

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Axitinib (Inlyta[®])

PFIZER PHARMA GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Limited

Modul 3A

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	43
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	51
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	56
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	60
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	68
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	71
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	72
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	74
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	74
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	83
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	83
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	84
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	103
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	103
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	104

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Nierenzellkarzinoms	15
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Nierenzellkarzinoms nach UICC.....	16
Tabelle 3-3: Behandlungsempfehlungen für das klarzellige mRCC in der Zweitlinie basierend auf der ESMO-Leitlinie	20
Tabelle 3-4: Behandlungsempfehlungen für das klarzellige mRCC in der Zweitlinie basierend auf der EAU-Leitlinie	21
Tabelle 3-5: Behandlungsempfehlungen für das fortgeschrittene und/oder metastasierte klarzellige RCC in der Zweitlinie basierend auf der deutschen S3-Leitlinie.....	22
Tabelle 3-6: Behandlungsempfehlungen für das mRCC in der Zweitlinie basierend auf der DGHO-Leitlinie	24
Tabelle 3-7: Inzidenz des Nierenkarzinoms (ICD-10: C64) in Deutschland nach Geschlecht (Neuerkrankungen).....	26
Tabelle 3-8: Inzidenzschätzer des Nierenzellkarzinoms in Deutschland.....	27
Tabelle 3-9: 5-Jahres-Prävalenz des Nierenkarzinoms (ICD-10: C64) und des Nierenzellkarzinoms in Deutschland 2013	28
Tabelle 3-10: 5-Jahres-Prävalenz des Nierenkarzinoms (ICD-10: C64) und des Nierenzellkarzinoms in Deutschland im Jahr 2013 nach Geschlecht und Altersgruppen	28
Tabelle 3-11: Annahmen zur Berechnung der Inzidenzentwicklung des Nierenkarzinoms (ICD-10: C64): altersspezifische Erkrankungsraten und Bevölkerungsentwicklung – Männer	30
Tabelle 3-12: Annahmen zur Berechnung der Inzidenzentwicklung des Nierenkarzinoms (ICD-10: C64): altersspezifische Erkrankungsraten und Bevölkerungsentwicklung – Frauen.....	31
Tabelle 3-13: Absolute Entwicklung der Inzidenz des Nierenzellkarzinoms - Männer	32
Tabelle 3-14: Absolute Entwicklung der Inzidenz des Nierenzellkarzinoms - Frauen.....	33
Tabelle 3-15: Prognose der Inzidenz des Nierenzellkarzinoms von 2017 bis 2022	34
Tabelle 3-16: Beobachtete 1- und 5-Jahres-Prävalenz des Nierenkarzinoms (ICD-10: C64) und des Nierenzellkarzinoms in Deutschland in den Jahren 2009 bis 2013	35
Tabelle 3-17: Prognostizierte 1- und 5-Jahres-Prävalenz des Nierenzellkarzinoms in Deutschland für die Jahre 2015 bis 2022	36
Tabelle 3-18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	37
Tabelle 3-19: Schritt 1: Spanne für die Anzahl der Patienten mit einem Nierenzellkarzinom	38
Tabelle 3-20: Schritt 2: Spanne für die Anzahl der Patienten beider Geschlechter mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom	40
Tabelle 3-21: Schritt 3: Spanne für die Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die in Zweitlinie behandelt werden.	41

Tabelle 3-22: Schritt 4: Spanne für die Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die nach Versagen von Sunitinib oder einem Zytokin in Zweitlinie behandelt werden.....	42
Tabelle 3-23: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	42
Tabelle 3-24: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-25: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-26: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-27: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-29: Sonstige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	58
Tabelle 3-31: Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	58
Tabelle 3-32: 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).....	59
Tabelle 3-33: Sonstige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	60
Tabelle 3-34: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	61
Tabelle 3-35: Axitinib: Ableitung der Jahrestherapiekosten für das Arzneimittel pro Patient - Kontinuierliche Gabe (365 Tage/Jahr)	62
Tabelle 3-36: Axitinib: Ableitung der Jahrestherapiekosten GKV (Arzneimittel und zusätzlich notwendige GKV-Leistungen) in Abhängigkeit der Population.....	63
Tabelle 3-37: Sorafenib: Ableitung der Jahrestherapiekosten für das Arzneimittel pro Patient - Kontinuierliche Gabe (365 Tage/Jahr)	64
Tabelle 3-38: Sorafenib: Ableitung der Jahrestherapiekosten GKV (Arzneimittel und zusätzlich notwendige GKV-Leistungen) in Abhängigkeit der Population - Kontinuierliche Gabe (365 Tage/Jahr).....	64
Tabelle 3-39: Everolimus: Ableitung der Jahrestherapiekosten für das Arzneimittel pro Patient - Kontinuierliche Gabe (365 Tage/Jahr)	65

Tabelle 3-40: Everolimus: Ableitung der Jahrestherapiekosten GKV (Arzneimittel und zusätzlich notwendige GKV-Leistungen) in Abhängigkeit der Population - Kontinuierliche Gabe (365 Tage/Jahr)	66
Tabelle 3-41: Nivolumab: Ableitung der Jahrestherapiekosten für das Arzneimittel pro Patient - Zyklische Gabe (26 Zyklen/Jahr)	67
Tabelle 3-42: Nivolumab: Ableitung der Jahrestherapiekosten GKV (Arzneimittel und zusätzlich notwendige GKV-Leistungen) in Abhängigkeit der Population - Zyklische Gabe (26 Zyklen/Jahr).....	68
Tabelle 3-43: Aktuelle Versorgungsanteile (Stand September 2016) der in Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms eingesetzten Substanzen.....	70
Tabelle 3-44: Zusammenfassung des Risikomanagementplans für Axitinib für identifizierte Risiken	84
Tabelle 3-45: Zusammenfassung des Risikomanagementplans für Axitinib für potenzielle Risiken.....	95
Tabelle 3-46: Zusammenfassung des Risikomanagementplans für Axitinib für fehlende Informationen	98

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Entwicklung der Neuerkrankungen und Sterbefälle	26
Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsraten je 100.000 nach Geschlecht, ICD-10 C64, Deutschland 2011 – 2012	27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Akt	Proteinkinase B
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area Under the Curve (Konzentrations-Zeit-Kurve)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse)
CYP	Cytochrom P
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EAU	European Association of Urology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
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
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IU	International Unit
KBV	Kassenärztlichen Bundesvereinigung
LDH	Lactatdehydrogenase
MRT	Magnetresonanztomographie
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
PD-(L)1	Programmed Cell Death Protein 1 (Ligand 1)

Abkürzung	Bedeutung
(m)RCC	(Metastatic) Renal Cell Carcinoma ([Metastasiertes] Nierenzellkarzinom)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	Tumor-Nodes-Metastases
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase
UICC	Union Internationale Contre le Cancer, Union for International Cancer Control
ULN	Upper Limit of Normal
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
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.

Axitinib ist laut „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ im folgenden Anwendungsgebiet in der Europäischen Union (EU) zugelassen: „Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin“ (1).

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

- Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin (im Dossier als Zytokin-Population bezeichnet):
 - Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sorafenib
- Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib (im Dossier als Sunitinib-Population bezeichnet):
 - Zweckmäßige Vergleichstherapie: Nivolumab

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

Nivolumab ist laut Fachinformation indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie (3).

Axitinib war bereits Gegenstand einer frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V. Der G-BA hat in diesem früheren Verfahren für Patienten nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin im Vergleich zu Sorafenib einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und für Patienten nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib einen Zusatznutzen im Vergleich zu Everolimus als nicht belegt beschlossen. Der Beschluss wurde auf 4 Jahre befristet (4).

Das vorliegende Dossier dient der erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf.

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 11.01.2017 fand ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung mit dem G-BA zur Festlegung der zVT statt (Beratungsanforderung 2016-B-166; (5)). Hierbei wurde die zVT wie folgt bestimmt:

- Nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib:
Nivolumab oder Everolimus
- Nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin:
Sorafenib.

Dieser Festlegung wird im vorliegenden Dossier gefolgt. Als zVT für die Zytokin-Population wird Sorafenib herangezogen, als zVT für die Sunitinib-Population wird Nivolumab herangezogen.

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.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Es wurden die zitierten Fachinformationen, die Niederschrift zum Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2016-B-166 sowie der G-BA-Beschluss des ersten Dossiers 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) Pfizer Limited. Fachinformation Inlyta, Stand Mai 2016 [Zugriffsdatum: 30.01.2017]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
- (2) Bayer Pharma AG. Fachinformation Nexavar, Stand November 2014 [Zugriffsdatum: 30.01.2017]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
- (3) Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Opdivo, Stand November 2016 [Zugriffsdatum: 30.01.2017]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
- (4) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Axitinib, Stand 21. März 2013. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1675/2013-03-21_AM-RL-XII_Axitinib.pdf.
- (5) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-166, 11.01.2017. 2017.

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.

Nierenkrebs tritt überwiegend im höheren Lebensalter auf und gehört zu den selteneren Krebserkrankungen, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen. 9.500 Männer und 5.530 Frauen erkrankten im Jahr 2012 in Deutschland neu an Nierenkrebs (1). Damit betrafen 2,4 % aller Tumorneuerkrankungen bei Frauen bzw. 3,8 % bei Männern die Niere. Die Prognose des Robert Koch-Instituts (RKI) für 2016 sagt eine steigende Inzidenz von 10.400

bei Männern und 6.100 bei Frauen voraus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern bei 68 Jahren und bei Frauen bei 72 Jahren (1).

Nierenkrebs ist ein Sammelbegriff für Krebserkrankungen unterschiedlichen Ursprungs, z. B. direkt im Nierengewebe, aber auch im Nierenbecken. In etwa 90 % der Fälle geht der Nierenkrebs direkt von malignen Zellen des Nierengewebes aus; man spricht von einem Nierenzellkarzinom (1-3). Damit kann unter Anwendung des Faktors 0,9 von einer Inzidenz des Nierenzellkarzinoms von ca. 3,4 % (Männer) bzw. ca. 2,2 % (Frauen) unter allen Tumorneuerkrankungen 2012 in Deutschland ausgegangen werden.

Histologie

Histologisch wird zwischen verschiedenen Subtypen unterschieden, wobei die meisten Nierenzellkarzinome (80-90 %) vom klarzelligen Typ sind. Bei den nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinomen wird weiter unterschieden in papilläre (10-15 %; Typ 1 niedrig maligne / Typ 2 höher maligne) und chromophobe Nierenzellkarzinome (3-5 %) sowie in Ductus-Bellini-Karzinome (< 1 %) (4, 5).

Ätiologie und Pathogenese

Das Risiko, an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken, kann durch genetische oder erworbene Faktoren erhöht sein, wobei der Anteil an genetisch bedingten Fällen beim Nierenzellkarzinom mit 2-4 % relativ gering ist (3, 6).

Molekulargenetisch definierte Syndrome mit erhöhtem Risiko für das Auftreten von Nierenzellkarzinomen

Folgende genetischen Risikofaktoren sind bekannt (3):

- von Hippel-Lindau-Syndrom: Prädisposition für ein klarzelliges Nierenzellkarzinom
- Birt-Hogg-Dubé-Syndrom: Prädisposition für Nierentumore unterschiedlicher Histologie, am häufigsten chromophobe und onkozytische Hybridformen
- Hereditäre Leiomyomatose und Nierenzellkrebs: Prädisposition für ein papilläres Nierenzellkarzinom vom Typ 2
- Hereditäres papilläres Nierenzellkarzinom: Prädisposition für ein papilläres Nierenzellkarzinom vom Typ 1

Die mit Abstand häufigste Form des hereditären Nierenzellkarzinoms ist das autosomal-dominant vererbte von Hippel-Lindau-Syndrom. Dieses wird hervorgerufen durch Mutationen im von Hippel-Lindau-Gen, welche das Risiko erhöhen, an einem klarzelligen Nierenzellkarzinom zu erkranken.

Erworbene Risikofaktoren

Zu den gesicherten Risikofaktoren für Nierenzellkarzinome gehören Adipositas, Rauchen, Bluthochdruck und terminale Niereninsuffizienz (3):

Die geschätzte Risikoerhöhung durch Rauchen wird in der S3-Leitlinie bei Männern mit 54 % und bei Frauen mit 22 % angegeben. Durch Übergewicht erhöht sich das Risiko für Nierenzelltumore je Erhöhung des Body-Mass-Index um 5 kg/m² um ca. 24 % bei Männern

und 34 % bei Frauen. Entsprechend wird von den Behandlungsleitlinien als vorbeugende Maßnahme empfohlen, nicht zu rauchen, Übergewicht zu vermeiden und den Blutdruck adäquat einzustellen. Auch das Vorliegen einer terminalen Niereninsuffizienz erhöht das Risiko für das Auftreten eines Nierenzellkarzinoms. In einer registerbasierten Studie lag die Inzidenz um das Vierfache höher, als ausgehend von Daten der Normalbevölkerung zu erwarten wäre (3, 7).

Symptomatik und Verlauf

Das Nierenzellkarzinom ist bei Diagnose im Allgemeinen symptomarm. Lokal bedingte Symptome oder Befunde können schmerzlose Makrohämaturie, Flankenschmerz, eine tastbare Raumforderung oder eine neu aufgetretene Varikozele sein und sind in der Regel Zeichen einer fortgeschrittenen Erkrankung. Allgemeine Krankheitszeichen bei fortgeschrittenen oder metastasierten Tumoren können Gewichtsabnahme, Müdigkeit, Anämie und paraneoplastische Syndrome wie Polyzythämie, Fieber unklarer Genese, Neuropathie oder Hyperkalzämie sein. Nur in seltenen Fällen (6-10 %) tritt bei Erstdiagnose die klassische Symptom-Befundtrias der Erkrankung (Flankenschmerz, Makrohämaturie, tastbare abdominale Raumforderung) auf. Mehr als 50 % der Nierenzellkarzinome werden heute zufällig bei Ultraschalluntersuchungen oder in der Computertomographie entdeckt (4, 7).

Etwa drei Viertel der Nierentumore befinden sich bei Erstdiagnose in einem frühen Stadium (T1/ T2), in dem der Tumor auf die Niere begrenzt ist, sich noch keine Metastasen gebildet haben und die Überlebenschancen gut sind (1, 3). 20-30 % der Patienten mit einem Nierenzellkarzinom weisen bei der Erstdiagnose Metastasen auf (synchrone Metastasierung) und bei ebenfalls 20-30 % kommt es zur Metastasenentwicklung im weiteren Verlauf (3). Die Tumorgöße bei Erstdiagnose korreliert mit dem Auftreten von Metastasen, wobei das Risiko für eine spätere Metastasierung bei kleinen Tumoren (< 3 cm) verschwindend gering ist und mit jedem zusätzlichen Zentimeter Tumordurchmesser bei Erstdiagnose ansteigt (3). Von den 2.306 Patienten mit einem Nierenzellkarzinom, die in einem amerikanischen Nephrektomie-Register erfasst waren, wiesen 7,9 % bereits bei Erstdiagnose ein Nierenzellkarzinom mit Fernmetasen auf (synchrone Metastasierung) (8). Fernmetastasen können beim Nierenzellkarzinom in fast allen Regionen des Körpers auftreten, am häufigsten in der Lunge (45,2 %), den Knochen (29,5 %), den Lymphknoten (21,8 %) und der Leber (20,3 %), seltener in der Nebenniere (8,9 %) oder im Gehirn (8,1 %) (7, 9). Die durch Metastasen bedingten Symptome entsprechen der Lokalisation der Metastasen – Knochenschmerzen bei Skelettbefall, Husten und Dyspnoe bei Befall der Lunge und neurologische Ausfälle bei zerebraler Manifestation (7).

Klassifikation und Stadieneinteilung

Die Stadien des Nierenzellkarzinoms werden nach der „Tumor-Nodes-Metastases“ (TNM)-Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) wie folgt eingeteilt (6, 10):

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 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere T2a Tumor > 7 cm, aber ≤ 10 cm T2b Tumor > 10 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 hinaus T3a Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Nierenvene oder ihre segmentalen Äste (mit muskulärer Wand) oder mit Infiltration des perirenal und/ oder peripelvinen Fettgewebes, aber nicht über die Gerota-Faszie hinaus T3b Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Vena cava unterhalb des Zwerchfells T3c Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Vena cava oberhalb des Zwerchfells oder mit Infiltration der Wand der Vena cava
T4	Tumor infiltriert über die Gerota-Faszie hinaus (eingeschlossen die kontinuierliche Ausbreitung in die ipsilaterale Nebenniere)
N: Lymphknoten	
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in regionärem/n Lymphknoten
M: Metastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Quelle: (6, 10)	

Ausgehend von der TNM-Klassifikation werden die Krankheitsstadien nach UICC wie folgt eingeteilt (10):

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

Prognostische Faktoren

Die Prognose des Nierenzellkarzinoms ist entscheidend abhängig vom Stadium bei Erstdiagnose. Eine kurative Chance besteht nur durch chirurgische Entfernung des Tumors bei lokal begrenzten Stadien. Beim fortgeschrittenen bzw. metastasierten Nierenzellkarzinom (UICC-Stadium IV: Ausdehnung des Tumorwachstums bis in benachbarte Organe/ Strukturen und/ oder Vorliegen von Metastasen) beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate trotz verschiedener schon verfügbarer Therapieoptionen nur etwa 16 % (11).

Zusätzlich spielen Risikofaktoren eine Rolle, welche die Prognose weiter beeinflussen. Im Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)-Score, auch Motzer-Score genannt, finden die folgenden Risikofaktoren Eingang (12):

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

Diese Kriterien aus dem Jahr 2002 stellen eine Überarbeitung des ursprünglich 1999 publizierten Modells dar und werden in dieser Form heute noch in vielen Studien angewendet. Außerdem fand im Jahr 2004 eine weitere Überarbeitung anhand einer Kohorte bereits vorthespielter Patienten statt (3).

Risikofaktoren in ursprünglicher Version 1999 (13):

- LDH > 1,5 des oberen Normwertes
- Serumcalcium (korrigierter Wert) > 10 mg/dl (> 2,5 mmol/l)
- Hämoglobin < unterem, geschlechtsspezifischem Normwert
- Karnofsky-Index < 80 %
- nicht erfolgte Nephrektomie

Risikofaktoren in Version 2004 (für vorthespielter Patienten) (14):

- Serumcalcium (korrigierter Wert) > 10 mg/dl (> 2,5 mmol/l)
- Hämoglobin < unterem, geschlechtsspezifischem Normwert
- Karnofsky-Index < 80 %

In Abhängigkeit von der Anzahl der vorliegenden Risikofaktoren wird die Prognose in der Zielpopulation als günstig (kein Risikofaktor), intermediär (1 oder 2 Risikofaktoren) oder schlecht (mehr als 2 Risikofaktoren) eingestuft. Eine günstige Prognose geht dabei mit einem 1- bzw. 3-Jahresüberleben von 71-83 % bzw. 31-45 %, eine intermediäre Prognose mit einem 1- bzw. 3-Jahresüberleben von 42-58 % bzw. 7-17 % und eine ungünstige Prognose mit einem 1- bzw. 3-Jahresüberleben von 12-20 % bzw. 0-2 % einher (12, 13).

Der MSKCC-Score ist am weitesten verbreitet. Alternativ können auch die dem MSKCC-Score verwandten Heng-Kriterien angewandt werden, die spezifisch für die Erfolgsprognose zielgerichteter Therapien beim metastasierten Nierenzellkarzinom entwickelt wurden (15).

Risikofaktoren im Modell:

- Hämoglobin niedriger als Normwert
- Korrigiertes Serumcalcium höher als Normwert
- Karnofsky-Performance-Status < 80 %
- Neutrophilen-Anzahl höher als Normwert
- Thrombozyten höher als Normwert
- Zeitraum von der Diagnose Nierenzellkarzinom bis Beginn Sunitinib (\leq 12 Monate)

Je nach Anzahl vorhandener Risikofaktoren werden die Patienten in eine gute (0 Faktoren), intermediäre (1-2 Faktoren) oder schlechte Prognosegruppe (\geq 3 Faktoren) unterteilt (15).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die im vorliegenden Dossier betrachtete Zielpopulation sind Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin. Das fortgeschrittene Nierenkarzinom entspricht weitestgehend dem Stadium IV der UICC-Einteilung (6, 10) und bezieht sich auf Patienten mit Metastasen oder einem nicht resezierbaren Primärtumor.

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

Das Nierenzellkarzinom ist weitgehend resistent gegen herkömmliche Zytostatika. Die Zellen dieser Tumorentität exprimieren in großem Ausmaß das Multidrug Resistance Protein-1 (MDR1), eine Efflux-Pumpe (p-Glykoprotein), wodurch diese Substanzen aktiv aus den Zellen heraus transportiert werden (3, 16). Wird der Tumor in einem frühen Stadium entdeckt, bestehen gute Heilungschancen durch eine partielle oder radikale Nephrektomie. Allerdings weisen 20-30 % der Patienten bereits bei Erstdiagnose Metastasen auf (3, 17-19). In diesem Stadium ist eine kurative Resektion im Allgemeinen nicht mehr möglich und die Therapie verfolgt eine palliative Zielsetzung. Diese Patienten sind auf möglichst effektive systemische Therapiealternativen angewiesen.

