

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Avelumab (Bavencio®)

Merck Serono GmbH
und
Pfizer Pharma GmbH

Modul 3A

*Zur Erstlinienbehandlung des
fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
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.....	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	38
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	44
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	49
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	55
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	62
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	64
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	66
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	66
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	68
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	68
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	89
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	90
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	92
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	109
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	110
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	110
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	111
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	115

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht zu den vom G-BA festgelegten Teilpopulationen und deren zweckmäßige Vergleichstherapien.....	9
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung nach UICC-Kriterien und TNM-Klassifikation	15
Tabelle 3-3: Medianes Gesamtüberleben in der Erstlinientherapie nach Risikogruppe	17
Tabelle 3-4: Inzidenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms und des Nierenzellkarzinoms in Deutschland 1999-2014.....	23
Tabelle 3-5: Ein-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms und des Nierenzellkarzinoms in Deutschland 2004-2014	26
Tabelle 3-6: Fünf-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms und des Nierenzellkarzinoms in Deutschland 2004-2014	26
Tabelle 3-7: Inzidenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms und des Nierenzellkarzinoms in Deutschland – Prognose für 2018-2024	28
Tabelle 3-8: Ein-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms und des Nierenzellkarzinoms in Deutschland – Prognose für 2018-2024.....	29
Tabelle 3-9: Fünf-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms und des Nierenzellkarzinoms in Deutschland – Prognose für 2018-2024.....	29
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-11: Herleitung der Patientenzahlen der Zielpopulation	35
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	36
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	59
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	60
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	63

Tabelle 3-21: Tabelle 1: Leitlinien für ein Aufschieben oder Absetzen der Behandlung mit Bavencio	69
Tabelle 3-22: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit Avelumab als Monotherapie in der klinischen Studie EMR100070-003 und Nebenwirkungen aus einer Phase-I-Studie (EMR100070-001) an Patienten mit soliden Tumoren	79
Tabelle 3-23: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit Avelumab in Kombination mit Axitinib in den klinischen Studien B9991002 und B9991003	81
Tabelle 3-24: Übersichtstabelle der Sicherheitsbedenken	93
Tabelle 3-25: Übersichtstabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung	94
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	111

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht (ICD-10 C64) für die Jahre 2013–2014	25
Abbildung 2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht (ICD-10 C64) für die Jahre 1999–2014/15	25
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity)
AIDS	Erworbenes Immunschwächesyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
ALT	Alaninaminotransferase
AST	Aspartataminotransferase
B7.1	Lymphozyten-Aktivierungsantigen CD80
CD	Cluster of Differentiation
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CT	Computertomografie
Destatis	Statistisches Bundesamt
DDD	Defined Daily Dose
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 e. V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humaner Immundefizienz-Virus
I.E.	Internationale Einheit
i.v.	Intravenös
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th Revision, German Modification)
IFN	Interferon
IFN- α	Interferon-alpha
IFN- α -2a	Interferon-alpha-2a

Abkürzung	Bedeutung
IL-2	Interleukin 2
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
mMCC	Metastasiertes Merkelzellkarzinom (Metastatic Merkel-Cell Carcinoma)
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
PD-1	Programmierter-Zelltod-Protein 1 (Programmed Cell Death Protein 1)
PD-L1	Programmierter-Zelltod-Ligand 1 (Programmed Cell Death Ligand 1)
PR	Teilweises Ansprechen (Partial Response)
RCC	Nierenzellkarzinom (Renal Cell Carcinoma)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
s.c.	Subkutan (Subcutaneous)
SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinaseinhibitoren
TNM	Tumor-Node-Metastasis
UICC	Union Internationale Contre Le Cancer
ULN	Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VHL	Von-Hippel-Lindau
VHL-Gen	Von-Hippel-Lindau-Tumorsuppressorgen
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WHO-ISUP	Weltgesundheitsorganisation – Internationale Gesellschaft für urologische Pathologie (World Health Organization – International Society of Urological Pathology)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
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.

Am 24. Oktober 2019 erfolgte die Zulassungserweiterung für Avelumab im folgenden Anwendungsgebiet: Bavencio® in Kombination mit Axitinib wird als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) angewendet [1].

