hand-Fuß-Syndrom in klinischen Studien mit Tivozanib aufgetreten ist. • In Abschnitt 4.8 der „Zusammenfassung der	Keine

	Merkmale des Arzneimittels“ wird das Hand-Fuß-Syndrom als sehr häufige Nebenwirkung aufgeführt. • Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthält eine Warnung über die Symptome des Hand-Fuß-Syndroms • In Abschnitt 4 der Packungsbeilage wird das Hand-Fuß-Syndrom als sehr häufige Nebenwirkung aufgeführt. • Verschreibungspflichtiges Arzneimittel • Die Anwendung ist beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von RCC	
Wichtige potentielle Risiken		
Verlängerung des QT-Intervalls	• Abschnitt 4.4 der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ empfiehlt, dass die Anwendung von Tivozanib mit Vorsicht erfolgen sollte bei Patienten, die eine QTc-Verlängerung haben oder entwickeln könnten. • In Abschnitt 4.8 der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ ist ein im EKG verlängertes QT-Intervall als gelegentlich auftretende Nebenwirkung aufgeführt und die in klinischen Studien aufgetretenen QT-Intervallverlängerungen beschrieben. • Abschnitt 5.1 der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ enthält eine Diskussion zu den QTcF-Veränderungen, die in der Studie AV-951-10-112 aufgetreten sind. • Abschnitt 2 der Packungsbeilage empfiehlt die Herzbeobachtung bei Patienten mit Arrhythmie während der Behandlung • Abschnitt 4 der Packungsbeilage führt ein von der Norm abweichendes EKG und einen schnellen oder unregelmäßigen Herzschlag als seltene Nebenwirkungen auf. • Verschreibungspflichtiges Arzneimittel • Die Anwendung ist beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von RCC	Keine
Hepatische Ereignisse	• Abschnitt 4.2 der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ liefert eine Anleitung zur	Keine

	Überwachung von ALT-, AST-, Bilirubin- und AP-Werten vor und während der Behandlung und gibt Hinweise zur Dosierung und Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung. • Abschnitt 4.4 der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ empfiehlt, dass ALT-, AST-, Bilirubin- und AP-Werte vor und während der Behandlung mit Tivozanib überwacht werden, dass Tivozanib nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung angewendet werden darf und dass Vorsicht geboten ist bei Patienten mit milder und moderater Leberfunktionsstörung. Bei Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung wird die Empfehlung zur Dosismodifikation gegeben. • Abschnitt 4.8 der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ führt erhöhte Gamma-Glutamyltransferase-Werte, erhöhte AST/ALT-Werte und erhöhte AP-Werte im Blut als häufige Nebenwirkungen auf. • Abbildung 5.2 der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ enthält eine Beschreibung der Tivozanib-Exposition bei Patienten mit milder, moderater und schwerer Leberfunktionsstörung, zur Dosismodifikation und Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung. • Abschnitt 2 der Packungsbeilage empfiehlt die regelmäßige Überwachung der Leberfunktion und erklärt, dass es nötig sein kann, die Häufigkeit der Gabe bei Patienten mit Leberproblematik zu reduzieren. • In Abschnitt 4 der Packungsbeilage sind von der Norm abweichende Blutergebnisse für die Leberwerte als häufige Nebenwirkungen aufgeführt. • Verschreibungspflichtiges Arzneimittel • Die Anwendung ist beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von RCC	
Gastrointestinale Perforation und Fistel	• Abschnitt 4.4 der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ empfiehlt die regelmäßige Überwachung im Hinblick auf eine gastrointestinale Perforation oder Fistel und warnt davor, dass Tivozanib bei Risikopatienten mit Vorsicht eingesetzt werden muss.	Keine

	• In Abschnitt 4.8 der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ werden Diarrhoe, Stomatitis, Übelkeit und Abdominalschmerz als sehr häufige Nebenwirkungen aufgeführt. Erbrechen, Dyspepsie, Verstopfung, Flatulenzen, gastro-ösophageale Refluxerkrankung, Dysphagie, Pankreatitis, Blähungen, Glossitis, Gingivitis und Mundtrockenheit werden als häufige Nebenwirkungen aufgeführt. Zwölffingerdarmgeschwür wird als gelegentlich auftretende Nebenwirkung aufgeführt. • Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthält eine Warnung, die Symptome einer gastrointestinalen Perforation oder Fistel zu überwachen. • Abschnitt 4 der Packungsbeilage führt gastrointestinale Symptome als sehr häufige, häufige und gelegentlich auftretende Nebenwirkungen auf und ein Magengeschwür im Dünndarm als seltene Nebenwirkung. • Verschreibungspflichtiges Arzneimittel • Die Anwendung ist beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von RCC	
Posteriore reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)	• Abschnitt 4.4 der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ führt einen berichteten Fall von PRES bei einem Patienten unter Tivozanib-Behandlung auf und warnt, dass die Behandlung bei Patienten mit Entwicklung eines PRES abgebrochen werden muss. • In Abschnitt 4.8 „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ wird PRES als seltene Nebenwirkung aufgeführt und die Symptome beschrieben. • Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthält die Warnung, dass PRES-Symptome sofort berichtet werden sollten. • Abschnitt 4 der Packungsbeilage führt PRES als seltene Nebenwirkung auf. • Verschreibungspflichtiges Arzneimittel • Die Anwendung ist beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von RCC	Keine