Das Nierenzellkarzinom ist ein durch eine deregulierte Angiogenese charakterisierter Tumor. VEGF ist dabei der wichtigste Wachstumsfaktor, der Angiogenese und Gefäßhalt bewirken kann. Da es beim Nierenzellkarzinom zu einer Überexpression von VEGF kommt, stellt die zielgerichtete Hemmung des VEGF-Signalweges die direkte therapeutische Option zur effektiven Angiogenesehemmung beim metastasierten Nierenzellkarzinom (mRCC) dar (20). Aus diesem Grund sind die VEGF-Signalwege wichtige therapeutische Angriffspunkte beim metastasierten Nierenzellkarzinom, über deren zielgerichtete Hemmung der Therapieerfolg bestimmt wird. Die Hemmung des Enzyms mechanistic Target of Rapamycin (mTOR) im PI3K-Akt-mTOR-Signalweg stellt eine weitere Möglichkeit dar, im späteren Verlauf der Signalkaskade die Angiogenese indirekt zu hemmen (21). Ein weiterer, neuer Ansatzpunkt ist die immunonkologische Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren. Checkpoint-Inhibitoren stimulieren das Immunsystem und stellen somit indirekt eine Immuntherapie gegen den Krebs dar. Die Interaktion zwischen Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1), das auf T-Zellen vorkommt, und seinem PD-1 Ligand (PD-L1), der nicht nur auf antigenpräsentierenden Zellen, sondern auch auf Tumorzellen exprimiert wird, führt zur Hemmung der zytotoxischen T-Zellaktivität (22). Es wird davon ausgegangen, dass eine Blockade der PD-1-PD-L1-Interaktion die Aktivität von T-Zellen fördert und somit die Anti-Tumor-Immunität wiederherstellt. Es kann sowohl der PD-1-Rezeptor als auch der PD-1 Ligand (PD-L1) blockiert werden, was die T-Zellaktivierung wiederherstellt und dadurch zur Kontrolle der Tumorausbreitung beiträgt (22, 23).

Die neuen zielgerichteten Substanzen (VEGF-Inhibitoren, mTOR-Inhibitoren; PD-1-Checkpoint-Inhibitor) haben die zuvor eingesetzten Zytokine (Interferon-alpha, Interleukin-2) im Laufe der letzten Dekade zunehmend abgelöst und stellen nunmehr den Behandlungsstandard in der Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms dar (24).

Behandlungsempfehlungen zur Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms

Allen Therapieleitlinien ist gemein, dass sie die Empfehlung für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen und metastasierten Nierenzellkarzinoms in Abhängigkeit der Prognose treffen (siehe auch Abschnitt 3.2.1). Diese wird anhand des MSKCC-Scores in günstig, intermediär und ungünstig eingeteilt (12). Die Zweitlinientherapie, die im Folgenden beschrieben wird, richtet sich vor allem nach der Art der Vorbehandlung und dem Allgemeinzustand der Patienten. Die Empfehlungen können sich nach Art der Histologie unterscheiden. Das klarzellige Nierenzellkarzinom stellt mit ca. 80 bis 90 % den häufigsten histologischen Subtyp unter den Nierenzellkarzinomen dar (3, 4). Daher konzentriert sich die Darstellung der Empfehlungen im Folgenden auf diesen Subtyp.

Europäische Behandlungsleitlinien

Die europäischen Fachgesellschaften European Society for Medical Oncology (ESMO) und European Association of Urology (EAU) geben die folgenden Empfehlungen zur systemischen Therapie des metastasierten, klarzelligen RCC in der Zweitlinie:

ESMO-Leitlinie

Die Leitlinien der ESMO empfehlen je nach vorangegangener Therapie die folgenden Behandlungsmöglichkeiten des metastasierten, klarzelligen Nierenzellkarzinoms in der Zweitlinie (6):

Tabelle 3-3: Behandlungsempfehlungen für das klarzellige mRCC in der Zweitlinie basierend auf der ESMO-Leitlinie

Vortherapie	Behandlung	Evidenzlevel ¹	Empfehlungsgrad ²
Nach Vortherapie mit Zytokinen:			
Standard	Axitinib	II	A
	Sorafenib	I	A
	Pazopanib	II	A
Option	Sunitinib	III	A
Nach Vortherapie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor:			
Standard	Nivolumab (MCBS 5) ³	I	A
	Cabozantinib ³	I	A
Option	Axitinib	II	B
	Everolimus	II	B
	Sorafenib	III	B
<p>1: Evidenzlevel:</p> <p>I Evidenz aus mindestens einer großen randomisierten kontrollierten Studie von guter methodischer Qualität (geringes Verzerrungspotenzial) oder Meta-Analyse methodisch guter randomisierter Studien ohne Heterogenität</p> <p>II Kleine oder große randomisierte Studien mit möglichem Verzerrungspotenzial (niedrigere methodische Qualität) oder Meta-Analyse solcher Studien bzw. von Studien mit nachgewiesener Heterogenität</p> <p>III Prospektive Kohortenstudien;</p> <p>2: Empfehlungsgrad:</p> <p>A Starke Evidenz der Wirksamkeit mit deutlichem klinischem Nutzen, nachdrücklich empfohlen</p> <p>B Starke oder moderate Evidenz der Wirksamkeit, jedoch mit eingeschränktem klinischen Nutzen, grundsätzlich empfohlen</p> <p>3: Sowohl Nivolumab als auch Cabozantinib werden bei Verfügbarkeit in der Zweitlinie nach Tyrosinkinase-Inhibitoren empfohlen; wenn beide Substanzen nicht verfügbar sind, werden entweder Axitinib oder Everolimus empfohlen.</p> <p>MCBS 5: ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale V1.0, Grad 5</p>			

EAU-Leitlinie

Die EAU empfiehlt in ihren evidenzbasierten Leitlinien zum Nierenzellkarzinom im Einzelnen folgende Substanzen zur Zweitlinientherapie des metastasierten, klarzelligen Nierenzellkarzinoms in Abhängigkeit der vorangegangenen Therapie (4):

Tabelle 3-4: Behandlungsempfehlungen für das klarzellige mRCC in der Zweitlinie basierend auf der EAU-Leitlinie

Vortherapie	Behandlung	Evidenzlevel ¹	Empfehlungsgrad ²
Nach Vortherapie mit Zytokinen:			
	Axitinib ³	-	A
Nach einer gegen VEGF gerichteten Vortherapie:			
basierend auf OS:	Nivolumab ⁴	2a	A
basierend auf PFS:	Cabozantinib ⁵	2a	A
	Axitinib ³	2a	A
	Sorafenib ⁶	2a	-
	Everolimus ⁷	2a	A
Nach Vortherapie mit Temsirolimus ⁸ :			
	zielgerichtete Therapie ⁹	4	-
<p>1: Evidenzlevel (soweit angegeben):</p> <p>2a Evidenz aus einer gut konzipierten, nicht randomisierten Studie</p> <p>4 Evidenz aus Berichten von Expertenausschüssen, Expertenmeinungen oder der klinischen Erfahrung von anerkannten Autoritäten</p> <p>2: Empfehlungsgrad (soweit angegeben):</p> <p>A Basierend auf klinischen Studien von guter Qualität und Konsistenz, welche die spezifischen Empfehlungen adressieren; mit mindestens einer randomisierten Studie</p> <p>3: Axitinib kann in Zweitlinie nach Zytokinen oder VEGF-Inhibitoren in der Erstlinie gegeben werden, wenn andere Arzneimittel nicht sicher, verträglich oder verfügbar sind</p> <p>4: Nivolumab wird nachdrücklich empfohlen für Patienten mit klarzelligem RCC mit Progress nach einer oder zwei Linien gegen VEGF gerichteter Therapie basierend auf einem OS-Vorteil gegenüber Everolimus</p> <p>5: Cabozantinib sollte Patienten mit klarzelligem RCC mit Progress nach einer oder zwei Linien gegen VEGF gerichteter Therapie gegeben werden basierend auf einem PFS-Vorteil gegenüber Everolimus</p> <p>6: Sorafenib war Axitinib hinsichtlich PFS aber nicht OS in einer RCT unterlegen</p> <p>7: Everolimus war Nivolumab hinsichtlich OS und Cabozantinib hinsichtlich PFS unterlegen und sollte nicht routinemäßig gegeben werden, wenn andere, überlegene Substanzen verfügbar sind. Everolimus kann Patienten mit klarzelligem RCC nach Versagen von gegen VEGF-gerichteter Therapie gegeben werden, wenn andere Arzneimittel nicht sicher, verträglich oder verfügbar sind</p> <p>8: Patienten mit schlechter Prognose</p> <p>9: Es existieren keine Daten für die Behandlung nach Temsirolimus in den weiteren Linien</p> <p>OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; RCC: Nierenzellkarzinom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>			

Deutsche Behandlungsleitlinien

Die Empfehlungen für Deutschland stammen aus der S3-Leitlinie und von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO).

S3-Leitlinie

Die deutsche S3-Leitlinie gibt folgende Behandlungsempfehlungen für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten Nierenzellkarzinoms (3):

Tabelle 3-5: Behandlungsempfehlungen für das fortgeschrittene und/oder metastasierte klarzellige RCC in der Zweitlinie basierend auf der deutschen S3-Leitlinie

Vorthherapie	Behandlung	Evidenzlevel¹	Empfehlungsgrad²
Nach Zytokinen:			
Standard	Axitinib	1+	0
Option	Pazopanib	1+	0
	Sorafenib	1+	0
Nach VEGF-Versagen:			
Standard	Cabozantinib	1b	A
	Nivolumab	1b	A
Option	Axitinib (nach Sunitinib)	1+	0
	Everolimus	1+	0
	Lenvatinib + Everolimus	1-	0
Nach Temsirolimus: ³			
Standard	Axitinib	2	0
	Cabozantinib	2	0
	Pazopanib	2	0
	Sorafenib	2	0
	Sunitinib	2	0
Nach Versagen eines mTOR-Inhibitors:			
Folgetherapie kann mittels eines TKI erfolgen		2	0
1: Evidenzgraduierung			
1+ Gut durchgeführte Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)			
1- Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)			

Vorthherapie	Behandlung	Evidenzlevel ¹	Empfehlungsgrad ²
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist		
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist.		
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist		
2: Empfehlungsgrad			
A Starke Empfehlung. Ausdrucksweise: soll/ soll nicht			
0 Empfehlung offen. Ausdrucksweise: kann /kann verzichtet werden			
3: Nach Temsirolimus in der Erstlinie ist formal keine weitere Therapie durch randomisierte kontrollierte Studien gesichert, prinzipiell wird jedoch eine Folgetherapie mit einem VEGFR-TKI empfohlen.			
mTOR: mechanistic Target of Rapamycin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor			

Die Wahl in der Zweitlinie richtet sich damit nach der in der Erstlinie eingesetzten Substanz:

Nach Vorthherapie mit Zytokinen kann Axitinib als Standardoption verwendet werden. Sorafenib oder Pazopanib können nach Zytokinen als Alternative zu Axitinib eingesetzt werden.

Nach Versagen einer VEGF-basierten Therapie soll die Folgetherapie aus Nivolumab oder Cabozantinib bestehen. Eine spezifische Sequenz der Substanzen kann nicht empfohlen werden, wobei nach Versagen von Nivolumab oder Cabozantinib auf die jeweils andere Substanz gewechselt werden kann. Bei einer Therapie mit Nivolumab rät die S3-Leitlinie zu einer engmaschigen Kontrolle auf immunvermittelte Nebenwirkungen bis 12 Monate nach Therapieende und umgehender Therapie im Falle des Auftretens Immuntherapie-assoziiertes Nebenwirkungen. In der Zweitlinientherapie nach Sunitinib kann Axitinib verwendet werden. Everolimus kann nach Versagen von mindestens einem VEGF-Inhibitor eingesetzt werden. Nach Versagen eines VEGF Inhibitors kann die Kombination aus Lenvatinib + Everolimus zur Zweitlinienbehandlung eingesetzt werden. Nach Versagen eines mTOR-Inhibitors kann die Folgetherapie mittels eines TKI erfolgen (3).

DGHO-Leitlinie

Für Deutschland wurden im Jahr 2013 von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie folgende Empfehlungen für die Zweitlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms ausgesprochen (7):

Tabelle 3-6: Behandlungsempfehlungen für das mRCC in der Zweitlinie basierend auf der DGHO-Leitlinie

	Behandlung
Nach Vortherapie mit Zytokinen:	
	Axitinib
	Pazopanib
	Sorafenib
Nach Vortherapie mit VEGFR-Inhibitoren	
	Axitinib
	Everolimus
	Sorafenib
Nach Vortherapie mit Temeosolimus	
	TKI als Option
TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VEGFR: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor	

Schon die Ergebnisse der Zulassungsstudie AXIS belegen, dass Axitinib eine wirksame und verträgliche Option nach Vortherapie mit Sunitinib oder einem Zytokin in der Therapiesequenz des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms ist (25). Seit der Markteinführung 2012 ist Axitinib mit weltweit über 42.000 behandelten Patienten ein essentieller Teil des Versorgungsalltags geworden.

Nicht alle Patienten sprechen auf einzelne Therapieoptionen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms an bzw. es kommt zu einer Resistenzentwicklung, sodass nach wie vor ein hoher Bedarf an einer Vielzahl von Therapien besteht. Axitinib ist ein im klinischen Alltag etabliertes Medikament mit einem bekannten Nebenwirkungsprofil und trägt so dazu bei, diesen Bedarf zu decken.

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, insbesondere unter Berücksichtigung der Therapielinie, ist begrenzt. Im Folgenden wird deshalb zunächst ein Überblick über die Inzidenz und Prävalenz des Nierenkarzinoms und des Nierenzellkarzinoms sowie alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede gegeben. Zu diesem Zweck werden Daten aus dem gemeinsam vom RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) herausgegebenen Bericht „Krebs in Deutschland“ sowie aus einer Online-Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten im RKI (ZfKD) herangezogen. Diese beruhen auf Daten einer Referenzregion, deren epidemiologische Register hohe Qualitätsanforderungen erfüllen (derzeit Saarland, Hamburg, Bremen, Schleswig-Holstein, Niedersachsen, Bayern, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Thüringen und der Regierungsbezirk Münster [NRW]) (1). Die Werte können folglich als repräsentativ für Deutschland betrachtet werden. Die Inzidenz- und Prävalenzschätzung durch diese Institutionen erfolgt dabei ohne Angabe einer Unsicherheit.

Im anschließenden Abschnitt 3.2.4 wird die Inzidenz und Prävalenz des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms in der Zielpopulation (nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin) auf Basis der verfügbaren Daten bestmöglich hergeleitet und die Unsicherheit der Schätzung diskutiert.

Inzidenz des Nierenzellkarzinoms

Gemäß der gemeinsamen Veröffentlichung von RKI und GEKID erkrankten im Jahre 2012 in Deutschland etwa 15.030 Personen neu an bösartigen Neubildungen der Niere (Diagnoseziffer C64 nach der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]). Für das Jahr 2016 wird diese Inzidenz auf etwa 16.500 Neuerkrankungen geschätzt (Tabelle 3-7) (1).

Ein neuerer Datenstand ist über die Datenbankabfrage des ZfKD verfügbar. Die Zahlen bewegen sich in einer ähnlichen Größenordnung, zeigen aber eine leicht rückläufige Tendenz. In der Datenbank wird für das Jahr 2012 die Zahl an Neuerkrankungen mit 15.402 (Männer: 9.712, Frauen 5.690) und für das Jahr 2013 mit 14.903 (Männer 9.356, Frauen 5.547) angegeben (26).

Tabelle 3-7: Inzidenz des Nierenkarzinoms (ICD-10: C64) in Deutschland nach Geschlecht (Neuerkrankungen)

Beobachtungsjahr	Gesamt	Männer	Frauen
2011	14.920	9.320	5.600
2012	15.030	9.500	5.530
2016 (Prognose)	16.500	10.400	6.100
Quelle (1)			

Die absoluten Neuerkrankungszahlen steigen bei den Männern seit Ende der 1990er Jahre kontinuierlich leicht an, während sie bei den Frauen seit 2009 leicht zurückgehen (Abbildung 1, A). Die altersstandardisierten Erkrankungsraten bösartiger Neubildungen der Niere einschließlich des Nierenkarzinoms bewegen sich seit Ende der 1990er Jahre bei Männern und Frauen auf einem konstanten Niveau (Abbildung 1, B), weswegen der leichte Anstieg der Inzidenz im Wesentlichen auf die Altersentwicklung in der Bevölkerung zurückgeführt wird. Bei den altersstandardisierten Mortalitätsraten zeigt sich bei beiden Geschlechtern ein leicht rückläufiger Trend (1).

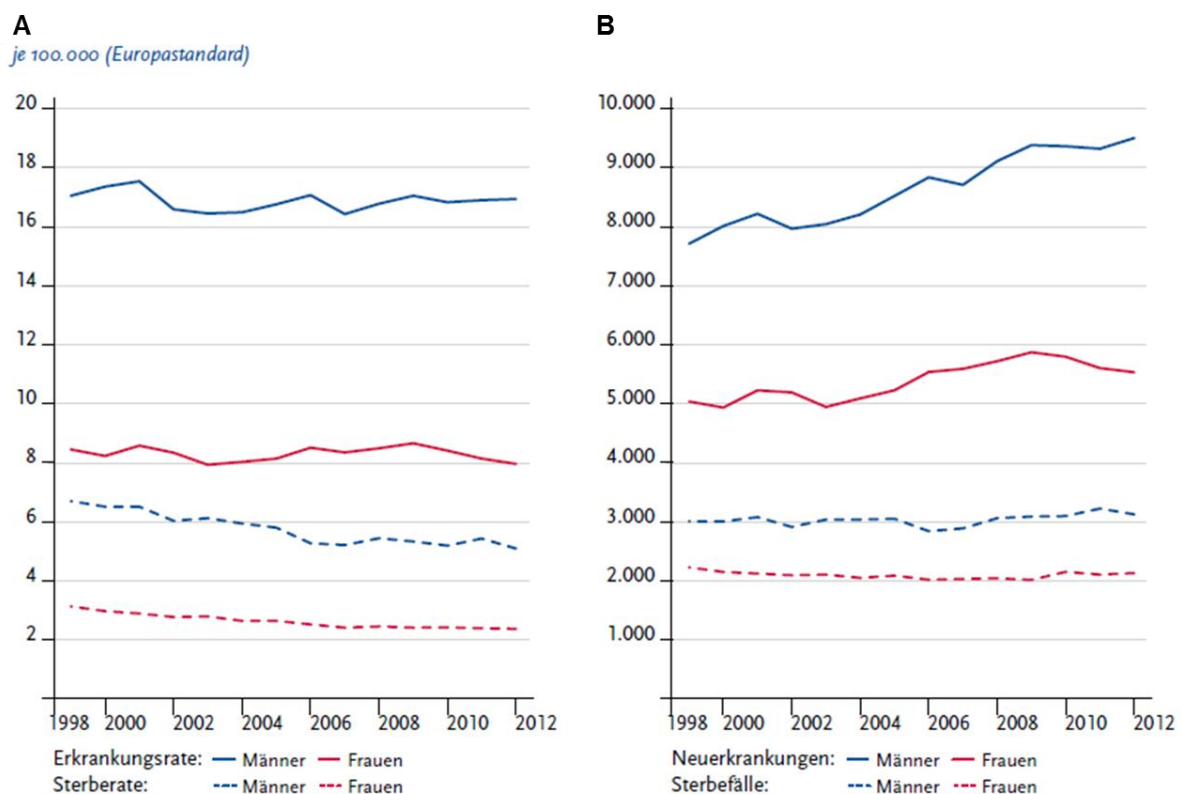


Abbildung 1: Entwicklung der Neuerkrankungen und Sterbefälle

A: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten je 100.000 (Europastandard), nach Geschlecht, ICD-10 C64, Deutschland 1999-2012. B: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, nach Geschlecht, ICD-10 C64, Deutschland 1999-2012

Quelle: (1)

Die Erkrankungsrate steigt mit dem Alter an und liegt bei Männern etwa doppelt so hoch wie bei Frauen (Abbildung 2). Das mittlere Erkrankungsalter bei Frauen liegt dabei bei 72 Jahren, bei Männern bei 68 Jahren (1).

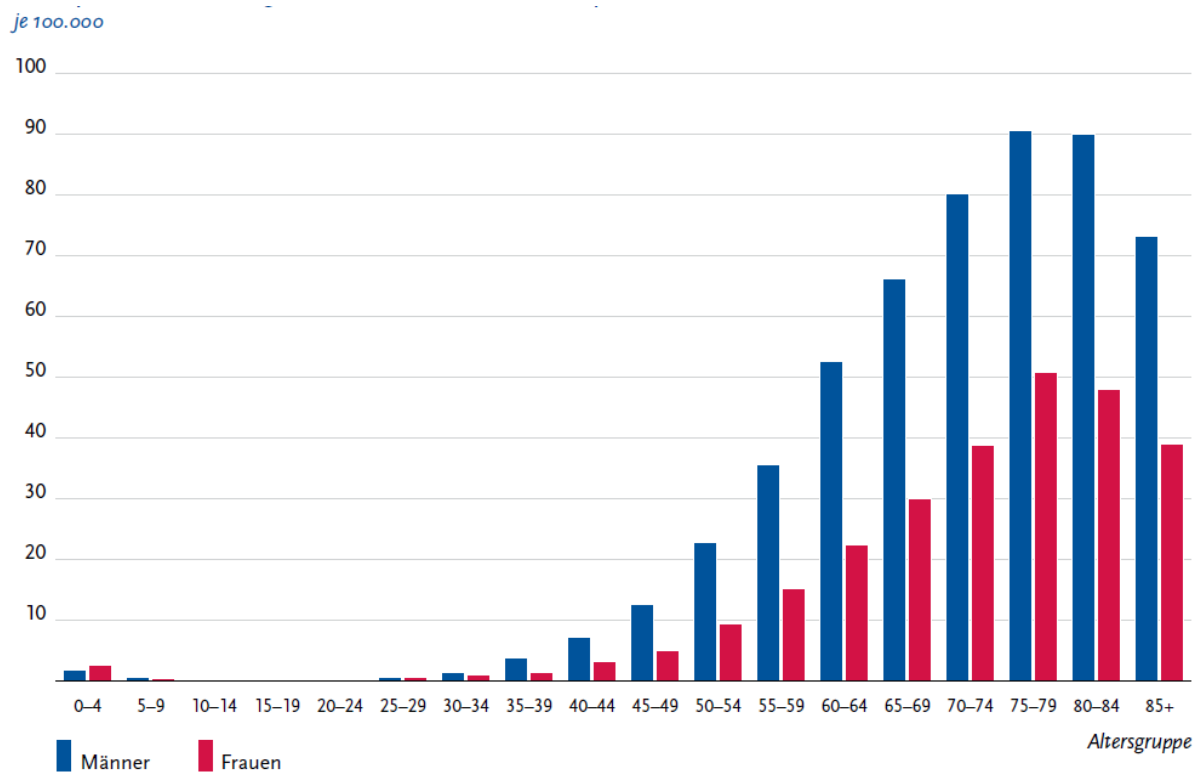


Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsraten je 100.000 nach Geschlecht, ICD-10 C64, Deutschland 2011 – 2012

Quelle: (1)

Der Anteil der Nierenzellkarzinome unter den Nierenkarzinomen wird für Erwachsene in Deutschland mit 90 % angegeben (1, 2). Für das Nierenzellkarzinom ergeben sich damit ausgehend von Tabelle 3-7 unter Anwendung des Faktors 0,9 folgende in Tabelle 3-8 dargestellten Inzidenzen.