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wurden vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die in der folgenden Tabelle aufgeführten Patientenpopulationen sowie deren zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) festgelegt.

Tabelle 3-1: Übersicht zu den vom G-BA festgelegten Teilpopulationen und deren zweckmäßige Vergleichstherapien

Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<u>Teilpopulation 1:</u> Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)	<ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a <li style="text-align: center;">oder • Monotherapie mit Pazopanib <li style="text-align: center;">oder • Monotherapie mit Sunitinib
<u>Teilpopulation 2:</u> Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Temsirolimus <li style="text-align: center;">oder • Sunitinib
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie ist fett markiert. Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.	

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 10. April 2019 fand ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung mit dem G-BA zur Festlegung der zVT statt (Beratungsanforderung 2019-B-030). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 11. Juni 2019 festgehalten [2]. Hierbei wurde die zVT wie folgt bestimmt:

- a) für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit niedrigem bis mittlerem Risiko (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium [IMDC]-Score 0–2):
 - Bevacizumab in Kombination mit + Interferon-alpha-2a (IFN- α -2a)
oder
 - Monotherapie mit Pazopanib
oder
 - Monotherapie mit Sunitinib

- b) für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3):
 - Temsirolimus
oder
 - Sunitinib

Der Zulassung von Avelumab im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms liegt die Studie JAVELIN Renal 101 zugrunde. Im Rahmen dieser randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie erhielten die Patienten entweder Avelumab (in Kombination mit Axitinib) oder Sunitinib als Monotherapie. Somit ermöglicht die Studie einen direkten Vergleich gegenüber der zVT Sunitinib. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Avelumab wird im vorliegenden Dossier daher die Monotherapie mit Sunitinib als zVT für beide Teilpopulationen 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.

Die Angaben in den Abschnitten 3.1.1 und 3.1.2 beruhen auf der Fachinformation zu Avelumab [1] und der Niederschrift zum Beratungsgespräch [2].

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. Merck Europe B.V. Fachinformation Bavencio® (Avelumab). Stand: September 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 30.10.2019]
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2019-B-030 - Avelumab/Axitinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. 2019.

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.

Epidemiologie

Beim vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um das Nierenzellkarzinom [1]. Das Nierenzellkarzinom besitzt keine eigene Kodierung gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM; International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification), sondern fällt unter die Kodierung C64 (Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken) [2].

Da das Nierenzellkarzinom etwa 96% aller Nierentumore ausmacht [3], sind Aussagen bezüglich epidemiologischer Daten zum Nierenkarzinom auf das Nierenzellkarzinom übertragbar. Im Jahr 2018 gab es in der Europäischen Union (EU) etwa 136.515 neue Fälle des Nierenkarzinoms und 54.709 bedingte Todesfälle [4]. In den letzten zwei Jahrzehnten wurde ein Anstieg der Inzidenz des Nierenzellkarzinoms um 2% in Europa beobachtet [5]. Das Nierenzellkarzinom betrifft beide Geschlechter und kommt bei Menschen zwischen 60-70 Jahren am häufigsten vor. Männer sind etwa 1,5-mal häufiger betroffen als Frauen. Ursache, Diagnose und Verlauf der Krankheit unterscheiden sich zwischen den Geschlechtern nicht [5, 6].

In Deutschland gibt es seit den späten 1990er Jahren bei Männern einen kontinuierlichen Anstieg der absoluten Neuerkrankungszahlen für das Nierenkarzinom, während diese Zahlen bei Frauen seit 2009 zurückgegangen sind. Das Lebenszeiterkrankungsrisiko liegt bei 1,8% für Männer, mit einem mittleren Erkrankungsalter von 67 Jahren. Bei Frauen liegt das Lebenszeiterkrankungsrisiko bei 1,1%, mit einem mittleren Erkrankungsalter von 72 Jahren [3].