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	• Abschnitt 4.5 der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ empfiehlt, dass hormonell verhütende Frauen zusätzlich eine Barrieremethode nutzen. • Abschnitt 4.6 der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ warnt, dass von männlichen und weiblichen Patienten und ihren Partnern während der Therapie und mindestens einen weiteren Monat nach Beendigung der Therapie effektive Methoden zur Kontrazeption genutzt werden müssen und dass Barrieremethoden eingesetzt werden sollten. • Abschnitt 4.6 der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ warnt, dass Tivozanib während der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden darf und rät Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung angemessene Methoden zur Kontrazeption zu benutzen. • Abschnitt 4.6 der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ warnt vor einem potentiellen Effekt auf die männliche und weibliche Fertilität. • Nicht-klinische Studien zur Untersuchung der Reproduktionstoxizität und der Wirkung auf die Fertilität werden in Abschnitt 5.3 der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ diskutiert. • Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthält eine Warnung, Fotivda® während der Schwangerschaft nicht einzunehmen und effektive Verhütungsmethoden zu benutzen. • Abschnitt 2 der Packungsbeilage einen potentiellen Effekt auf die Fertilität. • Verschreibungspflichtiges Arzneimittel • Die Anwendung ist beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von RCC	Keine
Komplikationen bei der Wundheilung	• Abschnitt 4.4 der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ empfiehlt, die Therapie mit Tivozanib bei Patienten abzubrechen, die sich einem größeren operativen Eingriff unterziehen müssen. • Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthält eine Warnung, dass die Behandlung möglicherweise abgebrochen werden muss, wenn der Patient sich	Keine

	einer Operation unterziehen muss. • Verschreibungspflichtiges Arzneimittel • Die Anwendung ist beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von RCC	
Überdosierung	• Abschnitt 4.9 der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ liefert Hinweise zum Management von Überdosierungen einschließlich Überwachung hinsichtlich Hypertonie und empfiehlt, den Blutdruck vor und während der Therapie zu überprüfen. • Abschnitt 3 der Packungsbeilage gibt Hinweise zur Überdosierung und Symptomen von Bluthochdruck, der im Zusammenhang mit einer Überdosierung auftreten kann. • Verschreibungspflichtiges Arzneimittel • Die Anwendung ist beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von RCC	Keine
Toxizitäten wie anhaltend schwere Hypertonie aufgrund von gleichzeitiger Gabe von Tivozanib mit Medikamenten, die Transporter inhibieren	• Abschnitt 5.2 erklärt, dass Tivozanib kein Substrat des P-Glycoproteins ist und dass das Potential für Tivozanib als Substrat für andere Transporter nicht untersucht wurde. • Abschnitt 2 der Packungsbeilage rät Patienten, ihren Arzt oder Apotheker über andere Arzneimittel zu informieren, die sie einnehmen oder eingenommen haben. • Verschreibungspflichtiges Arzneimittel • Die Anwendung ist beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von RCC	Keine
Fehlende Information		
Anwendung in der Stillzeit	• Abschnitt 4.6 der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ sagt, dass das Potential für die Ausscheidung von Tivozanib über die Muttermilch unbekannt ist. Der Abschnitt enthält eine Warnung, während der Behandlung mit Fotivda® nicht zu stillen. • Abschnitt 2 der Packungsbeilage beinhaltet die Warnung, während der Behandlung mit Fotivda® nicht zu stillen.	Keine

	• Verschreibungspflichtiges Arzneimittel • Die Anwendung ist beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von RCC	
--	---	--

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die bereits genannten Anforderungen hinausgehen.

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Aussagen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 basieren auf der aktuellen deutschen Fachinformation zu Tivozanib (1), dem European Public Assessment Report (EPAR) (2) und dem Risikomanagementplan (3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. EUSA Pharma (UK) Limited. Fachinformation Fotivda®. Stand September 2017.
2. European Medicines Agency (EMA). Fotivda: EPAR. 2017.
3. EUSA Pharma (UK) Limited. Risk Management Plan for Tivozanib Hydrochloride. Version 1.0. Stand August 2017. 2017.