Tabelle 3-8: Inzidenzschätzer des Nierenzellkarzinoms in Deutschland

Beobachtungsjahr	Gesamt	Männer	Frauen
2011	13.428	8.388	5.040
2012	13.527	8.550	4.977
2016 (Prognose)	14.850	9.360	5.490

Quelle: (1) (vgl. Tabelle 3-7) + Anwendung des Faktors 0,9

Prävalenz des Nierenzellkarzinoms

Die 5-Jahres-Prävalenz des Nierenkarzinoms ist eine übliche Maßzahl zur Angabe der Prävalenz und entspricht der Anzahl derjenigen Patienten zum Ende eines Jahres, die innerhalb der letzten 5 Jahre erkrankt sind. Die aktuellsten verfügbaren Daten aus der Datenbankabfrage des Zentrums für Krebsregisterdaten im RKI (ZfKD) liegen für das Jahr 2013 vor (27). Da das Nierenzellkarzinom, wie bereits beschrieben, einen Anteil von 90 % an allen Nierenkarzinomen ausmacht, ergeben sich aus diesen Zahlen unter Anwendung des Faktors 0,9 die Prävalenzen des Nierenzellkarzinoms (Tabelle 3-9)

Tabelle 3-9: 5-Jahres-Prävalenz des Nierenkarzinoms (ICD-10: C64) und des Nierenzellkarzinoms in Deutschland 2013

5-Jahres-Prävalenz	Gesamt	Männer	Frauen
(a) Nierenkarzinom ^a	58.548	36.407	22.141
(b) Nierenzellkarzinom ^b	52.693	32.766	19.927

a: Quelle: eigene Darstellung nach ZfKD-Datenbankanfrage (27)
b: Anwendung des Faktors 0,9 auf Zahlen aus (a)

Geschlechts- und altersspezifische Unterschiede zeigen sich, wie schon für die Inzidenz beschrieben, entsprechend auch bei der Prävalenz: Die 5-Jahres-Prävalenz steigt mit dem Alter an; Männer sind häufiger betroffen als Frauen (Tabelle 3-10). Altersspezifische Angaben zur Prävalenz liegen nur für die Altersgruppen 0-44 Jahre, 45-54 Jahre, 55-64 Jahre, 65-74 Jahre und 75 Jahre und älter vor.

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

Altersgruppe	(a) Nierenkarzinom ^a			(b) Nierenzellkarzinom ^b		
	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 und älter	19.411	10.481	8.930	17.470	9.433	8.037

a: Quelle: (28)
b: Anwendung des Faktors 0,9 auf 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 Erkrankungsrate des Nierenkarzinoms bewegen sich seit Ende der 1990er Jahre bei Männern wie Frauen auf einem konstanten Niveau und können weiterhin als konstant angenommen werden. Für die absoluten Neuerkrankungsrate wird jedoch aufgrund der Bevölkerungsentwicklung ein leichter Anstieg erwartet (1). Weitere Einflüsse auf die Inzidenzen sind zum derzeitigen Kenntnisstand nicht absehbar.

Um die Inzidenzentwicklung in den kommenden Jahren abzuschätzen, wird auf die Prognosen des Statistischen Bundesamtes zur alters- und geschlechtsspezifischen Bevölkerungsentwicklung (29) sowie auf die altersspezifischen Erkrankungsrate des RKI für das Nierenkarzinom (ICD-10 C64) (30) zurückgegriffen (siehe Tabelle 3-11 und Tabelle 3-12).

Tabelle 3-11: Annahmen zur Berechnung der Inzidenzentwicklung des Nierenkarzinoms (ICD-10: C64): altersspezifische Erkrankungsrate 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	2,0	18,12	18,22	18,30	18,34	18,36	18,32
5-9	0,6	17,96	18,00	18,12	18,20	18,35	18,45
10-14	0,2	18,33	18,33	18,22	18,25	18,25	18,25
15-19	0,1	20,22	19,85	19,55	19,15	18,87	18,75
20-24	0,3	22,86	22,74	22,63	22,51	22,08	21,53
25-29	0,8	26,94	26,40	25,80	24,98	24,60	24,46
30-34	1,5	26,96	27,62	28,10	28,63	28,45	27,95
35-39	3,4	26,09	26,53	26,9	27,01	27,29	27,63
40-44	7,9	24,13	24,43	24,82	25,48	26,02	26,52
45-49	13,3	30,01	28,16	26,56	25,38	24,52	24,31
50-54	21,6	35,25	34,75	33,90	32,72	31,38	29,75
55-59	33,9	32,04	33,07	33,83	34,29	34,50	34,38
60-64	53,7	26,36	27,05	27,93	28,84	29,78	30,67
65-69	67,3	22,61	23,05	23,30	23,58	24,05	24,59
70-74	79,8	16,90	16,92	17,34	18,77	19,77	20,42
75-79	93,1	18,75	18,15	17,3	15,53	14,39	14,29
80-84	89,2	11,71	12,66	13,41	14,03	14,35	13,99
85+	73,4	7,23	7,43	7,94	8,56	9,16	9,74

1: Quelle (30)
2: Quelle (29), Bevölkerungsprognose unter Berücksichtigung eines langfristigen jährlichen Wanderungssaldo von 200.000 Einwohnern (durchschnittlicher Wanderungssaldo 230.000 Einwohner)
Eigene Darstellung

Tabelle 3-12: 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 (pro 100.000) ²					
		2017	2018	2019	2020	2021	2022
0-4	2,8	17,19	17,29	17,36	17,42	17,41	17,41
5-9	0,8	17,09	17,12	17,24	17,30	17,45	17,51
10-14	0,1	17,38	17,39	17,29	17,34	17,34	17,35
15-19	0,2	19,11	18,75	18,48	18,11	17,85	17,74
20-24	0,2	21,60	21,50	21,37	21,27	20,85	20,31
25-29	0,8	25,26	24,73	24,12	23,32	22,99	22,84
30-34	1,2	25,41	25,87	26,23	26,64	26,40	25,98
35-39	1,7	25,23	25,50	25,67	25,61	25,72	25,89
40-44	3,2	23,56	23,77	24,08	24,70	25,13	25,54
45-49	5,2	29,29	27,53	26,01	24,83	23,98	23,73
50-54	8,6	34,45	33,98	33,15	32,08	30,80	29,22
55-59	14,3	32,07	33,02	33,70	34,06	34,18	34,08
60-64	21,7	27,51	28,04	28,76	29,62	30,53	31,39
65-69	30,5	24,66	25,25	25,56	25,78	26,15	26,57
70-74	39,1	19,38	19,31	19,75	21,37	22,60	23,39
75-79	49,3	23,46	22,66	21,49	19,30	17,81	17,67
80-84	47,4	16,90	18,13	19,06	19,80	20,13	19,57
85+	40,3	15,50	15,56	16,09	16,77	17,51	18,26

1: Quelle (30)
2: Quelle (29), Bevölkerungsprognose unter Berücksichtigung eines langfristigen jährlichen Wanderungssaldo von 200.000 Einwohnern (durchschnittlicher Wanderungssaldo 230.000 Einwohner)
Eigene Darstellung

Grundsätzlich wird angenommen, dass sich die Verschiebungen in der Alterspyramide innerhalb des betrachteten Zeithorizonts von 5 Jahren nur marginal auf den relativen Anteil der Nierenzellkarzinome an den neu diagnostizierten Nierenkrebserkrankungen von 90 % auswirken werden und dieser somit stabil bleibt. Die beiden folgenden Tabellen stellen basierend auf den Angaben in Tabelle 3-11 und Tabelle 3-12 und unter Anwendung des Faktors 0,9 die Prognose der Inzidenzentwicklung für das Nierenzellkarzinom nach Altersgruppen für Männer (Tabelle 3-13) und Frauen (Tabelle 3-14) dar.

Tabelle 3-13: Absolute Entwicklung der Inzidenz des Nierenzellkarzinoms - Männer

Altersgruppe (Jahre)	2017	2018	2019	2020	2021	2022
0-4	33	33	33	33	33	33
5-9	10	10	10	10	10	10
10-14	3	3	3	3	3	3
15-19	2	2	2	2	2	2
20-24	6	6	6	6	6	6
25-29	19	19	19	18	18	18
30-34	36	37	38	39	38	38
35-39	80	81	82	83	84	85
40-44	172	174	176	181	185	189
45-49	359	337	318	304	294	291
50-54	685	676	659	636	610	578
55-59	978	1.009	1.032	1.046	1.053	1.049
60-64	1.274	1.307	1.350	1.394	1.439	1.482
65-69	1.369	1.396	1.411	1.428	1.457	1.489
70-74	1.214	1.215	1.245	1.348	1.420	1.467
75-79	1.571	1.521	1.450	1.301	1.206	1.197
80-84	940	1.016	1.077	1.126	1.152	1.123
85+	478	491	525	565	605	643
20+ (Summe)	9.181	9.286	9.388	9.476	9.565	9.655
Quelle: eigene Berechnung auf Basis von altersspezifischen Erkrankungsraten des Nierenkarzinoms und der Prognose der Bevölkerungsentwicklung nach Altersgruppen (Tabelle 3-11) unter Anwendung des Faktors 0,9 (31)						

Tabelle 3-14: Absolute Entwicklung der Inzidenz des Nierenzellkarzinoms - Frauen

Altersgruppe (Jahre)	2017	2018	2019	2020	2021	2022
0-4	43	44	44	44	44	44
5-9	12	12	12	12	13	13
10-14	2	2	2	2	2	2
15-19	3	3	3	3	3	3
20-24	4	4	4	4	4	4
25-29	18	18	17	17	17	16
30-34	27	28	28	29	29	28
35-39	39	39	39	39	39	40
40-44	68	68	69	71	72	74
45-49	137	129	122	116	112	111
50-54	267	263	257	248	238	226
55-59	413	425	434	438	440	439
60-64	537	548	562	578	596	613
65-69	677	693	702	708	718	729
70-74	682	680	695	752	795	823
75-79	1.041	1.005	954	856	790	784
80-84	721	773	813	845	859	835
85+	562	564	584	608	635	662
20+ (Summe)	5.193	5.237	5.279	5.310	5.344	5.384

Quelle: eigene Berechnung auf Basis von altersspezifischen Erkrankungsrate des Nierenkarzinoms und der Prognose der Bevölkerungsentwicklung nach Altersgruppen (Tabelle 3-12) unter Anwendung des Faktors 0,9 (31)

Da die Angaben zu den altersspezifischen Erkrankungsrate nur gesammelt für die Altersgruppe von 15-19 Jahren verfügbar sind und die Patientenzahlen in dieser Gruppe vernachlässigbar klein sind (vgl. Tabelle 3-13 und Tabelle 3-14), werden hier die Angaben für Patienten ab 20 Jahren aufsummiert und diese als gute Näherung für die Inzidenzprognose erwachsener Patienten angesehen.

Die Prognosen zur Entwicklung der Inzidenz des Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen sind zusammenfassend in Tabelle 3-15 dargestellt. Bis zum Jahr 2022 ergibt sich daraus ein leichter Anstieg der jährlichen Inzidenz von 14.523 Patienten im Jahr 2018 auf bis zu 15.039 Patienten im Jahr 2022 (Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Prognose der Inzidenz des Nierenzellkarzinoms von 2017 bis 2022

Jahr	Gesamtinzidenz	Inzidenz Männer	Inzidenz Frauen
2017	14.374	9.181	5.193
2018	14.523	9.286	5.237
2019	14.667	9.388	5.279
2020	14.786	9.476	5.310
2021	14.909	9.565	5.344
2022	15.039	9.655	5.384

Quelle: eigene Berechnung auf Basis der altersspezifischen Erkrankungsraten des Nierenkarzinoms und der Prognose der Bevölkerungsentwicklung nach Altersgruppen (Tabelle 3-11 [Männer] und Tabelle 3-12 [Frauen]) unter Anwendung des Faktors 0,9 (31)

Annahmen zur Entwicklung der Prävalenz

Es liegen keine Daten zur zukünftigen Prävalenzentwicklung des Nierenzellkarzinoms in Deutschland vor und Annahmen über die Entwicklung sind mit Unsicherheiten behaftet. In einer schwedischen populationsbasierten Studie konnte ein verlängertes Gesamtüberleben für Patienten mit Nierenzellkarzinom und Erstdiagnose (2006 bis 2008) nach Einführung der zielgerichteten Therapien im Vergleich zu Patienten mit Erstdiagnose im Zeitraum 2000 bis 2005 gezeigt werden (32). Auch eine retrospektive Studie aus Dänemark bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom, die in den Jahren 2006 bis 2010 in der Erstlinie eine Immuntherapie oder eine zielgerichtete Therapie erhielten, konnte zeigen, dass sich in diesem Zeitraum das Gesamtüberleben durch die Einführung zielgerichteter Behandlungsoptionen signifikant verlängert hat (33).

Durch die Zulassung von 10 zielgerichteten Substanzen zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms in den letzten 11 Jahren und die zunehmende Erfahrung der Therapeuten beim Therapiemanagement ist zu erwarten, dass das Gesamtüberleben der Patienten durch die Therapiemöglichkeiten weiter steigt. Dadurch würde auch die Prävalenz steigen; dieser Anstieg kann allerdings nicht quantifiziert werden.

Im Folgenden wird zunächst ein Überblick über die Entwicklung der 1- und 5-Jahres-Prävalenzen für das Nierenkarzinom (ICD-10: C64) in den vergangenen Jahren gegeben, als zielgerichtete Therapeutika bereits verfügbar waren (Tabelle 3-16) (27).

Tabelle 3-16: Beobachtete 1- und 5-Jahres-Prävalenz des Nierenkarzinoms (ICD-10: C64) und des Nierenzellkarzinoms in Deutschland in den Jahren 2009 bis 2013

	Nierenkarzinom ^a			Nierenzellkarzinom ^b		
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
a: Quelle: (27)						
b: Anwendung des Faktors 0,9 auf Zahlen aus (a)						

Unter der Annahme eines weitgehend konstanten Anteils der Prävalenten an der Gesamtbevölkerung wird die aktuellste Prävalenzangabe aus dem Jahr 2013 verwendet, um die Entwicklung der Prävalenz in den kommenden Jahren abzuschätzen. Dazu werden die Prognosen des Statistischen Bundesamtes zur Bevölkerungsentwicklung zugrunde gelegt und der entsprechende Prävalenzanteil berechnet (Tabelle 3-17).

Tabelle 3-17: Prognostizierte 1- und 5-Jahres-Prävalenz des Nierenzellkarzinoms in Deutschland für die Jahre 2015 bis 2022

	Nierenkarzinom			Nierenzellkarzinom		
1-Jahres-Prävalenz						
Jahr	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen
2015	13.420	8.436	4.984	12.078	7.592	4.486
2016	13.462	8.470	4.992	12.116	7.623	4.493
2017	13.495	8.497	4.998	12.145	7.647	4.498
2018	13.519	8.517	5.002	12.167	7.665	4.502
2019	13.532	8.530	5.002	12.179	7.677	4.502
2020	13.535	8.535	5.000	12.182	7.682	4.500
2021	13.529	8.533	4.996	12.176	7.680	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
2015	59.011	36.773	22.238	53.110	33.096	20.014
2016	59.199	36.923	22.276	53.279	33.231	20.048
2017	59.343	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	53.566	33.484	20.082
2021	59.486	37.195	22.291	53.538	33.476	20.062
2022	59.446	37.179	22.267	53.501	33.461	20.040
Eigene Berechnung: (34) Die Prävalenzentwicklung wurde anhand des Anteils der Prävalenz (vgl. Tabelle 3-16) an der Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2013 (35) und der Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamtes (Variante G1-L1-W2 „Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung“) (29) geschätzt. Anteil 1-Jahres-Prävalenz an der Bevölkerung (2013): Männer: 0,021 %, Frauen: 0,012 % Anteil 5-Jahres-Prävalenz an der Bevölkerung (2013): Männer 0,092 %, Frauen 0,054 %						

Auf Basis der vorliegenden Daten ist vermutlich in den nächsten 5 Jahren mit einer weitgehend gleichbleibenden Prävalenz mit nur geringen Schwankungen zu rechnen, allerdings sind die Prognosen mit Unsicherheiten behaftet. Die Verfügbarkeit neuer Therapiealternativen kann die Überlebenszeit der Patienten verlängern und damit unter der Annahme gleichbleibender Neuerkrankungsraten die Prävalenz erhöhen. Ferner ist die alters- und geschlechtsspezifische Bevölkerungsentwicklung als Basis der Prognosen zur Inzidenzentwicklung nicht genau vorhersagbar und derzeit durch verstärkte Immigration im Wandel begriffen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-18: 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)
Axitinib (Zytokin-Population)	3-7	3-6
Axitinib (Sunitinib-Population)	549-2.768	475-2.396
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 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.

Axitinib ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell cancer, RCC) bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin. Im Folgenden wird die schrittweise Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation sowie die Berechnung des entsprechenden Anteils an Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)-Patienten erläutert.

Das Vorgehen orientiert sich an der Herangehensweise des Nivolumab-Dossiers zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie (36, 37).

Schritt 1: Anzahl der Patienten mit einem Nierenzellkarzinom

Wie bereits in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, wird die Anzahl der Patienten mit einem Nierenzellkarzinom ausgehend von der Anzahl der Patienten mit einem Nierenkarzinom (ICD-10: C64) hergeleitet (vgl. Tabelle 3-7 und Tabelle 3-8).

Zur Berechnung der Anzahl der Patienten, die innerhalb eines Jahres an einem Nierenzellkarzinom erkrankt sind, wird zum einen die aktuellste Inzidenz-Prognose des RKI für das Jahr 2016 herangezogen. Da dies ohne Berücksichtigung der Prävalenzraten zu einer Unterschätzung der Populationsgröße führen würde, wird außerdem die prognostizierte 1-Jahres-Prävalenz für 2015 miteinbezogen, was der Anzahl aller in diesem Jahr erkrankten Patienten entspricht (siehe Tabelle 3-17). Die Berücksichtigung der 1-Jahres-Prävalenz lässt zwar all jene Patienten außen vor, die vor mehr als einem Jahr erkrankt sind. Allerdings wird davon ausgegangen, dass dies nur auf sehr wenige Patienten zutrifft. Entsprechend wird für die Anzahl der Patienten, die im Jahr 2016 an einem Nierenzellkarzinom erkrankt sind, eine Spanne von 14.850-26.928 angenommen (Tabelle 3-19).

Tabelle 3-19: Schritt 1: Spanne für die Anzahl der Patienten mit einem Nierenzellkarzinom

Schritt 1	Gesamt	Männer	Frauen
Unterer Wert: Prognose der Inzidenz 2016 ^a	14.850	9.360	5.490
Prognose der 1-Jahres-Prävalenz 2015 ^b	12.078	7.592	4.486
Oberer Wert: Summe aus prognostizierter Inzidenz 2016 und prognostizierter 1-Jahres-Prävalenz 2015	26.928	16.952	9.976
a: Quelle: (1) + Anwendung des Faktors 0,9; vgl. Tabelle 3-8 b: Quelle: Eigene Berechnung (34)			

Schritt 2: Anzahl der Patienten mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom (UICC-Stadium IV)

Im nächsten Schritt wird die Anzahl derjenigen Patienten unter den Nierenzellkarzinom-Patienten (vgl. Tabelle 3-19) bestimmt, die an einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom erkrankt sind. Das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom bezieht sich auf Patienten mit Metastasen oder einem nicht bzw. nicht vollständig resezierbaren Primärtumor und entspricht damit weitgehend dem UICC-Stadium IV. Hierzu werden zum einen jene Patienten berücksichtigt, deren Erkrankung in einem fortgeschrittenen Stadium erstmals diagnostiziert wird (Schritt 2a, Erstdiagnose), als auch jene Patienten, deren Erkrankung aus einem früheren in das fortgeschrittene Stadium fortschreitet (Schritt 2b, Progress), und die Patientenzahlen aufsummiert.

Schritt 2a: Erstdiagnose im fortgeschrittenen Stadium

Der Anteil an Neudiagnosen im fortgeschrittenen Stadium des Nierenkrebs (UICC IV) wird einer deutschlandweiten Auswertung von Daten klinischer Krebsregister durch die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. und des Kooperationsverbundes Qualitätssicherung entnommen. Der Anteil der Patienten im Stadium IV zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag im Jahr 2011 bei 13,5 % (38) (Tabelle 3-20).