Ursachen und Risikofaktoren

Das Nierenzellkarzinom entwickelt sich meistens aus den Epithelzellen der Nierentubuli [6, 7]. Die genauen Ursachen für die Entstehung eines Nierenzellkarzinoms sind bisher unklar. Zu den bekannten erworbenen Risikofaktoren zählen Rauchen, Übergewicht, Bluthochdruck sowie langjährige Strahlenexpositionen und die berufliche Exposition mit halogenierten Kohlenwasserstoffen (z. B. Chloroform, Dichloracetylen, Trichlorethan) [8, 9]. Darüber hinaus

ist das Risiko, an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken, in den folgenden Fällen erhöht: bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder erworbener zystischer Nierendegeneration; bei Dialysepatienten; bei Patienten, bei denen eine Nierentransplantation durchgeführt wurde oder bei Patienten mit tuberösem Sklerose-Syndrom [8-10].

Beim Nierenzellkarzinom wird außerdem eine familiäre Häufung beobachtet und bis zu 4% aller Nierenzellkarzinome werden nachweislich durch erbliche Keimbahnmutationen verursacht [3, 8, 10]. Das Erkrankungsrisiko steigt mit jedem an Nierenzellkarzinom erkrankten Angehörigen 1. oder 2. Grades um etwa das 2- bis 4-fache [8]. Unter dem Nierenzellkarzinom sind auch vier autosomal vererbte Syndrome beschrieben, die mit einer Risikoerhöhung für die Entstehung von Karzinomen verbunden sind, wobei das von-Hippel-Lindau (VHL)-Syndrom, welches durch Mutationen des VHL-Tumorsuppressorgens (VHL-Gen) verursacht wird, die häufigste Form darstellt. Personen mit einer Mutation des VHL-Gens haben bis zum 60. Lebensjahr ein Nierenzellkarzinomrisiko von >70% [8].

Veränderungen im VHL-Gen treten sowohl bei der erblichen Form des Nierenzellkarzinoms als auch bei 75% der sporadischen Fälle auf [11, 12]. Dabei ist das VHL-Gen häufig durch eine Vielzahl von Genveränderungen (d. h. Mutation, Verlust der Heterozygotie und Hypermethylierungen des Promotors) inaktiviert, was in einer Überexpression damit assoziierter Gene, darunter der Vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF; Vascular Endothelial Growth Factor), resultiert [13, 14]. Die Überexpression von VEGF fördert die Angiogenese, die im Tumor zur Bildung von Blutgefäßen führt, die in ihrer Mehrheit strukturell eingeschränkt und funktionell abnorm sind. Abnorme Gefäße tragen dazu bei, dass eine krebsfördernde Tumormikroumgebung entsteht, die durch Hypoxie und einen niedrigen pH-Wert gekennzeichnet ist. Zusätzlich wird dadurch das Eindringen von zytotoxischen Arzneimitteln und Immunzellen in den Tumor erschwert [12, 15, 16]. Tumore mit Funktionsverlust des VHL-Gens sind daher durch eine zunehmende Angiogenese geprägt, die die Proliferation, das Überleben und die Migration von Tumorzellen begünstigt [12, 15].

Symptomatik

In frühen Stadien des Nierenzellkarzinoms treten entweder keine Allgemeinsymptome auf oder unspezifische Anzeichen wie Gewichtsabnahme, Müdigkeit und Anämie. Primär werden lokale Symptome wie Flankenschmerz, schmerzlose Hämaturie, eine tastbare Raumforderung oder eine neu aufgetretene Varikozele beschrieben. Im metastasierten Stadium können weitere Symptome auftreten, abhängig von der Lokalisation der Metastasen. So können Knochenschmerzen bei Skelettmetastasen, Husten und Dyspnoe bei pulmonaler Metastasierung sowie neurologische Symptome bei zerebralem Befall hinzukommen [9].

Diagnostik

Trotz der weitverbreiteten Verwendung bildgebender Verfahren (z. B. Sonografie, Computertomografie [CT]), die eine Diagnose von frühen und kleinen Nierenzellkarzinomen prinzipiell ermöglichen, sind etwa 50% aller Nierenzellkarzinomdiagnosen Zufallsbefunde, die im Rahmen einer abdominalen Untersuchung aufgrund anderer Indikationen entdeckt werden

[5, 10]. Für Familienmitglieder mit Hinweisen auf ein familiäres Nierenkarzinom wird in der S3-Leitlinie eine genetische Beratung empfohlen [6, 8, 9].