Schritt 2b: Progress aus einem früheren Stadium ins fortgeschrittene Stadium

Es ist anzunehmen, dass Patienten, deren Erstdiagnose in ein frühes Erkrankungsstadium fällt, zunächst in kurativer Absicht operativ behandelt werden. Für die Abschätzung der Patientenzahl, die aus einem frühen Stadium in das hier relevante fortgeschrittene Stadium fortschreitet, können also Daten zur Progression bzw. Rezidiv nach operativer Therapie herangezogen werden. Von 701 Patienten, die sich zwischen 1989 und 2002 am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center einer Nephrektomie unterzogen, erlebten 10,3 % eine Rezidiv (39). In einer aktuellen Auswertung der CORONA-Datenbank, die 8.873 Patienten nach operativer Therapie umfasst, zeigte sich bei einem Anteil von 15,2 % ein Fortschreiten der Erkrankung während der Nachbeobachtungszeit (40). In einer weiteren aktuellen Registerauswertung finden sich Angaben zum Auftreten von Metastasen bei Patienten, die bei Erstdiagnose noch keine Metastasen aufwiesen. Das RCC-Register wird derzeit von 5 pharmazeutischen Unternehmen finanziell unterstützt und umfasst Daten von 1.327 Patienten in Deutschland, die in onkologischen Praxen systemisch palliativ behandelt wurden. Bei 22 % der Patienten mit einer M0-Erstdiagnose wurden innerhalb eines Jahres Metastasen festgestellt. Da das Register nur systemisch palliativ behandelte Patienten einschließt, ist es denkbar, dass Patienten mit einem raschen Fortschreiten der Erkrankung überrepräsentiert werden. Der dort beschriebene Anteilswert wird daher in der vorliegenden Berechnung als Obergrenze herangezogen (41). Die beschriebenen Anteile werden in Schritt 2b zur Berechnung einer Spanne herangezogen, basierend auf den Patienten, die in einem früheren Stadium (Stadium I-III, entsprechend 82,5 % der Patienten nach (38)) mit einer kurativen Therapie behandelt werden. Hierbei werden ein Anteil von 10,3 % für den Minimalwert und ein Anteil von 22 % für den Maximalwert herangezogen (Tabelle 3-20).

Tabelle 3-20: Schritt 2: Spanne für die Anzahl der Patienten beider Geschlechter mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom

Schritt 2	Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 2a		
Erstdiagnose – Stadium IV	13,5 % von 14.850 = 2.005	13,5 % von 26.928 = 3.635
Schritt 2b		
Anzahl der Patienten, die in einem frühen Stadium kurativ behandelt werden:	82,5 % von 14.850 = 12.251	82,5 % von 26.928 = 22.216
Progress in Stadium IV	10,3% von 12.251 = 1.262	22 % von 22.216 = 4.888
Schritt 2 gesamt: Erstdiagnose + Progress	3.267	8.523

Somit wird für die Anzahl der Patienten, die an einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom erkrankt sind, eine Spanne von 3.267-8.523 Patienten angenommen.

Die so für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom bestimmte Inzidenz ist mit einer gewissen Unsicherheit behaftet. So lässt sich eine leichte Überschätzung erwarten, da alle Altersgruppen inklusive Kinder berücksichtigt werden. Bei Kindern stehen jedoch andere Nierenkrebsarten im Vordergrund; der Anteil der Nierenzellkarzinome liegt bei Kindern zwischen 1,9 % und 6 % gegenüber 90 % bei Erwachsenen (42).

Schritt 3: Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in Zweitlinientherapie

Zur Abschätzung des Anteils der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die in Zweitlinie behandelt werden, wird der 16. Interim-Bericht einer Registerstudie (RCC-Register) herangezogen. Das RCC-Register wird derzeit von 5 pharmazeutischen Unternehmen finanziell unterstützt und umfasst Daten von 1.327 Patienten in Deutschland, die in onkologischen Praxen systemisch palliativ behandelt wurden (41).

Darin wird anhand einer Verlaufsanalyse der ersten 550 prospektiv dokumentierten Patienten im Register der Anteil aller Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten, mit 56 % angegeben. Ausgehend von der Anzahl der Patienten, die an einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom erkrankt sind (vgl. Tabelle 3-20), lässt sich die Anzahl der in Zweitlinie behandelten Patienten als Spanne von 1.830-4.773 Patienten angeben (Tabelle 3-21).

Tabelle 3-21: Schritt 3: Spanne für die Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die in Zweitlinie behandelt werden.

Schritt 3	Unterer Wert	Oberer Wert
Patienten mit fortgeschrittenem RCC in Zweitlinientherapie	56 % von 3.267 = 1.830	56 % von 8.523 = 4.773

Schritt 4: Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder mit einem Zytokin

Für das vorliegende Dossier sind die beiden Teilpopulationen „nach Versagen von einem Zytokin“ (Zytokin-Population) und „nach Versagen von Sunitinib“ (Sunitinib-Population) relevant. Als Quellen werden wiederum Auswertungen des RCC-Registers sowie Daten eines Pfizer-internen Tracking Survey herangezogen. Da es sich bei den Quellen um ein industriefinanziertes Register bzw. um eine Erhebung zur Quantifizierung von Verordnungshäufigkeiten handelt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Daten durch selektiven Einschluss von Ärzten verzerrt sind. Obschon die Quellen Limitationen haben, werden sie dennoch als die bestverfügbare Datengrundlage angesehen.

4.1: Zytokin-Population

Im ersten Dossier zur Nutzenbewertung von Axitinib wurde ein Anteil von 0,3 % für die Zytokintherapie in der Erstlinie beschrieben (43). Da dieser Anteil durch den zunehmenden Einsatz zielgerichteter Therapien rückläufig ist, wird im vorliegenden Dossier mit einem Anteil von 0,15 % gerechnet. Somit ergibt basierend auf den in Frage kommenden, in Zweitlinie behandelten Patienten (vgl. Tabelle 3-21) eine Spanne für die Zielpopulation von 3-7 Patienten (Tabelle 3-22).

4.2: Sunitinib-Population

Den Daten des RCC-Registers zufolge erhielten, über den Zeitraum von 2007 bis 2016 gesehen, 662 von insgesamt 1.327 der in Erstlinie behandelten Patienten Sunitinib, was einem Anteil von 50 % entspricht. Über die Jahre ging dieser Anteil jedoch konstant zurück und lag 2015/ 2016 nur noch bei 30 % (41). Daten des zu Marktforschungszwecken erhobenen Tracking Survey weisen aktuell einen Anteil von Sunitinib an den Erstlinientherapien von 58 % aus (44). Wendet man diese Anteile (30-58 %) auf die in Frage kommenden, in Zweitlinie behandelten Patienten (vgl. Tabelle 3-21) an, so erhält man eine Spanne für die Zielpopulation von 549-2.768 Patienten (Tabelle 3-22).

Tabelle 3-22: Schritt 4: Spanne für die Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die nach Versagen von Sunitinib oder einem Zytokin in Zweitlinie behandelt werden.

Schritt 4	Unterer Wert	Oberer Wert
4.1 Zytokin-Population	0,15 % von 1.830 = 3	0,15 % von 4.773 = 7
4.2 Sunitinib-Population	30 % von 1.830 = 549	58 % von 4.773 = 2.768

Schritt 5: Anzahl der GKV-Patienten mit fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder mit einem Zytokin

Nach den aktuellen GKV-Kennzahlen betrug 2016 der Anteil der GKV-Mitglieder 86,55 % (45). Dies entspricht einem Anteil von 86,55 % an den in Schritt 1-4 hergeleiteten Patientenzahlen (vgl. Tabelle 3-18).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 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 3-23: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Axitinib	Zytokin-Population	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	3-6
Axitinib	Sunitinib-Population	Zusatznutzen nicht belegt	475-2.396
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 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 in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 hergeleiteten Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.

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 3.2 erstreckte sich über einen Zeitraum von Juni 2016 bis März 2017. Das genaue Datum der Abfragen offizieller Quellen (z.B. Statistisches Bundesamt, ZfKD) ist den jeweiligen Referenzen zu entnehmen und aus den abgelegten PDFs ersichtlich.

Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Angaben zur Beschreibung der Erkrankung, der aktuellen Behandlungsempfehlungen und des therapeutischen Bedarfs entstammen den aktuell gültigen Fassungen deutscher und europäischer Leitlinien sowie zusätzlichen, in einer orientierenden Recherche identifizierten Publikationen. Alle verwendeten Quellen sind an den entsprechenden Stellen zitiert und in der Referenzliste in Abschnitt 3.2.7 aufgeführt.

Abschnitt 3.2.3 bis 3.2.5

Für die Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung wurde insbesondere auf die von RKI und GEKID herausgegebene Publikation „Krebs in Deutschland“, Online-Datenbankabfragen beim ZfKD und Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Bevölkerungsentwicklung zurückgegriffen. Zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der

Zielpopulation dienten Krebsregisterdaten, in einer Handsuche identifizierte und an den entsprechenden Stellen zitierte Fachpublikationen sowie Marktforschungsdaten von Pfizer. Der Anteil der GKV-versicherten Patienten an der Zielpopulation wurde mithilfe der aktuellen GKV-Kennzahlen bestimmt. Die Berechnungsschritte zur Herleitung der Patientenzahlen sind in den jeweiligen Abschnitten erläutert. Alle herangezogenen Quellen sind an den entsprechenden Stellen zitiert und in der Referenzliste in Abschnitt 3.2.7 aufgeführt.

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 (RKI). Krebs in Deutschland 2011/2012, 10. Ausgabe, Niere. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland eV (Hrsg) [Internet]. 2015 [Zugriffsdatum: 29.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html.
- (2) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF), . Nierenkrebs im metastasierten Stadium. Patientenleitlinie zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms (Aug 2016). 2016 [Zugriffsdatum: 09.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-017OLp_S3_Nierenkrebs_metastasiert_2016-09.pdf.
- (3) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF),. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.1, 2017, AWMF Registernummer: 043/017OL. S3-Leitlinie. Stand Februar 2017. 2017 [Zugriffsdatum: 09.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-017OL-1_S3_Nierenzellkarzinom_2017-03.pdf.
- (4) Ljungberg B, et al., European Association of Urology (EAU) Guidelines on Renal Cell Carcinoma. Update March 2016. 2016 [Zugriffsdatum: 24.10.2016]. Verfügbar unter: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Extended-Guidelines-2016-Edn.pdf>.
- (5) Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. The New England journal of medicine. 2005;353(23):2477-90.
- (6) 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.
- (7) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Nierenzellkarzinom (Hypernephrom), Stand Februar 2013 [Zugriffsdatum: 26.07.2016]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@view/html/index.html>.

- (8) Umbreit EC, Shimko MS, Childs MA, Lohse CM, Cheville JC, Leibovich BC, et al. Metastatic potential of a renal mass according to original tumour size at presentation. *BJU international*. 2012;109(2):190-4; discussion 4. Epub 2011/05/12.
- (9) Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23(4):973-80.
- (10) Union for International Cancer Control (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours -7th edition. Changes between the 6th and 7th editions. Gospodarowicz M, Wittekind C, Sobin L (eds) Wiley-Blackwell. 2009.
- (11) Tumorregister München. ICD-10 C64: Nierenkarzinom Survival. 2016 [Zugriffsdatum: 26.10.2016]. Verfügbar unter: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64_G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf.
- (12) 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.
- (13) 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.
- (14) Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(3):454-63.
- (15) 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.
- (16) Amato RJ. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Seminars in oncology*. 2000;27(2):177-86. Epub 2000/04/18.
- (17) Fisher R, Gore M, Larkin J. Current and future systemic treatments for renal cell carcinoma. *Seminars in cancer biology*. 2013;23(1):38-45. Epub 2012/06/19.
- (18) Krabbe LM, Haddad AQ, Westerman ME, Margulis V. Surgical management of metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapies. *World journal of urology*. 2014;32(3):615-22.
- (19) Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Pantuck AJ, Figlin RA, Belldegrun AS. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *The Journal of urology*. 2005;174(2):466-72; discussion 72; quiz 801.
- (20) Rini BI, Small EJ. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(5):1028-43. Epub 2004/11/10.
- (21) Meric-Bernstam F, Gonzalez-Angulo AM. Targeting the mTOR signaling network for cancer therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(13):2278-87. Epub 2009/04/01.

- (22) Homet Moreno B, Ribas A. Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers. *British journal of cancer*. 2015;112(9):1421-7.
- (23) Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature reviews Cancer*. 2012;12(4):252-64.
- (24) Stukalin I, Alimohamed N, Heng DY. Contemporary Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Oncology reviews*. 2016;10(1):295. Epub 2016/07/30.
- (25) Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9807):1931-9.
- (26) Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage: C64, Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland, für die Jahre 2009 bis 2013. 2017 [Zugriffsdatum: 23.01.2017]. Verfügbar unter: www.krebsdaten.de/abfrage.
- (27) Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage: C64, 1- und 5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen, für die Jahre 2009 bis 2013. 2017 [Zugriffsdatum: 23.01.2017]. Verfügbar unter: www.krebsdaten.de/abfrage.
- (28) Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage: C64, 5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland nach Geschlecht und Altersgruppen für das Jahr 2013. 2017 [Zugriffsdatum: 29.01.2017]. Verfügbar unter: www.krebsdaten.de/abfrage.
- (29) Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2013). Variante G1-L1-W2. Nach Geschlecht, Insgesamt. 2016 [Zugriffsdatum: 02.06.2016]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Bevoelkerungsvorausberechnung.html>.
- (30) Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage: C64, Inzidenz, Rohe Rate in Deutschland pro 100.000 Einwohner, nach Geschlecht und Altersgruppen für die Jahre 2008 bis 2012. 2016 [Zugriffsdatum: 26.10.2016]. Verfügbar unter: www.krebsdaten.de/abfrage.
- (31) Pfizer. Eigene Berechnung: Altersspezifische Inzidenzprognose. 2017.
- (32) Wahlgren T, Harmenberg U, Sandstrom P, Lundstam S, Kowalski J, Jakobsson M, et al. Treatment and overall survival in renal cell carcinoma: a Swedish population-based study (2000-2008). *British journal of cancer*. 2013;108(7):1541-9.
- (33) Soerensen AV, Donskov F, Hermann GG, Jensen NV, Petersen A, Spliid H, et al. Improved overall survival after implementation of targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from the Danish Renal Cancer Group (DARENCA) study-2. *Eur J Cancer*. 2014;50(3):553-62.
- (34) Pfizer. Eigene Berechnung: prognostizierte Entwicklung der 1- und 5-Jahres-Prävalenz. 2017.
- (35) Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand zum 31.12.2013. 2017 [Zugriffsdatum: 23.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
- (36) Bristol-Myers Squibb GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nivolumab (Opdivo®). Modul 3D. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1443/2016-04-29_Modul3D_Nivolumab.pdf.
- (37) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage

- XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –Nivolumab (neues Anwendungsgebiet), Stand 20. Oktober 2016. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2731/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_Nierenzellkarzinom_D-230_BAnz.pdf.
- (38) Günther B, Wegener G. Versorgungssituation beim Nierenzellkarzinom in Deutschland 21.02.2014. 5 Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz., 2014.
- (39) Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, Reuter V, Motzer R, Goetzl M, et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2005;173(1):48-51. Epub 2004/12/14.
- (40) 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. Epub 2016/02/24.
- (41) iOMEDICO AG. Tumour Registry Advanced Renal Cell Carcinoma. Interim Report August 2016. Database Cut 15.05.2016. 2016.
- (42) Selle B, Furtwangler R, Graf N, Kaatsch P, Bruder E, Leuschner I. Population-based study of renal cell carcinoma in children in Germany, 1980-2005: more frequently localized tumors and underlying disorders compared with adult counterparts. *Cancer*. 2006;107(12):2906-14.
- (43) Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Axitinib (Inlyta®). Modul 3A. 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-155/2012-09-27_Modul3A_Axitinib.pdf.
- (44) Pfizer Oncology. Dynamic mRCC Monthly Tracking Survey. September 2016 (June-July/August-September dynamics). 2016.
- (45) GKV Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung. Zuletzt aktualisiert: Dezember 2016 [Zugriffsdatum: 04.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2016_q3/GKV_Kennzahlen_Booklet_Q3-2016_300dpi_2016-12-14.pdf.

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 3-24 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 3.1). 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 3-24: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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				
Axitinib	Zytokin-Population	Kontinuierlich ¹ 2 x täglich eine Filmtablette zu 5 mg entsprechend einer empfohlenen Dosierung von 2 x 5 mg	Kontinuierlich ¹	365 Tage
Axitinib	Sunitinib-Population	Kontinuierlich ¹ 2 x täglich eine Filmtablette zu 5 mg entsprechend einer empfohlenen Dosierung von 2 x 5 mg	Kontinuierlich ¹	365 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Sorafenib	Zytokin-Population	Kontinuierlich ² 2 x täglich zwei Filmtabletten zu 200 mg in einer empfohlenen Dosierung von 2 x 400 mg	Kontinuierlich ²	365 Tage
Everolimus	Sunitinib-Population	Kontinuierlich ³ 1 x täglich eine Tablette in einer empfohlenen Dosierung von 1 x 10 mg	Kontinuierlich ³	365 Tage
Nivolumab	Sunitinib-Population	Zyklisch ⁴ Infusion von 3 mg/kg Körpergewicht, einmal alle zwei Wochen	26 [52 Wochen / 2]	1 Tag je Zyklus
<p><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></p> <p>1: Die Behandlung mit Axitinib sollte so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis inakzeptable Toxizität auftritt, die nicht durch gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln oder Dosisanpassungen beherrschbar ist (1).</p> <p>2: Die Behandlung mit Sorafenib sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird, oder bis ein nicht mehr akzeptables Ausmaß an Toxizität auftritt (2).</p> <p>3: Die Behandlung mit Everolimus sollte so lange fortgesetzt werden, solange ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis inakzeptable toxische Nebenwirkungen auftreten (3).</p> <p>4: Die Behandlung mit Nivolumab sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird (4).</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Sowohl Axitinib als auch Sorafenib und Everolimus sollen gemäß Fachinformation kontinuierlich verabreicht werden, so lange ein klinischer Nutzen besteht und keine inakzeptablen Toxizitäten auftreten (1-3). Die theoretische Dauer der Behandlung mit Axitinib, Sorafenib und Everolimus beträgt also 365 Tage pro Jahr.

Gemäß Fachinformation wird Nivolumab alle 2 Wochen intravenös über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird (4). Dementsprechend können 26 Zyklen (alle 2 Wochen ein Behandlungstag) pro Jahr durchgeführt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 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 3-24). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: 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			
Axitinib	Zytokin-Population	Kontinuierlich ¹	365 Tage
Axitinib	Sunitinib-Population	Kontinuierlich ¹	365 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Sorafenib	Zytokin-Population	Kontinuierlich ²	365 Tage
Everolimus	Sunitinib-Population	Kontinuierlich ³	365 Tage
Nivolumab	Sunitinib-Population	Zyklisch: einmal alle 2 Wochen ⁴	26 Tage
<p><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></p> <p>1: Die Behandlung mit Axitinib sollte so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis inakzeptable Toxizität auftritt, die nicht durch gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln oder Dosisanpassungen beherrschbar ist (1).</p> <p>2: Die Behandlung mit Sorafenib sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird, oder bis ein nicht mehr akzeptables Ausmaß an Toxizität auftritt (2).</p> <p>3: : Die Behandlung mit Everolimus sollte so lange fortgesetzt werden, solange ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis inakzeptable toxische Nebenwirkungen auftreten (3).</p> <p>4: Die Behandlung mit Nivolumab sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird (4).</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 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 3-26: 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				
Axitinib	Zytokin-Population	365 Tage	5 mg (2 x täglich)	365 x 2 Einzeldosen á 5 mg = 3.650 mg (DDD: 10 mg, oral)
Axitinib	Sunitinib-Population	365 Tage	5 mg (2 x täglich)	365 x 2 Einzeldosen á 5 mg = 3.650 mg (DDD: 10 mg, oral)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Sorafenib	Zytokin-Population	365 Tage	400 mg (2 x täglich)	365 x 2 Einzeldosen á 400 mg = 292.000 mg = 292 g (DDD: 0,8 g, oral)
Everolimus	Sunitinib-Population	365 Tage	10 mg (1 x täglich)	365 x 1 Einzeldosis á 10 mg = 3.650 mg = 3,65 g (DDD: 10 mg, oral)
Nivolumab	Sunitinib-Population	26 Tage	240 mg ¹ (alle 2 Wochen)	26 x Einzeldosis aus 1 Durchstechflasche á 40 mg + 2 Durchstechflaschen á 100 mg = 6.240 mg (DDD: 15 mg, parenteral)
1: Verbrauch pro Behandlungstag inklusive Verwurf. Dosisberechnung mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg entspricht 228,9 mg (5) DDD: Defined Daily Dose				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 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).

Grundlage der Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel und die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie sind die offiziellen Angaben zu den Dosierungen der betrachteten Arzneimittel in den jeweils aktuell gültigen Fachinformationen (1-4).

Die Angaben zu den Defined Daily Doses (DDD) für die benannten Vergleichstherapien wurden aus der amtlichen deutschen Fassung der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen

Klassifikation mit Tagesdosen für 2016 des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) entnommen (5).

Detaillierte Erläuterung zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient:

Axitinib:

Die empfohlene Axitinib-Dosis ist 2 x täglich 5 mg (Tagesgesamtdosis 10 mg), solange ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis inakzeptable Toxizität auftritt (1). Dies entspricht einer kontinuierlichen Gabe (365 Tage/Jahr). Wenn die Verträglichkeit es erlaubt, kann die Dosis auf bis zu 2 x täglich 10 mg erhöht werden. Daneben ist andererseits in Abhängigkeit der Verträglichkeit auch eine Reduktion der Dosis möglich, die individuell unterschiedlich ausfallen kann. Wenn eine Dosisreduktion notwendig ist, kann die Axitinib-Dosis auf 2 x täglich 3 mg und weiter auf 2 x täglich 2 mg herabgesetzt werden (1). Wie die Auswertung von Axitinib-Verschreibungsdaten von 1.362 Patienten durch IMS Health belegen, spielt die Dosiserhöhung im Behandlungsalltag praktisch keine Rolle. Im Durchschnitt erhalten die Patienten eine Tagesgesamtdosis von 9,1 mg, was einer Einzeldosis von durchschnittlich 4,55 mg entspricht (6). Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich somit ein regulärer Jahresdurchschnittsverbrauch von $365 \times 10 \text{ mg} = 3.650 \text{ mg}$ pro Patient.

Sorafenib:

Die empfohlene Sorafenib-Dosis ist 2 x täglich 400 mg Sorafenib (2 Tabletten à 200 mg) (2). Dies entspricht einer Tagesgesamtdosis von 800 mg. Es ist eine kontinuierliche Gabe (365 Tage/Jahr) vorgesehen, solange ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis inakzeptable Toxizität auftritt. Das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen kann eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung oder eine Dosisreduktion notwendig machen (2). Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich somit ein regulärer Jahresdurchschnittsverbrauch von $365 \times 800 \text{ mg} = 292.000 \text{ mg} = 292 \text{ g}$ pro Patient.

Everolimus:

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg Everolimus einmal täglich (3). Die Behandlung sollte als kontinuierliche Gabe (365 Tage/Jahr) erfolgen, solange ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis inakzeptable toxische Nebenwirkungen auftreten. Die Therapie von schwerwiegenden und/ oder inakzeptablen, vermuteten Nebenwirkungen kann eine Reduktion der Dosis und/ oder zeitweilige Unterbrechung der Everolimus-Therapie erfordern. Das empfohlene Minimum beträgt dann 5 mg täglich (3). Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich somit eine reguläre Jahresgesamtdosis von $365 \times 10 \text{ mg} = 3.650 \text{ mg}$.

Nivolumab

Nivolumab wird alle 2 Wochen intravenös in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Verwendet man das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen in Deutschland von 76,3 kg (Mikrozensus 2013), werden pro Behandlungstag 228,9 mg benötigt (7). Die benötigte Dosis für eine Behandlung lässt sich aus einer 40 mg Durchstechflasche (4 ml) und zwei 100 mg Durchstechflaschen (10 ml) zusammensetzen. Die Behandlung mit

Nivolumab sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird. Bei 26 Behandlungszyklen pro Jahr ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 6.240 mg (240 mg x 26 Zyklen).

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

Geben Sie in Tabelle 3-27 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 3-27: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht- medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Axitinib	Inlyta® (56 Filmtabletten á 5 mg): 3.597,08	Inlyta® (56 Filmtabletten á 5 mg): 3.595,31 [1,77 ^a ; 0,00 ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Sorafenib	Nexavar® (112 Filmtabletten á 200 mg): 4.874,32	Nexavar® (112 Filmtabletten á 200 mg): 4.597,45 [1,77 ^a ; 275,10 ^b]
Everolimus	Afinitor® (90 Tabletten á 10 mg): 14.051,64	Afinitor® (90 Tabletten á 10 mg): 13.250,65 [1,77 ^a ; 799,22 ^b]
Nivolumab	OPDIVO® (4 ml Durchstechflasche á 40 mg): 590,04	OPDIVO® (4 ml Durchstechflasche á 40 mg): 556,21 [1,77 ^a ; 32,06 ^b]
	OPDIVO® (10 ml Durchstechflasche á 100 mg): 1.458,62	OPDIVO® (10 ml Durchstechflasche á 100 mg): 1.367,70 [1,77 ^a ; 80,15 ^b]
Quelle: Die Preise wurden den aktuellen Lauer-Taxen-Einträgen zu Axitinib (8), Sorafenib (9), Everolimus (10) und Nivolumab (11) entnommen (Online-Abfrage am 31.01.2017)		
a: Rabatt nach § 130 SGB V		
b: Rabatt nach § 130a SGB V		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten je Packung berücksichtigen die aktuellen Preise gemäß Online-Abfrage in der Lauer-Taxe am 31.01.2017 (Stand: 02.01.2017) (8-11). Den Kostenberechnungen wurden die in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Apothekenverkaufspreise und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V zugrunde gelegt. Es wurde immer die jeweils kostengünstigste Packung gemäß Dosierung herangezogen.

Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden, sofern zutreffend, berücksichtigt:

- Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V → Apothekenabschlag von 1,77 €/Arzneimittel
- Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V → Rabatt des Herstellers entsprechend 7 % auf den Herstellerabgabepreis ohne Mehrwertsteuer für erstattungsfähige Arzneimittel ohne Festbetrag.

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 3-28 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 3.1). 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 3-28: 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				
Axitinib	Zytokin-Population	Keine	Keine	Keine

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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
Axitinib	Sunitinib-Population	Keine	Keine	Keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Sorafenib	Zytokin-Population	Keine	Keine	Keine
Everolimus	Sunitinib-Population	Keine	Keine	Keine
Nivolumab	Sunitinib-Population	Keine	Keine	Keine
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Tabelle 3-29: Sonstige 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 sonstigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der sonstigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Axitinib	Zytokin-Population	Keine	Keine	Keine
Axitinib	Sunitinib-Population	Keine	Keine	Keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Sorafenib	Zytokin-Population	Keine	Keine	Keine
Everolimus	Sunitinib-Population	Keine	Keine	Keine
Nivolumab	Sunitinib-Population	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	26
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-28 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben in Tabelle 3-28 und Tabelle 3-29 basieren auf den aktuellen Fachinformationen (1-4).

Entsprechend der Fachinformation von Nivolumab ist die Herstellung einer Infusionslösung zur intravenösen Anwendung notwendig (4). Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 Euro abrechnungsfähig. (12).

Es werden keine weiteren Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen dargestellt, da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und zVT entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine wesentlichen regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels, für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt. Damit wird der Praxis des G-BA in den Beschlüssen zu Axitinib und Nivolumab gefolgt (13, 14).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-30 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-28 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 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	-
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Tabelle 3-31: Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71,00
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-30 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten für sonstige GKV-Leistungen in Tabelle 3-31 ergeben sich aus der Verwendung folgender Quellen. Die anfallenden Kosten für die Zubereitung einer gebrauchsfertigen Infusionslösung sind nicht in den Apothekenverkaufspreisen miteinbezogen. Daher ist für die Kostenberechnung die „Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen“ heranzuziehen. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € Euro abrechnungsfähig. (12).

Geben Sie in Tabelle 3-32 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 3-28 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-30 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-18 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-23 (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 3-32: 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				
Axitinib	Zytokin-Population	Nicht zutreffend	Keine	Keine
Axitinib	Sunitinib-Population	Nicht zutreffend	Keine	Keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Sorafenib	Zytokin-Population	Nicht zutreffend	Keine	Keine
Everolimus	Sunitinib-Population	Nicht zutreffend	Keine	Keine
Nivolumab	Sunitinib-Population	Nicht zutreffend	Keine	Keine
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Tabelle 3-33: Sonstige 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 sonstigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Axitinib	Zytokin-Population	Nicht zutreffend	Keine	Keine
Axitinib	Sunitinib-Population	Nicht zutreffend	Keine	Keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Sorafenib	Zytokin-Population	Nicht zutreffend	Keine	Keine
Everolimus	Sunitinib-Population	Nicht zutreffend	Keine	Keine
Nivolumab	Sunitinib-Population	Hilfstaxe für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.846,00	876.850,00-4.423.016,00
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-34 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 3-18, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-23) 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.

Die Jahrestherapiekosten für die GKV wurden unter der Annahme einer kontinuierlichen Gabe (365 Tage/Jahr) von Axitinib und Sorafenib und einer zyklischen Gabe (26 Zyklen/Jahr) von Nivolumab berechnet (Tabelle 3-34).

Tabelle 3-34: 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	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Axitinib	Zytokin-Population (n = 3-6)	46.866,00	140.598,00-281.196,00
Axitinib	Sunitinib-Population (n = 475-2.396)	46.866,00	22.261.350,00-112.290.936,00
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Sorafenib	Zytokin-Population (n = 3-6)	59.933,00	179.799,00-359.598,00
Everolimus	Sunitinib-Population (n = 475-2.396)	53.738,95	25.526.001,25-128.758.524,20
Nivolumab	Sunitinib-Population (n = 475-2.396)	87.895,86	41.750.533,50-210.598.480,56
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-18, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-23 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten werden die GKV-relevanten Arzneimittelkosten pro Jahr und die ermittelten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen auf Patientenbasis addiert. Anschließend werden diese Kosten mit der Anzahl der Patienten - wie in den Abschnitten 3.2.3 bis 3.2.5 ermittelt - multipliziert, um die Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt darzustellen. Pauschalen werden nicht gesondert gelistet und sind nicht in die zusätzlichen GKV-Kosten miteinberechnet. Hierzu zählen die urologische bzw. hämato-/ onkologische Grundpauschale und die Pauschale aus der Onkologie-Vereinbarung für Behandlung solider Tumoren (GOP 86512).

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

- Es wird immer die größtmögliche Wirkstärke verschrieben, um eine wirtschaftliche Verschreibung sicherzustellen.
- Es wird immer die größtmögliche Packungsgröße unter Berücksichtigung der verbleibenden Behandlungsdauer verschrieben, um eine wirtschaftliche Verschreibung sicherzustellen.

Im Folgenden wird zunächst die Berechnung der Arzneimittelkosten, dann die Addition der Arzneimittelkosten und der Kosten für zusätzlich notwendige und sonstige GKV-Kosten pro

Patient pro Jahr und anschließend die Hochrechnung auf die GKV-Population dargestellt. zusammengefasst. Die Kalkulationsschritte sind zusätzlich anhand der in Modul 5 beigefügten Datei nachvollziehbar (15).

Axitinib:

Berechnung der Jahrestherapiekosten bei kontinuierlicher Gabe (365 Tage/Jahr)

Die Kalkulationen der Jahrestherapiekosten bei kontinuierlicher Gabe für ein Jahr wurden ohne eventuell anfallenden Verwurf berechnet. Bei Tabletten beziehen sich die Kosten somit auf den exakten Tablettenverbrauch.

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr:

Gemäß den oben genannten Prämissen wird zur Berechnung der Preis der Packung, die 56 Filmtabletten mit der Wirkstärke 5 mg enthält, herangezogen. Die GKV-relevanten Preise (Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro wie in Tabelle 3-27 dargestellt) wurden zunächst jeweils pro Tablette berechnet. Anschließend wurde der Preis auf eine Tagesdosis von 2 Tabletten entsprechend der in Tabelle 3-26 dargestellten DDD hochgerechnet, um die Tagestherapiekosten zu ermitteln.

Die Ableitung der Jahrestherapiekosten ist in Tabelle 3-35 dargestellt. Es ergeben sich Jahrestherapiekosten für Axitinib von 46.866,00 € pro Patient.

Tabelle 3-35: Axitinib: Ableitung der Jahrestherapiekosten für das Arzneimittel pro Patient - Kontinuierliche Gabe (365 Tage/Jahr)

Wirkstärke und Packungsgröße	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Kosten pro Tablette in Euro	Kosten pro Einzeldosis in Euro	Tagestherapiekosten Axitinib (Kosten pro Einzeldosis x 2) nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahrestherapiekosten Axitinib (Tagestherapiekosten x 365) in Euro
Tagesdosis von 10 mg, 2 x Einzeldosis á 5 mg					
Inlyta® (56 Filmtabletten á 5 mg)	3.595,31	64,20	64,20	128,40 (64,20 x 2)	46.866,00

Jahrestherapiekosten GKV (Arzneimittel + zusätzlich notwendige GKV-Leistungen) in der Population pro Jahr

Tabelle 3-36 stellt die Arzneimittelkosten für Axitinib (Tabelle 3-35) und für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Tabelle 3-32) sowie deren Addition pro Patient dar. Auf Basis der ermittelten gesamten Jahrestherapiekosten (Arzneimittel + zusätzlich notwendige GKV-Leistungen) pro Patient werden für jede Population die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt berechnet. Dies erfolgt durch Multiplikation der gesamten Jahrestherapiekosten pro Patient

mit den in den Abschnitten 3.2.3 bis 3.2.5 ermittelten GKV-Patientenzahlen der jeweiligen Populationen.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind in Abschnitt 3.3.4 dargestellt. Für Axitinib fallen keine Kosten für notwendige GKV-Leistungen an.

Tabelle 3-36: Axitinib: Ableitung der Jahrestherapiekosten GKV (Arzneimittel und zusätzlich notwendige GKV-Leistungen) in Abhängigkeit der Population

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Population	Jahrestherapiekosten Arzneimittel pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten Arzneimittel + zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in der Population in Euro
Axitinib	Zytokin-Population (n = 3-6) ¹	46.866,00	46.866,00	140.598,00-281.196,00
Axitinib	Sunitinib-Population (n = 475-2.396) ¹	46.866,00	46.866,00	22.261.350,00-112.290.936,00

1: Anzahl GKV-Patienten in der Population (Tabelle 3-18)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Sorafenib:

Berechnung der Jahrestherapiekosten bei kontinuierlicher Gabe (365 Tage/Jahr)

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr:

Sorafenib wird nur in einer Wirkstärke (200 mg pro Filmtablette) und einer Packungsgröße (112 Filmtabletten) vertrieben. Ausgehend vom in Abschnitt 3.3.3 ermittelten GKV-relevanten Packungspreis (Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro wie in Tabelle 3-27 dargestellt) von 4.597,45 € wurde zunächst der Preis für eine Filmtablette berechnet (Packungspreis in € dividiert durch 112 Filmtabletten). Anschließend wurde dieser Preis mit 4 entsprechend der in Tabelle 3-26 dargestellten DDD multipliziert.

Die Ableitung der Jahrestherapiekosten ist in Tabelle 3-37 dargestellt. Es ergeben sich für Sorafenib Jahrestherapiekosten von 59.933,00 €.

Tabelle 3-37: Sorafenib: Ableitung der Jahrestherapiekosten für das Arzneimittel pro Patient - Kontinuierliche Gabe (365 Tage/Jahr)

Wirkstärke und Packungsgröße	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Kosten pro Tablette in Euro	Kosten pro Einzeldosis in Euro	Tagestherapiekosten Sorafenib (Kosten pro Einzeldosis x 2) nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahrestherapie -kosten Sorafenib (Tagestherapie -kosten x 365) in Euro
Nexavar® (112 Filmtabletten zu 200 mg)	4.597,45	41,05	82,10	164,20	59.933,00

Jahrestherapiekosten GKV (Arzneimittel + zusätzlich notwendige GKV-Leistungen) in der Population pro Jahr

Tabelle 3-38 stellt die Arzneimittelkosten für Sorafenib (Tabelle 3-37) und für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Tabelle 3-32) sowie deren Addition pro Patient dar. Auf Basis der ermittelten gesamten Jahrestherapiekosten (Arzneimittel + zusätzlich notwendige GKV-Leistungen) pro Patient werden für jede Population die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt berechnet. Dies erfolgt durch Multiplikation der gesamten Jahrestherapiekosten pro Patient mit den in den Abschnitten 3.2.3 bis 3.2.5 ermittelten GKV-Patientenzahlen der jeweiligen Populationen.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind in Abschnitt 3.3.4 dargestellt. Für Sorafenib fallen keine Kosten für notwendige GKV-Leistungen an.

Tabelle 3-38: Sorafenib: Ableitung der Jahrestherapiekosten GKV (Arzneimittel und zusätzlich notwendige GKV-Leistungen) in Abhängigkeit der Population - Kontinuierliche Gabe (365 Tage/Jahr)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Population	Jahrestherapiekosten Arzneimittel pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten Arzneimittel + zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in der Population in Euro
Sorafenib	Zytokin-Population (n = 3-6) ¹	59.933,00	59.933,00	179.799,00-359.598,00

1: Anzahl GKV-Patienten in der Population (Tabelle 3-18)

Everolimus:***Berechnung der Jahrestherapiekosten bei kontinuierlicher Gabe (365 Tage/Jahr)****Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr:*

Everolimus steht in drei Wirkstärken (2,5 mg, 5 mg und 10 mg) zur Verfügung. Die 2,5 mg und 5 mg Wirkstärken sind in einer Packungsgröße von 30 Tabletten und die 10 mg Wirkstärke in Packungsgrößen von 30 und 90 (3 x 30) Tabletten erhältlich. Entsprechend den oben dargestellten Prämissen wird für die Berechnung der wirtschaftlichsten Therapiekosten mit Everolimus wie folgt vorgegangen: Die GKV-relevanten Preise (Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro wie in Tabelle 3-27 dargestellt) wurde zunächst jeweils pro Tablette berechnet. Die größte Packungsgröße mit 90 Tabletten und der 10 mg Wirkstärke, stellte mit 147,23 € die wirtschaftlichste Option dar. Anschließend wurde der Preis auf eine Tagesdosis von einer Tablette entsprechend der in Tabelle 3-26 dargestellten DDD hochgerechnet, um die Tagestherapiekosten zu ermitteln. Schließlich wurde dieser Wert wurde mit 365 multipliziert, was den Jahrestherapiekosten entspricht.

Die Jahrestherapiekosten für Everolimus sind in Tabelle 3-41 dargestellt und betragen 53.738,95 € pro Patient.

Tabelle 3-39: Everolimus: Ableitung der Jahrestherapiekosten für das Arzneimittel pro Patient - Kontinuierliche Gabe (365 Tage/Jahr)

Wirkstärke und Packungsgröße	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Kosten pro Tablette in Euro	Kosten pro Einzeldosis in Euro	Tagestherapiekosten Everolimus (Kosten pro Einzeldosis x 2) nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahrestherapiekosten Everolimus (Tagestherapiekosten x 365) in Euro
Afinitor® (90 Tabletten á 10 mg)	13.250,65	147,23	147,23	147,23	53.738,95

Jahrestherapiekosten GKV (Arzneimittel + zusätzlich notwendige GKV-Leistungen) in der Population pro Jahr

Tabelle 3-42 stellt die Arzneimittelkosten für Everolimus (Tabelle 3-41) und für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Tabelle 3-28) sowie deren Addition pro Patient dar. Auf Basis der ermittelten gesamten Jahrestherapiekosten (Arzneimittel + zusätzlich notwendige GKV-Leistungen) pro Patient werden für jede Population die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt berechnet. Dies erfolgt durch Multiplikation der gesamten Jahrestherapiekosten pro Patient mit den in Abschnitt 3.2.5 ermittelten und in Tabelle 3-18 dargestellten GKV-Patientenzahlen der jeweiligen Populationen.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind in Abschnitt 3.3.4 dargestellt.

Für Everolimus fallen keine Kosten für notwendige GKV-Leistungen an.

Tabelle 3-40: Everolimus: Ableitung der Jahrestherapiekosten GKV (Arzneimittel und zusätzlich notwendige GKV-Leistungen) in Abhängigkeit der Population - Kontinuierliche Gabe (365 Tage/Jahr)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Population	Jahrestherapiekosten Arzneimittel pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten Arzneimittel + zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in der Population in Euro
Everolimus	Sunitinib-Population (n = 475-2.396) ¹	53.738,95	53.738,95	25.526.001,25-128.758.524,20
1: Anzahl GKV-Patienten in der Population GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Nivolumab:

Berechnung der Jahrestherapiekosten bei zyklischer Gabe (26 Zyklen/Jahr)

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr:

Nivolumab steht als 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zur Verfügung. Es wird in einer 4 ml Durchstechflasche, welche 40 mg Nivolumab enthält, und in einer 10 ml Durchstechflasche, welche 100 mg Nivolumab enthält, vertrieben. Entsprechend den oben dargestellten Prämissen wird für die Berechnung der wirtschaftlichsten Therapiekosten mit Nivolumab wie folgt vorgegangen: Die GKV-relevanten Preise (Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro wie in Tabelle 3-27 dargestellt) wurde zunächst jeweils pro mg berechnet. Die größere Flasche stellte mit 13,77 €/mg die wirtschaftlichste Option dar. Die durchschnittliche Behandlungsdosis von 228,9 mg (siehe Abschnitt 3.3.2) lässt sich am günstigsten mit einer 40 mg Durchstechflasche und zwei 100 mg Durchstechflaschen zusammensetzen, da somit der geringste Verwurf entsteht. Die Kosten einer Behandlungsdosis á 240 mg wurden mit den 26 Zyklen multipliziert, um die Jahrestherapiekosten zu berechnen.

Die Jahrestherapiekosten für Nivolumab sind in Tabelle 3-41 dargestellt und betragen 86.049,86 € pro Patient.

Tabelle 3-41: Nivolumab: Ableitung der Jahrestherapiekosten für das Arzneimittel pro Patient - Zyklische Gabe (26 Zyklen/Jahr)

Wirkstärke und Packungsgröße	Kosten pro Flasche nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Kosten pro Behandlung in Euro nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahrestherapiekosten Nivolumab (Behandlungskosten x 26 Zyklen) in Euro
OPDIVO® (40 mg Durchsteckflasche, 4 ml)	556,21	3.309,61 (1 x 556,21 + (2 x 1.376,70))	86.049,86
OPDIVO® (100 mg Durchsteckflasche, 10 ml)	1.376,70		

Jahrestherapiekosten GKV (Arzneimittel + zusätzlich notwendige und sonstige GKV-Leistungen) in der Population pro Jahr

Tabelle 3-42 stellt die Arzneimittelkosten für Nivolumab (Tabelle 3-41) und für zusätzlich notwendige und sonstige GKV-Leistungen (Tabelle 3-28 und Tabelle 3-29) sowie deren Addition pro Patient dar. Auf Basis der ermittelten gesamten Jahrestherapiekosten (Arzneimittel + zusätzlich notwendige und sonstige GKV-Leistungen) pro Patient werden für jede Population die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt berechnet. Dies erfolgt durch Multiplikation der gesamten Jahrestherapiekosten pro Patient mit den in Abschnitt 3.2.5 ermittelten und in Tabelle 3-18 dargestellten GKV-Patientenzahlen der jeweiligen Populationen.