Die körperliche Untersuchung nimmt bei der Nierenzellkarzinomdiagnose eine untergeordnete Rolle ein. Bei Befunden wie einer tastbaren Abdominalmasse oder einer tastbaren zervikalen Lymphadenopathie, einer lageunabhängigen Varikozele oder einem beidseitigen Ödem der unteren Extremitäten (Anzeichen einer venösen Beteiligung) sollten radiologische Untersuchungen veranlasst werden [5].

Bei einem auffälligen Befund sollte die Diagnostik mittels Sonografie, CT, Biopsie und Laboruntersuchungen abgesichert werden. Für eine genaue Stadieneinteilung des Nierenzellkarzinoms ist eine kontrastunterstützte CT des Thorax, Abdomens und Beckens zwingend erforderlich [5, 8-10]. Eine Biopsie ist angezeigt, wenn diese Einfluss auf die Therapiewahl haben könnte, vor lokal ablativen Verfahren oder vor systemischer Therapie bei primär metastasierter Erkrankung [8, 10]. Eine Analyse der Werte von Serumkreatinin, Hämoglobin, Laktatdehydrogenase und C-reaktivem Protein sowie eine Messung der Leukozyten- und Thrombozytenzahl, des Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnisses und des korrigierten Serumkalziums sollten ebenfalls durchgeführt werden. Die Ergebnisse einiger dieser Untersuchungen gehen in verschiedene Prognosemodelle zur Risikobewertung ein, die auch Therapieentscheidungen beeinflussen [8-10].

Stadieneinteilung, Histologie und Grading

In der klinischen Praxis sind die Stadieneinteilung und das histologische Grading die wichtigsten Instrumente zur Charakterisierung von Tumoren [8].

Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des Nierenzellkarzinoms erfolgt auf Basis der Union Internationale Contre Le Cancer (UICC)-Kriterien und der Tumor-Node-Metastasis (TNM)-Klassifikation (siehe Tabelle 3-2) [9]. Die TNM-Klassifikation beschreibt Größe und Ausbreitung des Primärtumors, Fehlen oder Vorhandensein von regionären oder benachbarten Lymphknotenmetastasen und den Grad der Metastasierung [6]. Zusätzlich wurden weitere Methoden zur Einteilung und Risikoabschätzung entwickelt, die pathologische Parameter und Risiken berücksichtigen [8]. Zwei dieser Methoden zur Abschätzung der Prognose (IMDC-Score und Memorial Sloan Kettering Cancer Center [MSKCC]-Score) werden im Abschnitt „Prognostische Faktoren“ genauer beschrieben.

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung nach UICC-Kriterien und TNM-Klassifikation

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
	Tx	Nx	
I	T1 T1a T1b	N0	M0
II	T2 T2a T2b	N0	M0
III	T3 T3a T3b T3c	N0	M0
	T1-3	N1	M0
IV	T4	N0, N1	M0
	Alle T	alle N	M1

Tabelle nach [6, 10].

Tx: Primärtumor kann nicht beurteilt werden; T1: Tumor höchstens 7 cm groß, auf die Niere begrenzt; T1a: Tumorgröße bis maximal 4 cm; T1b: Tumorgröße zwischen 4-7 cm; T2: Tumor größer als 7 cm, auf die Niere begrenzt; T2a: Tumorgröße zwischen 7-10 cm; T2b: Tumor größer als 10 cm; T3: Der Tumor breitet sich auf die größeren Venen oder das perinephritische Gewebe aus, nicht aber auf die ipsilaterale Nebenniere oder über die Gerota-Faszie hinaus; T3a: Der Tumor wächst in die Nierenvene, in das Nierenbeckenkelchsystem oder in das Fettgewebe der Nierenbucht ein, jedoch nicht über die Gerota-Faszie hinaus; T3b: Der Tumor wächst in die Hohlvene unterhalb des Zwerchfells ein; T3c: Der Tumor breitet sich in die Hohlvene oberhalb des Zwerchfells aus oder dringt in die Wand der Hohlvene ein; T4: Tumor breitet sich über die Gerota-Faszie aus oder dringt in die Nebenniere ein; Nx: Lymphknotenbefall kann nicht beurteilt werden; N0: Kein Lymphknotenbefall nachweisbar; N1: Benachbarte Lymphknoten sind befallen; M0: Keine Fernmetastasen nachweisbar; M1: Nachweis von Fernmetastasen an einem oder mehreren Orten.