Die Kosten für zusätzlich notwendige und sonstige GKV-Leistungen sind in Abschnitt 3.3.4 dargestellt.

Für Nivolumab fallen folgende Kosten pro Patient und Jahr für sonstige GKV-Leistungen an: 1.846,00 €.

Tabelle 3-42: Nivolumab: Ableitung der Jahrestherapiekosten GKV (Arzneimittel und zusätzlich notwendige GKV-Leistungen) in Abhängigkeit der Population - Zyklische Gabe (26 Zyklen/Jahr)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Population	Jahrestherapiekosten Arzneimittel pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten Arzneimittel + zusätzlich notwendige und sonstige GKV-Leistungen pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in der Population in Euro
Nivolumab	Vorangegangene Therapie mit Sunitinib (n = 475-2.396) ¹	86.049,86	87.895,86 (86.049,86 + 1.846,00)	41.750.533,50 - 210.598.480,56
1: Anzahl GKV-Patienten in der Population GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

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.

Wie in den Abschnitten 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 hergeleitet, kommen grundsätzlich 478 bis 2.402 GKV-Patienten für eine Therapie mit Axitinib in Frage, davon 3 bis 6 nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin und 475 bis 2.396 nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib. Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in der jeweiligen Zielpopulation entspricht dabei der Anzahl aller Patienten in der Zielpopulation.

Versorgungssituation

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

Zu Patientenpräferenzen kann keine Aussage getroffen werden, da hierzu keine Daten vorliegen.

Kontraindikationen

Laut Fachinformation von Axitinib sind die einzigen Kontraindikationen für die Anwendung die Überempfindlichkeit gegen Axitinib oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels (1). Axitinib enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Aufgrund der geringen Menge an Lactose ist es aber als unwahrscheinlich einzustufen, dass eine relevante Anzahl von Patienten mit Lactose-Intoleranz durch die Einnahme von Axitinib Symptome entwickelt. Ferner traten in der AXIS-Studie in der Gruppe der Patienten, die Axitinib erhielten, keine Verdachtsfälle von Arzneimittelallergien oder Arzneimittelunverträglichkeiten gegen den Wirkstoff auf. Es ist daher kein relevanter Einfluss auf die Versorgungsanteile aufgrund von Kontraindikationen zu erwarten.

Therapieabbrüche

Therapieabbrüche können einen Einfluss auf die Versorgungsanteile haben. In der Studie AXIS traten im Axitinib-Arm Therapieabbrüche aus einem anderem Grund als dem Progress der Erkrankung bei 26 % der Patienten auf (16).

Aktueller Versorgungskontext

Zur aktuellen Versorgungssituation der Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom liegen die beiden in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Quellen, das RCC-Register und der Tracking Survey vor (17, 18). Von diesen beiden Quellen ist das RCC-Register nicht geeignet, die aktuelle Versorgungssituation darzustellen, da es die Daten kumuliert über einen Zeitraum von vier Jahren darstellt. Demgegenüber liefert der Tracking Survey Daten zur aktuellen Versorgungssituation aus monatlichen Befragungen deutscher Onkologen und Urologen. Tabelle 3-43 stellt aus dieser Quelle die aktuellen Versorgungsanteile der in der Zweitlinientherapie verwendeten Substanzen dar. Axitinib wurde im Befragungszeitraum bei 21 % der Patienten eingesetzt.

Tabelle 3-43: Aktuelle Versorgungsanteile (Stand September 2016) der in Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms eingesetzten Substanzen

Substanz	Aktueller Versorgungsanteil laut Tracking Survey
Axitinib	21 %
Bevacizumab (+/- Interferon)	5 %
Everolimus	17 %
Nivolumab	19 %
Pazopanib	7 %
Sorafenib	15 %
Sunitinib	8 %
Temsirolimus	6 %
Sonstige	1 %
Quelle: (18) Datenbasis: 49 befragte Ärzte mit insgesamt 182 Zweitlinienpatienten im Juni, Juli/August und September 2016	

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

Wie weiter oben in diesem Abschnitt beschrieben, üben Kontraindikationen keinen relevanten Einfluss auf den Versorgungsanteil und damit auf die Jahrestherapiekosten aus.

Durch Therapieabbrüche können die Versorgungsanteile und damit die Jahrestherapiekosten bei einer theoretischen Annahme einer kontinuierlichen Dauerbehandlung über 365 Tage im Jahr leicht verringert werden. Die tatsächlichen Behandlungsdauern können in der Behandlungspraxis dagegen zum Teil deutlich kürzer sein.

Der relevante Faktor für eine erwartete Änderung der Jahrestherapiekosten ist der Marktanteil von Axitinib unter den für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zur Verfügung stehenden Substanzen in den nächsten Jahren. Hier zeigte sich für September 2016, wie oben beschrieben (Tabelle 3-43), ein Versorgungsanteil von 21 %, der im Laufe der vergangenen 12 Monate weitgehend konstant geblieben und zuletzt leicht zurückgegangen war. Durch die Einführung dreier neuer Substanzen in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms in 2016 ist jedoch mit einem stetigen Rückgang zu rechnen.

Somit ergeben sich für die nächsten Jahre unter Einbeziehung des erwarteten Marktanteils von Axitinib gegenüber den Berechnungen in den vorangegangenen Abschnitten, die eine Behandlung der gesamten Zielpopulation annehmen, verringerte Jahrestherapiekosten für die GKV. Der Auswertung von Axitinib-Verschreibungsdaten zufolge liegt die durchschnittlich

verabreichte Axitinib-Tagesdosis bei 9,1 mg (6). Durch die den Berechnungen zugrundeliegende, angenommene reguläre Dosierung von 10 mg pro Tag ergibt sich somit eine Kostenüberschätzung von etwa 10 %. Insbesondere ist auch zu beachten, dass sich die anfallenden Kosten reduzieren, wenn nicht ein theoretischer, kontinuierlicher Behandlungszeitraum von 365 Tagen im Jahr angenommen wird, sondern die in der Realität oft kürzeren Behandlungsdauern zugrunde gelegt 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 erstreckte sich über einen Zeitraum von Juni 2016 bis Januar 2017. Das genaue Datum der Abfragen offizieller Quellen (z.B. Lauer-Taxe, WIdO) ist den jeweiligen Referenzen zu entnehmen und aus den abgelegten PDFs ersichtlich.

Abschnitte 3.3.1 und 3.3.2

Die Angaben zu Dosierung und Behandlungsdauer von Axitinib und den zweckmäßigen Vergleichstherapien stammen aus den Fachinformationen der Arzneimittel in der jeweils aktuellen Fassung (Zugriffsdatum 30.01.2017). Die DDD sind der aktuellen, amtlichen Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-/DDD-Klassifikation (Zugriffsdatum: 23.01.2017) entnommen.

Abschnitt 3.3.3

Zur Berechnung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT wurde der jeweilige Apothekenabgabepreis gemäß Veröffentlichung in der Lauer-Taxe (Online-Abfrage

am 31.01.2017, Stand: 01.02.2017) zugrunde gelegt und die gesetzlich vorgeschriebenen Abschläge angerechnet. Hierzu wurden der Herstellerrabatt in Höhe von 7 vom Hundert des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer gemäß § 130 Abs. 1 SGB V sowie der Apothekenabschlag von 1,77 Euro gemäß § 130a Abs. 1 SGB V berücksichtigt.

Abschnitt 3.3.4

Zur Überprüfung, ob regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen angenommen werden können, wurden die Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT auf durch die Therapie bedingte, notwendige ärztliche Leistungen durchsucht.

Abschnitt 3.3.5

Für die Angabe der Jahrestherapiekosten für die GKV pro Patient wurden die Angaben aus den vorherigen Abschnitten zusammengeführt. Zur Ermittlung der GKV-Jahrestherapiekosten wurden die errechneten Kosten mit den in den Abschnitten 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 hergeleiteten Patientenzahlen multipliziert.

Abschnitt 3.3.6

Annahmen zu den Versorgungsanteilen von Axitinib wurden basierend auf den Angaben der Fachinformation, Informationen zur Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen und Abbruchraten aus der Studie AXIS sowie Marktforschungsdaten von Pfizer getroffen.

Die Berechnungsschritte sind an den jeweiligen Stellen erläutert und alle herangezogenen Quellen sind in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 zitiert und in der Referenzliste aufgeführt.

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) Pfizer Limited. Fachinformation Inlyta, Stand Mai 2016 [Zugriffsdatum: 30.01.2017]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
- (2) Bayer Pharma AG. Fachinformation Nexavar, Stand November 2014 [Zugriffsdatum: 30.01.2017]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
- (3) Novartis Europharm Limited. Fachinformation Afinitor, Stand Mai 2016 [Zugriffsdatum: 30.01.2017]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
- (4) Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Opdivo, Stand November 2016 [Zugriffsdatum: 30.01.2017]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
- (5) Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO), 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 [Zugriffsdatum: 23.01.2017]. Verfügbar unter: http://www.wido.de/amtl_atc-code.html.
- (6) IMS Health. Axitinib-Dosierung in Deutschland - Auswertung von IMS®. Stand: September 2016.
 - (7) Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht, Ergebnisse des Mikrozensus 2013. 2017 [Zugriffsdatum: 23.01.2017]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.
 - (8) Lauer-Fischer GmbH. WEBAPO® InfoSystem - LAUER-TAXE® Kompetenz online: Inlyta; Abfrage am 31.01.2017 (Stand 01.02.2017) 2017.
 - (9) Lauer-Fischer GmbH. WEBAPO® InfoSystem - LAUER-TAXE® Kompetenz online: Nexavar. Abfrage am 31.01.2017 (Stand 01.02.2017) 2017.
 - (10) Lauer-Fischer GmbH. WEBAPO® InfoSystem - LAUER-TAXE® Kompetenz online: Afinitor. Abfrage am 31.01.2017 (Stand 01.02.2017) 2017.
 - (11) Lauer-Fischer GmbH. WEBAPO® InfoSystem - LAUER-TAXE® Kompetenz online: OPDIVO. Abfrage am 31.01.2017 (Stand 01.02.2017) 2017.
 - (12) GKV Spitzenverband. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Änderungsfassung mit Stand 1 Januar 2015 [Internet]. 2015 [Zugriffsdatum: 24.01.2017]. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01012015.pdf.
 - (13) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Axitinib, Stand 21. März 2013. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2240/2013-03-21_AM-RL-XII_Axitinib_TrG.pdf.
 - (14) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab, Stand 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.
 - (15) Pfizer. Eigene Berechnung: Kostenübersicht - Arzneimittelpreise und Therapiekosten. 2017.
 - (16) Pfizer Inc. Axitinib (AG-013736) as Second Line Therapy for Metastatic Renal Cell Cancer: Axis Trial. Supplemental Clinical Study Report 5 Protocol A4061032. . 2016.
 - (17) iOMEDICO AG. Tumour Registry Advanced Renal Cell Carcinoma. Interim Report August 2016. Database Cut 15.05.2016. 2016.
 - (18) Pfizer Oncology. Dynamic mRCC Monthly Tracking Survey. September 2016 (June-July/August-September dynamics). 2016.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

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

Axitinib ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin.

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

Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis Axitinib ist 2 x täglich 5 mg. Axitinib sollte 2 x täglich im Abstand von etwa 12 Stunden zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Axitinib-Tabletten sollten mit einem Glas Wasser eingenommen und im Ganzen geschluckt werden.

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

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

Dosisanpassungen

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

Bei Patienten, die die Axitinib-Startdosis von 2 x täglich 5 mg ohne Nebenwirkungen > Grad 2 über 2 aufeinanderfolgende Wochen vertragen (d. h. ohne schwerwiegende Nebenwirkungen gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Version 3.0 (2)), kann die Dosis auf 2 x täglich 7 mg erhöht werden, es sei denn, der

Blutdruck des Patienten beträgt >150/90 mmHg oder der Patient erhält eine antihypertensive Behandlung. Im Anschluss daran kann, unter Verwendung der gleichen Kriterien, bei Patienten, die eine Axitinib-Dosis von 2 x täglich 7 mg vertragen, eine Erhöhung der Dosis auf ein Maximum von 2 x täglich 10 mg erfolgen.

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

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

Gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4/5-Inhibitoren

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

Obwohl eine Dosisanpassung von Axitinib nicht bei Patienten untersucht wurde, die starke CYP3A4/5-Inhibitoren erhielten, wird für den Fall, dass gleichzeitig ein starker CYP3A4/5-Inhibitor angewendet werden muss, empfohlen, die Axitinib-Dosis auf ungefähr die Hälfte zu reduzieren (z. B. sollte die Startdosis von 2 x täglich 5 mg auf 2 x täglich 2 mg reduziert werden). Zum Management einiger Nebenwirkungen können ein zeitweises oder permanentes Absetzen und/oder Dosisreduktion der Axitinib- Therapie erforderlich sein. Falls die gleichzeitige Anwendung des starken CYP3A4/5-Inhibitors beendet wird, sollte eine Rückkehr zu der Axitinib-Dosis erwogen werden, die vor Behandlungsbeginn mit dem starken CYP-3A4/5-Inhibitor verwendet wurde.

Gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4/5-Induktoren

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

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

der Axitinib-Dosis zurückgekehrt werden, die vor Behandlungsbeginn mit dem starken CYP3A4/5- Induktor verwendet wurde.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Ältere Menschen (≥65 Jahre):

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung:

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

Leberfunktionsstörung:

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

Kinder und Jugendliche

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

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Axitinib oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Herzinsuffizienz-Ereignisse

In klinischen Studien mit Axitinib zur Behandlung von Patienten mit RCC wurden Herzinsuffizienz-Ereignisse (einschließlich Herzinsuffizienz, dekompensierte Herzinsuffizienz, kardiopulmonales Versagen, linksventrikuläre Dysfunktion, verringerte Auswurfraction und Rechtsherzinsuffizienz) berichtet. Während der gesamten Behandlung mit Axitinib sollte eine regelmäßige Überwachung im Hinblick auf Anzeichen oder Symptome einer Herzinsuffizienz stattfinden. Die Behandlung von Herzinsuffizienz-Ereignissen kann ein zeitweises oder permanentes Absetzen und/oder eine Dosisreduktion der Axitinib-Therapie erfordern.

Hypertonie

In klinischen Studien mit Axitinib zur Behandlung von Patienten mit RCC wurde Hypertonie sehr häufig berichtet.

In einer kontrollierten klinischen Studie lag die mittlere Zeitspanne bis zum Auftreten einer Hypertonie (systolischer Blutdruck >150 mmHg oder diastolischer Blutdruck >100 mmHg) innerhalb des 1. Monats nach Beginn der Axitinib-Behandlung, und Erhöhungen des Blutdrucks wurden bereits 4 Tage nach Beginn der Axitinib-Behandlung beobachtet.

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

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

Schilddrüsenfunktionsstörung

In klinischen Studien mit Axitinib zur Behandlung von Patienten mit RCC wurden Fälle von Hypothyreose und seltener auch von Hyperthyreose berichtet.

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

Arterielle embolische und thrombotische Ereignisse

In klinischen Studien mit Axitinib wurde über arterielle embolische und thrombotische Ereignisse (einschließlich transitorische ischämische Attacke, Herzinfarkt, zerebrovaskuläres Ereignis und Verschluss der Retinaarterien) berichtet.

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

Venöse embolische und thrombotische Ereignisse

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

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

Anstieg von Hämoglobin oder Hämatokrit

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

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

Blutungen

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

Gastrointestinale Perforation und Bildung von Fisteln

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

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

Wundheilungsstörungen

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

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

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

In klinischen Studien mit Axitinib wurde über PRES berichtet.

PRES ist eine neurologische Erkrankung, bei der Kopfschmerzen, Krämpfe, Lethargie, Verwirrtheit, Blindheit und andere visuelle und neurologische Störungen auftreten können. Dabei kann leichte bis schwere Hypertonie auftreten. Die Durchführung einer Magnetresonanztomographie (MRT) ist erforderlich, um die Diagnose eines PRES zu

bestätigen. Bei Patienten mit Anzeichen/ Symptomen eines PRES muss die Behandlung mit Axitinib vorübergehend oder dauerhaft abgesetzt werden. Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Axitinib-Therapie bei Patienten, die zuvor ein PRES hatten, ist nicht bekannt.

Proteinurie

In klinischen Studien mit Axitinib wurde über Proteinurie, einschließlich der Schweregrade 3 und 4, berichtet.

Vor Beginn einer Axitinib-Behandlung und regelmäßig während der Therapie werden Untersuchungen auf Proteinurie empfohlen. Bei Patienten, die eine mäßige bis schwere Proteinurie entwickeln, soll die Dosis reduziert oder die Axitinib-Behandlung vorübergehend abgesetzt werden.

Leberassoziierte Nebenwirkungen

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

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

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

Leberfunktionsstörung

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

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

Ältere Menschen (≥ 65 Jahre) und ethnische Zugehörigkeit

In einer kontrollierten klinischen Studie mit Axitinib zur Behandlung von Patienten mit RCC waren 34 % der mit Axitinib behandelten Patienten ≥ 65 Jahre alt. Die Mehrheit der Patienten waren Weiße (77 %) oder Asiaten (21 %). Obwohl bei einigen älteren Patienten und bei asiatischen Patienten eine größere Anfälligkeit zur Entwicklung von Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden kann, wurden insgesamt betrachtet keine größeren Unterschiede in der

Sicherheit und Wirksamkeit von Axitinib zwischen Patienten im Alter ≥ 65 Jahre und jüngeren Patienten beobachtet sowie zwischen weißen Patienten und Patienten anderer ethnischer Zugehörigkeiten.

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

Lactose

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Daten weisen darauf hin, dass Axitinib hauptsächlich über CYP3A4/5 und, in geringerem Ausmaß, über CYP1A2, CYP2C19 und Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 metabolisiert wird.

CYP3A4/5-Inhibitoren

Bei gesunden freiwilligen Probanden, die eine orale Einzeldosis von 5 mg Axitinib erhielten, erhöhte Ketoconazol, ein starker CYP3A4/5-Inhibitor, bei Anwendung einer Dosis von einmal täglich 400 mg über 7 Tage, die mittlere Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) auf das 2-Fache und C_{\max} auf das 1,5-Fache. Die gleichzeitige Gabe von Axitinib mit starken CYP3A4/5-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Erythromycin, Atazanavir, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir und Telithromycin) kann die Plasmakonzentrationen von Axitinib erhöhen. Ebenso kann Grapefruit die Plasmakonzentrationen von Axitinib erhöhen. Es wird die Auswahl von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln mit keinem oder nur einem minimalen CYP3A4/5-Inhibitor-Potenzial empfohlen. Falls ein starker CYP-3A4/5-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, wird eine Anpassung der Axitinib- Dosis empfohlen.

CYP1A2- und CYP2C19-Inhibitoren

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

CYP3A4/5-Induktoren

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

Die gleichzeitige Gabe von Axitinib mit starken CYP3A4/5-Induktoren (z. B. Rifampicin, Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Rifabutin, Rifapentin, Phenobarbital und

Hypericum perforatum [Johanniskraut]) kann die Plasmakonzentrationen von Axitinib herabsetzen. Es wird die Auswahl von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln mit keinem oder nur einem minimalen CYP3A4/5-Induktor-Potenzial empfohlen. Falls ein starker CYP3A4/5-Induktor gleichzeitig angewendet werden muss, wird eine Anpassung der Axitinib-Dosis empfohlen.

In-vitro-Studien zu CYP- und UGT-Inhibition und -Induktion

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Axitinib bei therapeutischen Plasmakonzentrationen CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 oder UGT1A1 nicht hemmt.

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Axitinib über ein Potenzial zur Hemmung von CYP1A2 verfügt. Deshalb kann die gleichzeitige Anwendung von Axitinib mit CYP1A2-Substraten zu erhöhten Plasmakonzentrationen der CYP1A2-Substrate führen (z. B. Theophyllin). In-vitro-Studien weisen auch darauf hin, dass Axitinib über ein Potenzial zur Hemmung von CYP2C8 verfügt. Die gleichzeitige Anwendung von Axitinib mit Paclitaxel, einem bekannten CYP2C8-Substrat, führte bei Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung nicht zu erhöhten Plasmakonzentrationen an Paclitaxel, was darauf hinweist, dass keine klinische CYP2C8-Inhibition stattfindet.

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

In-vitro-Studien mit P-Glykoprotein

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Axitinib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei ihnen während der Behandlung mit Axitinib Beschwerden wie Schwindel und/ oder Müdigkeit auftreten können.

Nebenwirkungen***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Die wichtigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die bei Patienten unter Axitinib-Therapie berichtet wurden, sind Herzinsuffizienz-Ereignisse, Hypertonie, Schilddrüsenfunktionsstörung, arterielle thromboembolische Ereignisse, venöse thromboembolische Ereignisse, Anstieg von Hämoglobin oder Hämatokrit, Hämorrhagie, gastrointestinale Perforation und Fistelbildung, Wundheilungsstörungen, PRES, Proteinurie und Anstieg von Leberenzymen. Diese Risiken, einschließlich der angemessenen zu ergreifenden Maßnahmen, werden im Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ besprochen.

Die häufigsten ($\geq 20\%$) nach Behandlung mit Axitinib beobachteten Nebenwirkungen waren Diarrhö, Hypertonie, Müdigkeit, verminderter Appetit, Übelkeit, Gewichtsabnahme, Dysphonie, palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom), Hämorrhagie, Hypothyreose, Erbrechen, Proteinurie, Husten und Obstipation.

Überdosierung

Bei einer Überdosierung mit Axitinib gibt es keine spezifische Behandlung.