Abkürzungen: TNM: Tumor-Node-Metastasis; UICC: Union Internationale Contre Le Cancer.

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate über alle Stadien hinweg lag 2013/14 in Deutschland für Männer bei 66% und für Frauen bei 68% [3]. Im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen ist die klinische Prognose nach einer Nierenzellkarzinomdiagnose in frühen Stadien relativ günstig [8]. So zeigten Patienten in Deutschland zwischen 2002–2011 im Stadium I ein relatives Überleben von ca. 81% nach fünf Jahren. Bei Patienten der fortgeschrittenen Stadien II bzw. III zum Zeitpunkt der Diagnose sinken die Fünf-Jahres-Überlebensraten auf 75% bzw. 59%. Die Prognose beim Stadium IV, dem metastasierten Nierenzellkarzinom, ist vergleichsweise ungünstig, das Fünf-Jahres-Überleben beträgt nur etwa 14–17% [8, 17].

Histologie

Das Nierenzellkarzinom erweist sich als eine histopathologisch heterogene Erkrankung [5, 10]. Deutsche Leitlinien empfehlen die Durchführung der histologischen Klassifikation von Nierentumoren entsprechend der aktuellsten Ausgabe der Weltgesundheitsorganisation (WHO,

World Health Organization,) [8, 9]. Die Klassifikation basiert auf Tumorhistologie, Chromosomenveränderungen und molekularen Charakteristiken [10]. Histologisch dominieren das klarzellige und das papilläre Karzinom [9]. Etwa 80–90% aller Patienten mit Nierenzellkarzinom weisen den klarzelligen Subtyp auf [5].

Grading

Der Tumorgrad soll bei klarzelligen und papillären Nierenzellkarzinomen nach WHO-ISUP-Grading (Weltgesundheitsorganisation – Internationale Gesellschaft für urologische Pathologie; World Health Organization – International Society of Urological Pathology) angegeben werden, da hier eine Korrelation zwischen dem Differenzierungsgrad und der Prognose besteht [8, 18].

Prognostische Faktoren

Die Prognose des Nierenzellkarzinoms verschlechtert sich in Abhängigkeit von Stadium und Differenzierungsgrad [5]. Trotz erfolgreicher Behandlung eines nicht metastasierten Nierenzellkarzinoms mittels partieller oder radikaler Nephrektomie treten bei etwa 15,2% der Patienten Rezidive auf [19]. In Deutschland erfolgt bei etwa 13,5% der Patienten die Primärdiagnose erst im Stadium IV [20].

Faktoren wie das Ausmaß der Erkrankung, die Histologie und das Grading spielen in der Prognose eine wichtige Rolle und können auch bei metastasierter Erkrankung verwendet werden [10]. Zusätzlich wurden zur standardisierten Bewertung von Risikofaktoren verschiedene Modelle entwickelt. Im Rahmen dieser Prognosemodelle werden die Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, anhand bestimmter Kriterien unterschiedlichen Risikoprofilen zugeordnet: günstig, intermediär oder ungünstig [5, 8, 9].

Ein älteres Prognosemodell ist der MSKCC-Score, auch Motzer-Score genannt. Der MSKCC-Score wurde anhand von Patienten validiert, welche mit Chemotherapie und Interferon (IFN) behandelt wurden [9, 21]. Damit basiert der Score auf Therapien, die in der Indikation nach heutigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis keine Relevanz mehr haben [8]. Die Einteilung der Patienten in Risikogruppen nach MSKCC-Score entspricht nicht mehr dem aktuellen Standard.