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

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

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

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

Für Patientengruppen 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) (3) und der Fachinformation von Axitinib (Inlyta[®]) (1).

Das Arzneimittel ist auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung abzugeben. Die Behandlung mit Inlyta[®] 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 Patientengruppen 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 Axitinib (Inlyta[®]) (3).

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

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

Für Patientengruppen 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 existierenden Produktinformationen abgedeckt und es sind aktuell keine über die Routinepharmakovigilanzaktivitäten hinausgehenden zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen erforderlich. Dies ist in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und in den folgenden Tabellen dargestellt, gegliedert nach den Sicherheitsbedenken für die identifizierten Risiken (Tabelle 3-44), die potentiellen Risiken (Tabelle 3-45), und fehlende Informationen (Tabelle 3-46). Es werden die vorgeschlagenen Pharmakovigilanzaktivitäten und die vorgeschlagenen Aktionen zur Risikominimierung benannt.

Tabelle 3-44: Zusammenfassung des Risikomanagementplans für Axitinib für identifizierte Risiken

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Aktionen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Arterielle thromboembolische Ereignisse	<p>In der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ als Nebenwirkung (Abschnitt 4.8) aufgeführt.</p> <p>Abschnitt 4.4.</p> <p>Bei Patienten mit einem Risiko für solche Ereignisse oder mit derartigen Vorkommnissen in der Vorgeschichte sollte Axitinib mit Vorsicht angewendet werden. Axitinib wurde nicht an Patienten untersucht, die innerhalb der letzten 12 Monate ein arterielles embolisches oder thrombotisches Ereignis hatten.</p> <p>Packungsbeilage</p> <p>2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Inlyta beachten?</p> <p>Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Aktionen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Fachpersonal, bevor Sie Inlyta einnehmen: wenn Sie vor kurzem Probleme mit Blutgerinnseln in Ihren Venen und Arterien (Blutgefäßtypen) hatten, einschließlich Schlaganfall, Herzinfarkt, Embolie oder Thrombose.</p> <p>Rufen Sie sofort einen Notarzt und informieren Sie Ihren behandelnden Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel Symptome entwickeln wie Brustschmerz oder Druck in der Brust; Schmerzen in Ihren Armen, im Rücken, Nacken oder Kiefer; Kurzatmigkeit; Taubheitsgefühl oder Schwäche auf einer Körperseite; Sprachschwierigkeiten; Kopfschmerzen; Sehveränderungen oder Schwindel.</p> <p>4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?</p> <p>Blutgerinnsel in Ihren Venen und Arterien (Arten von Blutgefäßen), einschließlich Schlaganfall, Herzinfarkt, Embolie oder Thrombose.</p> <p>Rufen Sie sofort einen Notarzt und informieren Sie Ihren behandelnden Arzt, wenn Sie Symptome entwickeln wie Brustschmerz oder Druck in der Brust, Schmerzen in Ihren Armen, im Rücken, Nacken oder Kiefer, Kurzatmigkeit, Taubheitsgefühl oder Schwäche auf einer Körperseite, Sprachschwierigkeiten, Kopfschmerzen, Sehveränderungen oder Schwindel.</p>	
Erhöhung von Hämoglobin oder des Hämatokrit	<p>Polyzythämie in der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ als Nebenwirkung (Abschnitt 4.8) aufgeführt.</p> <p>Abschnitt 4.4.</p> <p>Vor Beginn einer Axitinib-Behandlung und regelmäßig während der Therapie sollten Hämoglobin und Hämatokrit kontrolliert werden. Falls die Werte für Hämoglobin oder Hämatokrit über das Normalniveau erhöht sind, sollten die Patienten entsprechend der gängigen medizinischen Praxis behandelt werden, um das Hämoglobin oder Hämatokrit auf ein akzeptables Niveau zu senken.</p> <p>Packungsbeilage</p> <p>4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?</p> <p>Erhöhung der Anzahl an roten Blutkörperchen (kann sich bei Ihren Blutuntersuchungen zeigen)</p>	Keine
Gastrointestinale Perforation und Fisteln	<p>In der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ als Nebenwirkung (Abschnitt 4.8) aufgeführt.</p> <p>Abschnitt 4.4.</p> <p>Während der gesamten Behandlung mit Axitinib sollte eine Überwachung im Hinblick auf Symptome einer gastrointestinalen Perforation und Fistelbildung stattfinden.</p> <p>Packungsbeilage</p> <p>2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Inlyta</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Aktionen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>beachten?</p> <p>Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Inlyta einnehmen: wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel starke Magenschmerzen (Bauchschmerzen) bekommen, die nicht wieder weggehen. Inlyta kann das Risiko erhöhen, dass sich ein Loch im Magen oder Darm oder sich eine Fistel bildet (anormale röhrenartige Verbindung von einer normalen Körperhöhle zu einer anderen Körperhöhle oder zur Haut).</p> <p>Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel starke Bauchschmerzen haben.</p> <p>4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?</p> <p>Durchbruch des Magens oder Darms oder Fistelbildung (anormale röhrenartige Verbindung von einer normalen Körperhöhle zu einer anderen Körperhöhle oder zur Haut). Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie starke Bauchschmerzen haben.</p>	
Hämorrhagie	<p>In der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ als Nebenwirkung (Abschnitt 4.8) aufgeführt.</p> <p>Abschnitt 4.4.</p> <p>Axitinib wurde nicht an Patienten mit Hinweisen auf unbehandelte ZNS-Metastasen oder kürzlich aktive gastrointestinale Blutung untersucht und sollte bei solchen Patienten nicht angewendet werden. Falls eine Blutung auftritt, die eine medizinische Intervention erforderlich macht, ist die Axitinib-Gabe vorübergehend zu unterbrechen.</p> <p>Packungsbeilage</p> <p>2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Inlyta beachten?</p> <p>Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Inlyta einnehmen: wenn Sie zu Blutungen neigen. Inlyta kann die Wahrscheinlichkeit für Blutungen erhöhen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel irgendwelche Blutungen, Bluthusten oder blutigen Auswurf haben.</p> <p>4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?</p> <p>Blutungen. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit Inlyta eines dieser Symptome oder ein schweres Blutungsproblem haben: Schwarzer, teerartiger Stuhl, Bluthusten oder blutiger Auswurf oder Veränderungen in Ihrer geistigen Verfassung.</p>	Keine
Arterielle Hypertonie	In der „ Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels “ als Nebenwirkung (Abschnitt 4.8)	Keine

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Aktionen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>aufgeführt.</p> <p>Abschnitt 4.4.</p> <p>Vor Einleitung einer Axitinib-Therapie sollte der Blutdruck gut eingestellt worden sein. Die Patienten sollten im Hinblick auf Hypertonie überwacht werden und nach Bedarf eine Standard-Hypertoniebehandlung erhalten. Falls trotz Anwendung von Antihypertensiva die Hypertonie andauert, sollte die Axitinib-Dosis reduziert werden. Bei Patienten, die eine schwere Hypertonie entwickeln, soll die Behandlung mit Axitinib vorübergehend unterbrochen und mit einer niedrigeren Dosis erneut gestartet werden, wenn der Blutdruck des Patienten wieder normal ist. Bei Unterbrechung der Axitinib-Behandlung sollten Patienten, die antihypertensive Arzneimittel erhalten, im Hinblick auf Hypotonie überwacht werden. Wenn schwere oder andauernde Hypertonie oder Symptome auftreten, die auf das Vorliegen eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) hindeuten, sollte zur Diagnostik eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns in Erwägung gezogen werden.</p> <p>Bei Patienten, die die Axitinib-Startdosis von 2 x täglich 5 mg ohne Nebenwirkungen >Grad 2 über 2 aufeinanderfolgende Wochen vertragen (d. h. ohne schwerwiegende Nebenwirkungen gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Version 3.0), kann die Dosis auf 2 x täglich 7 mg erhöht werden, es sei denn, der Blutdruck des Patienten beträgt > 150/90 mmHg oder der Patient erhält eine antihypertensive Behandlung.</p> <p>Packungsbeilage</p> <p>2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Inlyta beachten?</p> <p>Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Inlyta einnehmen: wenn Sie hohen Blutdruck haben. Inlyta kann Ihren Blutdruck erhöhen. Es ist wichtig, dass Ihr Blutdruck vor Behandlungsbeginn und regelmäßig während der Einnahme kontrolliert wird. Falls Sie Bluthochdruck haben (Hypertonie), können Sie mit Arzneimitteln zur Senkung des Blutdrucks behandelt werden. Ihr Arzt sollte vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung sicherstellen, dass Ihr Blutdruck unter Kontrolle ist.</p> <p>4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?</p> <p>Starker Blutdruckanstieg (hypertensive Krise). Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie einen sehr hohen Blutdruck, starke Kopfschmerzen oder starke Schmerzen in der Brust haben</p>	
Proteinurie	In der „ Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels “ als Nebenwirkung (Abschnitt 4.8)	Keine

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Aktionen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>aufgeführt.</p> <p>Abschnitt 4.4. Vor Beginn einer Axitinib-Behandlung und regelmäßig während der Therapie werden Untersuchungen auf Proteinurie empfohlen. Bei Patienten, die eine mäßige bis schwere Proteinurie entwickeln, soll die Dosis reduziert oder die Axitinib-Behandlung vorübergehend abgesetzt werden.</p> <p>Zum Management einiger Nebenwirkungen können ein zeitweises oder permanentes Absetzen und/oder eine Dosisreduktion der Axitinib-Therapie erforderlich sein. Wenn eine Dosisreduktion notwendig ist, kann die Axitinib-Dosis auf 2 x täglich 3 mg und weiter auf 2 x täglich 2 mg herabgesetzt werden.</p> <p>Packungsbeilage 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich? Sehr häufige Nebenwirkungen: Protein im Urin (kann sich bei Ihren Urinuntersuchungen zeigen)</p>	
Posteriore reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)	<p>In der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ als Nebenwirkung (Abschnitt 4.8) aufgeführt.</p> <p>Abschnitt 4.4. Wenn schwere oder andauernde Hypertonie oder Symptome auftreten, die auf das Vorliegen eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) hindeuten, sollte zur Diagnostik eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns in Erwägung gezogen werden.</p> <p>In klinischen Studien mit Axitinib wurde über PRES berichtet.</p> <p>PRES ist eine neurologische Erkrankung, bei der Kopfschmerzen, Krämpfe, Lethargie, Verwirrtheit, Blindheit und andere visuelle und neurologische Störungen auftreten können. Dabei kann leichte bis schwere Hypertonie auftreten. Die Durchführung einer Magnetresonanztomographie (MRT) ist erforderlich, um die Diagnose eines PRES zu bestätigen. Bei Patienten mit Anzeichen/ Symptomen eines PRES muss die Behandlung mit Axitinib vorübergehend oder dauerhaft abgesetzt werden. Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Axitinib-Therapie bei Patienten, die zuvor ein PRES hatten, ist nicht bekannt.</p> <p>Packungsbeilage 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Inlyta beachten?</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Aktionen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Inlyta einnehmen: wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel Symptome bekommen wie Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Krämpfe (Anfälle) oder Änderungen des Sehvermögens mit oder ohne hohen Blutdruck. Rufen Sie sofort einen Notarzt und informieren Sie Ihren behandelnden Arzt. Die Symptome könnten eine seltene Nebenwirkung sein, die posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom genannt wird.</p> <p>4. Welche Nebenwirkungen sind möglich? Vorübergehende Schwellung des Hirns (posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom). Rufen Sie sofort einen Notarzt und informieren Sie Ihren behandelnden Arzt, wenn Sie Symptome entwickeln wie Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Krämpfe (Anfälle) oder Änderungen des Sehvermögens mit und ohne hohen Blutdruck.</p>	
Schilddrüsenfunktionsstörung	<p>In der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ als Nebenwirkung (Abschnitt 4.8) aufgeführt.</p> <p>Abschnitt 4.4. Vor Beginn einer Axitinib-Behandlung und regelmäßig während der Therapie sollte die Schilddrüsenfunktion kontrolliert werden. Hypo- oder Hyperthyreose sollten entsprechend der gängigen medizinischen Praxis behandelt werden, um einen euthyreoten Zustand aufrechtzuerhalten.</p> <p>Packungsbeilage 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Inlyta beachten? Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Inlyta einnehmen: wenn Sie Probleme mit der Schilddrüse haben. Inlyta kann Schilddrüsenprobleme verursachen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie leichter ermüden, Ihnen allgemein kälter ist als anderen Menschen oder wenn während der Behandlung mit diesem Arzneimittel Ihre Stimme tiefer wird. Ihre Schilddrüsenfunktion sollte vor Behandlungsbeginn und regelmäßig während der Einnahme kontrolliert werden. Falls Ihre Schilddrüse vor oder während der Behandlung nicht genug Schilddrüsenhormon bildet, sollten Sie eine Ersatztherapie mit Schilddrüsenhormon erhalten.</p> <p>4. Welche Nebenwirkungen sind möglich? Sehr häufige Nebenwirkungen: Unterfunktion der Schilddrüse (kann sich bei Ihren Blutuntersuchungen zeigen) Häufige Nebenwirkungen: Überfunktion der Schilddrüse (kann sich bei Ihren Blutuntersuchungen zeigen)</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Aktionen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Venöse thrombotische und embolische Ereignisse	<p>In der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ als Nebenwirkung (Abschnitt 4.8) aufgeführt.</p> <p>Abschnitt 4.4.</p> <p>Bei Patienten mit einem Risiko für solche Ereignisse oder mit derartigen Vorkommnissen in der Vorgeschichte sollte Axitinib mit Vorsicht angewendet werden. Axitinib wurde nicht an Patienten untersucht, die innerhalb der letzten 6 Monate ein venöses embolisches oder thrombotisches Ereignis hatten.</p> <p>Packungsbeilage</p> <p>2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Inlyta beachten?</p> <p>Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Inlyta einnehmen: wenn Sie vor kurzem Probleme mit Blutgerinnseln in Ihren Venen und Arterien (Blutgefäßtypen) hatten, einschließlich Schlaganfall, Herzinfarkt, Embolie oder Thrombose.</p> <p>Rufen Sie sofort einen Notarzt und informieren Sie Ihren behandelnden Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel Symptome entwickeln wie Brustschmerz oder Druck in der Brust; Schmerzen in Ihren Armen, im Rücken, Nacken oder Kiefer; Kurzatmigkeit; Taubheitsgefühl oder Schwäche auf einer Körperseite; Sprachschwierigkeiten; Kopfschmerzen; Sehveränderungen oder Schwindel.</p> <p>4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?</p> <p>Blutgerinnsel in Ihren Venen und Arterien (Arten von Blutgefäßen), einschließlich Schlaganfall, Herzinfarkt, Embolie oder Thrombose.</p> <p>Rufen Sie sofort einen Notarzt und informieren Sie Ihren behandelnden Arzt, wenn Sie Symptome entwickeln wie Brustschmerz oder Druck in der Brust, Schmerzen in Ihren Armen, im Rücken, Nacken oder Kiefer, Kurzatmigkeit, Taubheitsgefühl oder Schwäche auf einer Körperseite, Sprachschwierigkeiten, Kopfschmerzen, Sehveränderungen oder Schwindel.</p>	Keine
Erhöhte Exposition bei Patienten mit Lebererkrankungen oder hepatobiliären Erkrankungen in der Vorgeschichte	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels</p> <p>Abschnitt 4.2.</p> <p>Leberfunktionsstörung: Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Verabreichung von Axitinib an Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) wird eine Dosisverringerung empfohlen (z. B. sollte die Startdosis von 2 x täglich 5 mg auf 2 x täglich 2 mg reduziert werden). Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde Axitinib nicht untersucht (Child-Pugh-Klasse C) und sollte in dieser Patientengruppe nicht angewendet werden.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Aktionen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Abschnitt 4.4. Die Leberfunktion sollte vor Beginn einer Axitinib-Behandlung und regelmäßig während der Therapie kontrolliert werden.</p> <p>Abschnitt 5.2. Leberfunktionsstörung: <i>In-vitro</i> und <i>in-vivo</i>-Daten zeigen, dass Axitinib hauptsächlich in der Leber metabolisiert wird.</p> <p>Im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion war nach einer Einzeldosis Axitinib die systemische Exposition bei Probanden mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ähnlich und bei Probanden mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) höher (etwa 2 x). An Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde Axitinib nicht untersucht und sollte in dieser Patientengruppe nicht angewendet werden.</p> <p>Packungsbeilage 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Inlyta beachten? Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Inlyta einnehmen: wenn Sie Leberprobleme haben. Vor und während der Behandlung mit Inlyta sollte Ihr Arzt Blutuntersuchungen machen, um Ihre Leberfunktion zu kontrollieren</p>	
Palmar-plantare Erythrodysaesthesie	<p>In der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ als Nebenwirkung (Abschnitt 4.8) aufgeführt.</p> <p>Packungsbeilage 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich? Sehr häufige Nebenwirkungen: Rötung und Schwellung der Handinnenflächen oder Fußsohlen (Hand-Fuß-Syndrom), Hautausschlag, Hauttrockenheit.</p>	Keine
Ermüdung und Schwächezustände	<p>In der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ als Nebenwirkung (Abschnitt 4.8) aufgeführt.</p> <p>Packungsbeilage 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich? Sehr häufige Nebenwirkungen: Fehlende Energie, Schwäche- oder Müdigkeitsgefühl</p>	Keine
Erhöhte Exposition bei gleichzeitiger Einnahme von CYP3A-Inhibitoren	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.2. Die gleichzeitige Gabe von Axitinib mit starken CYP3A4/5-Inhibitoren kann die Axitinib-Plasmakonzentrationen</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Aktionen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>erhöhen. Ebenso kann Grapefruit die Plasmakonzentrationen von Axitinib erhöhen. Es wird die Auswahl von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln mit keinem oder nur einem minimalen CYP3A4/ 5-Inhibitor-Potenzial empfohlen.</p> <p>Obwohl eine Dosisanpassung von Axitinib nicht bei Patienten untersucht wurde, die starke CYP3A4/ 5-Inhibitoren erhielten, wird für den Fall, dass gleichzeitig ein starker CYP3A4/ 5-Inhibitor verabreicht werden muss, empfohlen, die Axitinib-Dosis auf ungefähr die Hälfte zu reduzieren (z. B. sollte die Startdosis von 2 x täglich 5 mg auf 2 x täglich 2 mg reduziert werden). Zum Management einiger Nebenwirkungen können ein zeitweises oder permanentes Absetzen und/ oder Dosisreduktion der Axitinib-Therapie erforderlich sein. Falls die gleichzeitige Verabreichung des starken CYP3A4/ 5-Inhibitors beendet wird, sollte eine Rückkehr zu der Axitinib-Dosis erwogen werden, die vor Behandlungsbeginn mit dem starken CYP3A4/ 5-Inhibitor verwendet wurde.</p> <p>Abschnitt 4.5</p> <p>Die gleichzeitige Gabe von Axitinib mit starken CYP3A4/ 5-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Erythromycin, Atazanavir, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir und Telithromycin) kann die Plasmakonzentrationen von Axitinib erhöhen. Ebenso kann Grapefruit die Plasmakonzentrationen von Axitinib erhöhen. Es wird die Auswahl von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln mit keinem oder nur einem minimalen CYP3A4/ 5-Inhibitor-Potenzial empfohlen. Falls ein starker CYP3A4/ 5-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, wird eine Anpassung der Axitinib-Dosis empfohlen.</p> <p>Packungsbeilage</p> <p>2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Inlyta beachten?</p> <p>Einnahme von Inlyta zusammen mit anderen Arzneimitteln</p> <p>Einige Arzneimittel können Inlyta beeinflussen oder können durch Inlyta beeinflusst werden. Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn diese nicht verschreibungspflichtig sind, einschließlich Vitamine und pflanzliche Arzneimittel. Die in dieser Packungsbeilage aufgelisteten Arzneimittel sind möglicherweise nicht die einzigen, die Wechselwirkungen mit Inlyta haben können. Die folgenden Arzneimittel können das Risiko für Nebenwirkungen mit Inlyta erhöhen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ketoconazol oder Itraconazol, welche zur Behandlung von Pilzinfektionen verwendet 	