In den aktuellen deutschen und internationalen Leitlinien wird der IMDC-Score (auch als Heng-Score bezeichnet) als Prognosemodell zur individuellen Risikoeinschätzung eines Patienten beschrieben und die Therapieempfehlungen auf diesem basierend ausgesprochen [5, 8]. Der Score ist in aktuellen klinischen Studien [22-24] sowie in der klinischen Praxis implementiert und wird von Experten als der heutige Standard angesehen [25]. Patienten der Validierungsstudie zum IMDC-Score erhielten eine zielgerichtete Therapie, damit spiegelt die Studie die aktuelle Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms wider [9, 26, 27]. Der IMDC-Score berücksichtigt die folgenden Risikofaktoren [8]:

- 1) Karnofsky Performance Status <80%,
- 2) Hämoglobin unterhalb des geschlechtsspezifischen Normwertes,
- 3) korrigiertes Serumkalzium höher als Normwert,
- 4) Zeitraum von der initialen Diagnose bis zum Beginn einer systemischen Therapie weniger als ein Jahr,
- 5) absolute Neutrophilenzahl oberhalb des Normwertes,
- 6) absolute Thrombozytenzahl oberhalb des Normwertes.

Abhängig von der Anzahl der Risikofaktoren werden die Patienten nach IMDC-Kriterien einem Risikoprofil zugeordnet: günstig (kein Risikofaktor), intermediär (1-2 Risikofaktoren) und ungünstig (≥ 3 Risikofaktoren) [8]. Eine populationsbasierte Analyse mit Patienten aus 13 internationalen Krebszentren (USA, Kanada, Asien und Europa) validierte die Korrelation zwischen Lebenserwartung und Risikogruppe (siehe Tabelle 3-3) [26].

Tabelle 3-3: Medianes Gesamtüberleben in der Erstlinientherapie nach Risikogruppe

Prognose nach IMDC-Kriterien	Medianes Gesamtüberleben
Günstiges Risikoprofil (0 Risikofaktoren)	43,2 Monate
Intermediäres Risikoprofil (1–2 Risikofaktoren)	22,5 Monate
Ungünstiges Risikoprofil (≥ 3 Risikofaktoren)	7,8 Monate

Tabelle nach [8].
Abkürzungen: IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

Therapie

Bei der Therapie des Nierenzellkarzinoms wird neben dem Stadium des Tumors zum Zeitpunkt der Diagnose auch der Risikostatus und der Allgemeinzustand des Patienten berücksichtigt [8, 10]. Zur Standardtherapie des Nierenzellkarzinoms gehören die aktive Überwachung, ablativ Verfahren, die Operation (partielle oder radikale Nephrektomie) und medikamentöse Therapien [8-10]. In den frühen Stadien der Erkrankung ist eine partielle oder eine radikale Nephrektomie zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms indiziert. Die Operation stellt die einzige kurative Behandlungsoption dar [5, 8, 9]. Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung konnte eine Nephrektomie bei weniger als 2% der Patienten zur Remission von Metastasen führen [8, 9]. Die Therapie inoperabler, fortgeschrittener Nierenzellkarzinome ist in der Regel palliativ. In diesem Fall ist eine systemische Therapie angezeigt [6, 8, 9]. Die Empfehlungen der Leitlinien sind in Abschnitt 3.2.2 dargestellt.

Charakterisierung der Zielpopulation

Entsprechend des Anwendungsgebietes ist Avelumab zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in Kombination mit Axitinib zugelassen.

Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung hat der Tumor die Nierenkapsel durchbrochen, und sich über die Organengrenze hinaus ausgedehnt und/oder es liegt eine Metastasierung des Tumors vor. Eine Operation und/oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) in Frage und die Behandlung erfolgt palliativ. Avelumab ist für alle Patienten, die inoperabel sind und für eine systemische Therapie infrage kommen, indiziert.

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.

Für Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung des Stadiums III oder IV, für die eine Resektion des Tumors oder eine palliative Radiotherapie nicht in Frage kommt oder nicht den gewünschten Erfolg gebracht hat, ist eine zielgerichtete Systemtherapie und ggfs. eine palliative Nephrektomie bei selektierten Patienten oder eine lokale Therapie von Metastasen angezeigt [8, 9]. Beim inoperablen fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom ist die Tumorthherapie in der Regel palliativ und dient primär der Erhaltung von Lebensqualität und Körperfunktionen sowie der Linderung von Schmerzen und anderen Beschwerden [6, 8-10].