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Aktionen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>werden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clarithromycin, Erythromycin oder Telithromycin, Antibiotika, die zur Behandlung von bakteriellen Infektionen verwendet werden • Atazanavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir oder Saqui-navir, welche zur Behandlung von HIV-Infektionen/ Aids verwendet werden • Nefazodon, welches zur Behandlung von Depressionen verwendet wird <p>Diese Arzneimittel sollten Sie während der Behandlung mit Inlyta nicht einnehmen. Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, falls Sie eines von ihnen einnehmen. Ihr Arzt könnte die Dosis dieser Arzneimittel oder die Dosis von Inlyta ändern oder Sie auf ein anderes Arzneimittel umstellen.</p> <p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.2. Die Behandlung Die Behandlung mit Inlyta sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt durchgeführt werden.</p> <p>Anhang II B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Verbrauch Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.</p>	
Lebererkrankungen	<p>In der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ sind Anstiege von Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase und alkalischer Phosphatase sowie Hyperbilirubinämie als Nebenwirkung (Abschnitt 4.8.) aufgeführt.</p> <p>Abschnitt 4.4. Die Leberfunktion sollte vor Beginn einer Axitinib-Behandlung und regelmäßig während der Therapie kontrolliert werden.</p> <p>Packungsbeilage 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Inlyta beachten? Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Inlyta einnehmen: wenn Sie Leberprobleme haben. Vor und während der Behandlung mit Inlyta sollte Ihr Arzt Blutuntersuchungen machen, um Ihre Leberfunktion zu kontrollieren.</p>	Keine
Effekte auf den exokrinen Pankreas	<p>In der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ sind Anstiege der Amylase im Blut und der Lipase als Nebenwirkung (Abschnitt 4.8) aufgeführt.</p>	Keine
Nierenversagen	<p>In der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ sind Nierenversagen und Proteinurie als</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Aktionen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Nebenwirkung (Abschnitt 4.8) aufgeführt.</p> <p>Abschnitt 4.2. Nierenfunktionsstörung: Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen praktisch keine Daten zur Axitinib-Behandlung von Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <15 ml/min vor.</p> <p>Abschnitt 5.2. Bei Probanden mit Nierenfunktionsstörung wurde Axitinib nicht untersucht. In klinischen Studien mit Axitinib zur Behandlung von Patienten mit RCC waren Patienten mit einem Serumkreatinin >1,5-mal des ULN oder einer berechneten Kreatinin-Clearance <60 ml/min ausgeschlossen. Pharmakokinetische Populationsanalysen zeigten, dass die Axitinib-Clearance bei Probanden mit Nierenfunktionsstörung nicht verändert wurde und dass keine Dosisanpassung von Axitinib erforderlich ist.</p> <p>Packungsbeilage 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich? Häufige Nebenwirkungen: Nierenversagen</p>	
Neutropenie/Zytopenie	<p>In der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ sind Thrombozytopenie, Neutropenie und Leukopenie als Nebenwirkung (Abschnitt 4.8) aufgeführt.</p> <p>Für dieses potenzielle Risiko sind gegenwärtig keine zusätzlichen Aktivitäten zur Risikominimierung erforderlich.</p> <p>Packungsbeilage 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich? Häufige Nebenwirkungen: Verringerung der Anzahl an Blutplättchen (Zellen, die Ihrem Blut bei der Gerinnung helfen) (kann sich bei Ihren Blutuntersuchungen zeigen). Gelegentliche Nebenwirkungen: Verringerung der Anzahl an weißen Blutzellen (kann sich bei Ihren Blutuntersuchungen zeigen).</p>	Keine
Kongestives Herzversagen/ Kardiomyopathie	<p>In der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ sind Herzinsuffizienz-Ereignisse als Nebenwirkung (Abschnitt 4.8) aufgeführt.</p> <p>Abschnitt 4.4. Während der gesamten Behandlung mit Axitinib sollte eine regelmäßige Überwachung im Hinblick auf Anzeichen oder Symptome einer Herzinsuffizienz stattfinden. Die Behandlung von Herzinsuffizienz-Ereignissen kann ein zeitweises oder permanentes Absetzen und/ oder eine Dosisreduktion der Axitinib-Therapie erfordern.</p> <p>Packungsbeilage 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Inlyta</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Aktionen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>beachten?</p> <p>Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Inlyta einnehmen: wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel Symptome bekommen wie übermäßige Müdigkeit, Schwellung von Bauch, Beinen oder Knöcheln, Kurzatmigkeit oder hervortretende Halsvenen.</p> <p>Inlyta kann das Risiko erhöhen, dass sich eine Herzschwäche entwickelt. Während der gesamten Behandlung mit Axitinib sollte Ihr Arzt eine regelmäßige Überwachung im Hinblick auf Anzeichen oder Symptome einer Herzschwäche durchführen.</p> <p>4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?</p> <p>Herzschwäche. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen übermäßige Müdigkeit, Schwellung von Bauch, Beinen oder Knöcheln, Kurzatmigkeit oder hervortretende Halsvenen auftreten.</p> <p>Häufige Nebenwirkungen: Schwellung von Bauch, Beinen oder Knöcheln, hervortretende Halsvenen, übermäßige Müdigkeit, Kurzatmigkeit (Anzeichen einer Herzschwäche)</p>	

Tabelle 3-45: Zusammenfassung des Risikomanagementplans für Axitinib für potenzielle Risiken

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Aktionen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wundheilungsstörungen	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels</p> <p>Abschnitt 4.4.</p> <p>Die Behandlung mit Axitinib sollte mindestens 24 Stunden vor einer geplanten Operation gestoppt werden. Die Entscheidung zur Wiederaufnahme der Axitinib -Therapie sollte basierend auf der klinischen Beurteilung einer adäquaten Wundheilung getroffen werden.</p> <p>Packungsbeilage</p> <p>2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Inlyta beachten?</p> <p>Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Inlyta einnehmen: wenn bei Ihnen eine Operation geplant ist oder wenn Sie eine nicht heilende Wunde haben.</p> <p>Ihr Arzt sollte die Behandlung mit Inlyta mindestens 24 Stunden vor Ihrer Operation beenden, da es die Wundheilung beeinträchtigen kann. Ihre Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte wieder gestartet werden, wenn die Wunde angemessen geheilt ist.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Aktionen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
QT-Verlängerung	Für dieses potenzielle Risiko sind keine zusätzlichen Aktivitäten zur Risikominimierung erforderlich.	Keine
Reproduktive und Entwicklungstoxizität	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels</p> <p>Abschnitt 4.6.</p> <p>Es liegen keine Daten zur Anwendung von Axitinib an schwangeren Frauen vor. Basierend auf den pharmakologischen Eigenschaften von Axitinib kann dieses bei Anwendung an schwangeren Frauen den Fötus schädigen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, einschließlich Missbildungen. Axitinib soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit diesem Arzneimittel aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.</p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 1 Woche nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.</p> <p>Axitinib hat basierend auf nicht klinischen Untersuchungen das Potenzial, die Reproduktionsfunktion und Fertilität beim Menschen zu beeinflussen.</p> <p>Abschnitt 5.3.</p> <p>Mit Axitinib in Zusammenhang stehende Befunde der Hoden und Nebenhoden umfassten vermindertes Organgewicht, Atrophie oder Degeneration, verminderte Anzahl an Keimzellen, Hypospermie oder anormale Spermienformen und verminderte Spermiedichte und -anzahl. Diese Befunde wurden an Mäusen bei Expositionshöhen beobachtet, die etwa dem 12-Fachen der erwarteten humanen Exposition entsprachen, und an Hunden bei Expositionshöhen unterhalb der erwarteten humanen Exposition. Es gab keinen Einfluss auf die Paarung oder Fruchtbarkeit bei männlichen Mäusen bei Expositionshöhen, die etwa dem 57-Fachen der erwarteten humanen Exposition entsprachen. Ergebnisse bei Weibchen umfassten Zeichen einer verzögerten sexuellen Reife, verringerte oder nicht vorhandenes Corpus luteum, verminderte Uterusgewichte und Uterusatrophie bei Expositionen ungefähr äquivalent zu der erwarteten humanen Exposition. Bei Expositionshöhen von etwa dem 10-fachen der erwarteten humanen Exposition bei der niedrigsten Dosis wurde bei allen untersuchten Dosierungen eine verringerte Fertilität und embryonale Lebensfähigkeit beobachtet.</p> <p>Bei schwangeren Mäusen, die Axitinib ausgesetzt waren, fand sich bei Expositionshöhen, die unterhalb der erwarteten humanen Exposition lagen, ein erhöhtes Auftreten von Fehlbildungen der Gaumenspalte und Variationen des Skeletts, einschließlich verzögerter Ossifikation.</p> <p>Packungsbeilage</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Aktionen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Inlyta beachten?</p> <p>Schwangerschaft und Stillzeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inlyta kann ein ungeborenes Baby oder ein gestilltes Baby schädigen. • Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht während der Schwangerschaft ein. Wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden könnten, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie es einnehmen. • Verwenden Sie eine zuverlässige Verhütungsmethode während der Behandlung mit Inlyta und bis zu 1 Woche nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels, um eine Schwangerschaft zu vermeiden. • Stillen Sie nicht während der Behandlung mit Inlyta. Falls Sie stillen, sollte Ihr Arzt mit Ihnen besprechen, ob Sie das Stillen oder die Behandlung mit Inlyta abbrechen. <p>Sprechen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie schwanger sind oder stillen, denken, Sie könnten schwanger sein.</p>	
Thrombotische Mikroangiopathie	Keine	Keine
Kanzergenität	Keine	Keine
Osteonekrose des Kiefers	Keine	Keine
Interaktionen mit CYP1A2, CYP2C8 und P-Glykoprotein Substraten	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels</p> <p>Abschnitt 4.5.</p> <p><i>In-vitro</i>-Studien weisen darauf hin, dass Axitinib über ein Potenzial zur Hemmung von CYP1A2 verfügt. Deshalb kann die gleichzeitige Verabreichung von Axitinib mit CYP1A2-Substraten zu erhöhten Plasmakonzentrationen der CYP1A2-Substrate führen (z. B. Theophyllin).</p> <p><i>In-vitro</i>-Studien weisen auch darauf hin, dass Axitinib über ein Potenzial zur Hemmung von CYP2C8 verfügt. Die gleichzeitige Verabreichung von Axitinib mit Paclitaxel, einem bekannten CYP2C8-Substrat, führte bei Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung nicht zu erhöhten Plasmakonzentrationen an Paclitaxel, was darauf hinweist, dass keine klinische CYP2C8-Inhibition stattfindet.</p> <p><i>In-vitro</i>-Studien weisen auch darauf hin, dass Axitinib P-Glykoprotein inhibiert. Bei therapeutischen Plasmakonzentrationen von Axitinib ist jedoch keine Hemmung von P-Glykoprotein zu erwarten. Daher ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Gabe von Axitinib die Plasmakonzentrationen von Digoxin oder anderen P-</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Aktionen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Glykoprotein-Substraten <i>in vivo</i> erhöht.	

Tabelle 3-46: Zusammenfassung des Risikomanagementplans für Axitinib für fehlende Informationen

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Aktionen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Risiken für schwangere und stillende Frauen	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels</p> <p>Abschnitt 4.6.</p> <p>Es liegen keine Daten zur Anwendung von Axitinib an schwangeren Frauen vor. Basierend auf den pharmakologischen Eigenschaften von Axitinib kann dieses bei Anwendung an schwangere Frauen den Fötus schädigen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, einschließlich Missbildungen. Axitinib soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit diesem Arzneimittel aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.</p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 1 Woche nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.</p> <p>Es ist nicht bekannt, ob Axitinib in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Axitinib soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.</p> <p>Abschnitt 5.3.</p> <p>Mit Axitinib in Zusammenhang stehende Befunde der Hoden und Nebenhodenumfassten vermindertes Organgewicht, Atrophie oder Degeneration, verminderte Anzahl an Keimzellen, Hypospermie oder anormale Spermienformen und verminderte Spermiedichte und -anzahl. Diese Befunde wurden an Mäusen bei Expositionshöhen beobachtet, die etwa dem 12-Fachen der erwarteten humanen Exposition entsprachen, und an Hunden bei Expositionshöhen unterhalb der erwarteten humanen Exposition. Es gab keinen Einfluss auf die Paarung oder Fruchtbarkeit bei männlichen Mäusen bei Expositionshöhen, die etwa dem 57-Fachen der erwarteten humanen Exposition entsprachen. Ergebnisse bei Weibchen umfassten Zeichen einer verzögerten sexuellen Reife, verringerte oder nicht vorhandenes Corpus luteum, verminderte Uterusgewichte und Uterusatrophie bei Expositionen ungefähr äquivalent zu der erwarteten humanen Exposition. Bei Expositionshöhen von etwa dem 10-Fachen der erwarteten humanen Exposition bei der niedrigsten Dosis wurde bei allen untersuchten Dosierungen eine verringerte Fertilität und embryonale Lebensfähigkeit der weiblichen Mäuse beobachtet.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Aktionen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Bei schwangeren Mäusen, die Axitinib ausgesetzt waren, fand sich bei Expositionshöhen, die unterhalb der erwarteten humanen Exposition lagen, ein erhöhtes Auftreten von Fehlbildungen der Gaumenspalte und Variationen des Skeletts, einschließlich verzögerter Ossifikation. Es wurden keine Toxizitätsstudien zur perinatalen und postnatalen Entwicklung durchgeführt.</p> <p>Packungsbeilage</p> <p>2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Inlyta beachten?</p> <p>Schwangerschaft und Stillzeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inlyta kann ein ungeborenes Baby oder ein gestilltes Baby schädigen. • Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht während der Schwangerschaft ein. Wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden könnten, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie es einnehmen. • Verwenden Sie eine zuverlässige Verhütungsmethode während der Behandlung mit Inlyta und bis zu 1 Woche nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels, um eine Schwangerschaft zu vermeiden. • Stillen Sie nicht während der Behandlung mit Inlyta. Falls Sie stillen, sollte Ihr Arzt mit Ihnen besprechen, ob Sie das Stillen oder die Behandlung mit Inlyta abbrechen. <p>Sprechen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie schwanger sind oder stillen, denken, Sie könnten schwanger sein.</p>	
Risiken bei pädiatrischen Patienten	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels</p> <p>Abschnitt 4.2.</p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Axitinib bei Kindern (<18 Jahre) wurden nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.</p> <p>Packungsbeilage</p> <p>2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Inlyta beachten?</p> <p>Anwendung bei Kindern und Jugendlichen</p> <p>Inlyta wird bei Patienten unter 18 Jahre nicht empfohlen. Dieses Arzneimittel wurde nicht an Kindern und Jugendlichen untersucht.</p>	Keine
Risiken bei Patienten mit mäßiger und schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Serum-	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels</p> <p>Abschnitt 4.2.</p> <p>Nierenfunktionsstörung: Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen praktisch keine Daten zur Axitinib-</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Aktionen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Kreatinin >1,5x der oberen Norm oder berechnete Kreatininclearance <60 ml/min.)	<p>Behandlung von Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <15 ml/min vor.</p> <p>Abschnitt 5.2.</p> <p>Bei Probanden mit Nierenfunktionsstörung wurde Axitinib nicht untersucht. In klinischen Studien mit Axitinib zur Behandlung von Patienten mit RCC waren Patienten mit einem Serumkreatinin >1,5-mal des ULN oder einer berechneten Kreatinin-Clearance <60 ml/min ausgeschlossen. Pharmakokinetische Populationsanalysen zeigten, dass die Axitinib-Clearance bei Probanden mit Nierenfunktionsstörung nicht verändert wurde und dass keine Dosisanpassung von Axitinib erforderlich ist.</p>	
Risiken bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh Klasse C)	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels</p> <p>Abschnitt 4.2.</p> <p>Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde Axitinib nicht untersucht (Child-Pugh-Klasse C) und sollte in dieser Patientengruppe nicht angewendet werden.</p> <p>Abschnitt 4.4.</p> <p>Die Leberfunktion sollte vor Beginn einer Axitinib-Behandlung und regelmäßig während der Therapie kontrolliert werden.</p> <p>Abschnitt 5.2.</p> <p>Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde Axitinib nicht untersucht (Child-Pugh-Klasse C) und sollte in dieser Patientengruppe nicht angewendet werden.</p> <p>Packungsbeilage</p> <p>2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Inlyta beachten?</p> <p>Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Inlyta einnehmen: wenn Sie Leberprobleme haben.</p> <p>Vor und während der Behandlung mit Inlyta sollte Ihr Arzt Blutuntersuchungen machen, um Ihre Leberfunktion zu kontrollieren</p>	Keine
Risiken bei Patienten mit Hirnmetastasen, Rückenmarkskompression oder Meningeosis carcinomatosa	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels</p> <p>Abschnitt 4.4.</p> <p>Axitinib wurde nicht an Patienten mit Hinweisen auf unbehandelte ZNS-Metastasen oder kürzlich aktive gastrointestinale Blutung untersucht und sollte bei solchen Patienten nicht angewendet werden. Falls eine Blutung auftritt, die eine medizinische Intervention erforderlich macht, ist die Axitinib-Gabe vorübergehend zu unterbrechen.</p> <p>Packungsbeilage</p> <p>2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Inlyta</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Aktionen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>beachten?</p> <p>Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Inlyta einnehmen: wenn Sie zu Blutungen neigen.</p> <p>Inlyta kann die Wahrscheinlichkeit für Blutungen erhöhen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel irgendwelche Blutungen, Bluthusten oder blutigen Auswurf haben.</p> <p>4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?</p> <p>Blutungen. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit Inlyta eines dieser Symptome oder ein schweres Blutungsproblem haben: Schwarzer, teerartiger Stuhl, Bluthusten oder blutiger Auswurf oder Veränderungen in Ihrer geistigen Verfassung.</p>	
<p>Risiken bei Patienten mit kürzlich erlittenem Myokardinfarkt, schwerer/instabiler Angina pectoris, koronarem/peripherem Gefäßbypass, symptomatischer Herzinsuffizienz, apoplektischem Insult oder transitorischer ischämischer Attacke, tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie</p>	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels</p> <p>Abschnitt 4.4.</p> <p>Bei Patienten mit einem Risiko für solche Ereignisse oder mit derartigen Vorkommnissen in der Vorgeschichte sollte Axitinib mit Vorsicht angewendet werden. Axitinib wurde nicht an Patienten untersucht, die innerhalb der letzten 12 Monate ein arterielles embolisches oder thrombotisches Ereignis hatten.</p> <p>Bei Patienten mit einem Risiko für solche Ereignisse oder mit derartigen Vorkommnissen in der Vorgeschichte sollte Axitinib mit Vorsicht angewendet werden. Axitinib wurde nicht an Patienten untersucht, die innerhalb der letzten 6 Monate ein venöses embolisches oder thrombotisches Ereignis hatten.</p> <p>Abschnitt 4.8.</p> <p>Arterielle embolische und thrombotische Ereignisse und venöse embolische und thrombotische Ereignisse sind als Nebenwirkungen aufgeführt.</p> <p>Packungsbeilage</p> <p>2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Inlyta beachten?</p> <p>Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Inlyta einnehmen: wenn Sie vor kurzem Probleme mit Blutgerinnseln in Ihren Venen und Arterien (Blutgefäßtypen) hatten, einschließlich Schlaganfall, Herzinfarkt, Embolie oder Thrombose.</p> <p>Rufen Sie sofort einen Notarzt und informieren Sie Ihren behandelnden Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel Symptome entwickeln wie Brustschmerz oder Druck in der Brust; Schmerzen in Ihren Armen, im Rücken, Nacken oder Kiefer; Kurzatmigkeit; Taubheitsgefühl oder Schwäche auf einer Körperseite; Sprachschwierigkeiten; Kopfschmerzen; Sehveränderungen</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Aktionen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	oder Schwindel.	
Risiken bei Patienten mit aktivem peptischen Ulcus	<p>Keine</p> <p>Obwohl die „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ von Axitinib peptische Ulcera nicht speziell erwähnt, sind Warnhinweise bzgl. gastrointestinaler Perforationen und Blutungen enthalten.</p> <p>Abschnitt 4.4.</p> <p>Axitinib wurde nicht an Patienten mit Hinweisen auf unbehandelte ZNS-Metastasen oder kürzlich aktive gastrointestinale Blutung untersucht und sollte bei solchen Patienten nicht angewendet werden. Falls eine Blutung auftritt, die eine medizinische Intervention erforderlich macht, ist die Axitinib-Gabe vorübergehend zu unterbrechen.</p> <p>Während der gesamten Behandlung mit Axitinib sollte eine Überwachung im Hinblick auf Symptome einer gastrointestinalen Perforation und Fistelbildung stattfinden.</p> <p>Packungsbeilage</p> <p>2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Inlyta beachten?</p> <p>Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Inlyta einnehmen: wenn Sie zu Blutungen neigen. Inlyta kann die Wahrscheinlichkeit für Blutungen erhöhen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel irgendwelche Blutungen, Bluthusten oder blutigen Auswurf haben.</p> <p>4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?</p> <p>Blutungen. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit Inlyta eines dieser Symptome oder ein schweres Blutungsproblem haben: Schwarzer, teerartiger Stuhl, Bluthusten oder blutiger Auswurf oder Veränderungen in Ihrer geistigen Verfassung.</p>	Keine
Risiken bei Patienten mit einem kürzlich (innerhalb der letzten 4 Wochen) stattgehabten größeren chirurgischen Eingriff oder einer Bestrahlungstherapie (innerhalb der letzten 2 Wochen)	<p>Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels</p> <p>Abschnitt 4.4.</p> <p>Die Behandlung mit Axitinib sollte mindestens 24 Stunden vor einer geplanten Operation gestoppt werden. Die Entscheidung zur Wiederaufnahme der Axitinib-Therapie sollte basierend auf der klinischen Beurteilung einer adäquaten Wundheilung getroffen werden.</p> <p>Packungsbeilage</p> <p>2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Inlyta beachten?</p> <p>Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Aktionen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Fachpersonal, bevor Sie Inlyta einnehmen: wenn bei Ihnen eine Operation geplant ist oder wenn Sie eine nicht heilende Wunde haben.</p> <p>Ihr Arzt sollte die Behandlung mit Inlyta mindestens 24 Stunden vor Ihrer Operation beenden, da es die Wundheilung beeinträchtigen kann. Ihre Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte wieder gestartet werden, wenn die Wunde angemessen geheilt ist.</p>	

Es laufen derzeit keine Studien, die sich im Besonderen mit den Sicherheitsrisiken befassen. Im Rahmen laufender Studien werden jedoch Sicherheitsdaten gesammelt.

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

Für Patientengruppen 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 Patientengruppen 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.

Den Aussagen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen die aktuelle deutsche Fachinformation für Axitinib (1), der aktuelle EPAR (3) und der aktuelle Risikomanagementplan (4) zu Grunde.

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) Pfizer Limited. Fachinformation Inlyta, Stand Mai 2016 [Zugriffsdatum: 30.01.2017]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
- (2) Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 3.0. 2006 [Zugriffsdatum: 27.01.2017]. Verfügbar unter: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf.
- (3) European Medicines Agency (EMA). Inlyta: EPAR - Product Information, Annex I - IIIB. Stand 06. Juli 2016 [Zugriffsdatum: 02.02.2017]. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR - Product Information/human/002406/WC500132188.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002406/WC500132188.pdf).
- (4) Pfizer. Risk Management Plan for Inlyta (Axitinib) for the Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma, V9.0, Stand Juli 2014.