Behandlung des fortgeschrittenen klarzelligen Nierenzellkarzinoms

Das klarzellige Nierenzellkarzinom macht mit Abstand die größte Gruppe unter den Nierenzellkarzinomen aus (ca. 80–90%), unter den Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom ist sein Anteil sogar noch größer [5]. Gemäß Leitlinien sollen Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom analog dem Algorithmus der klarzelligen Karzinome behandelt werden.

Gegenüber klassischen Chemotherapeutika ist das metastasierte klarzellige Nierenzellkarzinom fast vollständig resistent [5, 8]. In Deutschland wurden in der Vergangenheit Patienten mit dieser Krebsart mit Zytokinen wie Interferon-alpha (IFN- α) und Interleukin 2 (IL-2) behandelt [28, 29], mit der Einführung der zielgerichteten Therapien hat die Relevanz der Zytokintherapie allerdings stark nachgelassen [8]. Die S3-Leitlinie spricht sich grundsätzlich gegen einen alleinigen Einsatz von IL-2 und/oder IFN aus [8].

Zielgerichtete Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms

Seit der Zulassung zielgerichteter Therapien hat sich die Behandlung des Nierenzellkarzinoms grundlegend geändert [6]. Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich auf nicht vorbehandelte Patienten. Es wird daher lediglich auf die Therapieempfehlungen für die Erstlinie eingegangen.

Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt für die Erstlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms bei Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil Bevacizumab (in Kombination mit IFN- α), Sunitinib oder Pazopanib. Bei Patienten mit ungünstiger Prognose ist Temsirolimus indiziert, als Optionen stehen noch Sunitinib und Pazopanib zur Verfügung. Für Patienten mit oligometastatischem Befall und gutem Allgemeinzustand stellt die Therapie mit hochdosiertem IL-2 eine Alternative dar [8].

Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. empfiehlt für Patienten mit günstigem Risikoprofil Bevacizumab in Kombination mit IFN- α , Pazopanib, Sunitinib oder Tivozanib. Für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil stehen Nivolumab plus Ipilimumab oder Cabozantinib als Therapeutika der ersten Wahl zur Verfügung. Als zweite Wahl werden für Patienten mit intermediärem Risikoprofil Pazopanib, Sunitinib oder Tivozanib empfohlen. Patienten mit ungünstigem Risikoprofil können auch mit Temsirolimus oder Sunitinib therapiert werden [9].

Die Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) empfiehlt als Standard-Erstlinientherapie für Patienten mit günstigem Risikoprofil Sunitinib, Pazopanib, Bevacizumab plus IFN- α oder Tivozanib. Als Option können hochdosiertes IL-2 oder Bevacizumab in Kombination mit niedrig dosiertem IFN- α verabreicht werden [10]. Für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil empfiehlt die ESMO-Leitlinie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab als Standardtherapie. Für Patienten mit intermediärem Risikoprofil stehen als zusätzliche Optionen Cabozantinib, Sunitinib, Pazopanib, Tivozanib und Bevacizumab in Kombination mit IFN- α zu Verfügung [10]. Patienten mit ungünstigem Risikoprofil können als Option mit Cabozantinib, Sunitinib, Pazopanib oder Temsirolimus behandelt werden [10].

Die European Association of Urology empfiehlt Sunitinib oder Pazopanib für Patienten mit günstigem Risikoprofil und Ipilimumab plus Nivolumab sowie Sunitinib, Cabozantinib oder Pazopanib für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil [5].

Wirkstoffklassen der zielgerichteten Therapie

Unter den zugelassenen Arzneimitteln für die systemische Behandlung des Nierenzellkarzinoms befinden sich Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI), mechanistic Target of Rapamycin (mTOR)-Inhibitoren und monoklonale Antikörper [6, 9].

Tyrosinkinaseinhibitoren

Zu dieser Wirkstoffgruppe gehören in der Indikation Nierenzellkarzinom Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib, Pazopanib, Sorafenib, Sunitinib und Tivozanib [6, 9]. TKI sind als Tabletten oder Kapseln verfügbar und werden oral eingenommen. Die am häufigsten

auftretenden klinisch relevanten Nebenwirkungen, die mit einer Behandlung mit TKI einhergehen, sind Durchfall, Erschöpfung, Hand-Fuß-Syndrom und Hepatotoxizität sowie hämatologische oder kardiale Begleiterscheinungen [6, 8, 9].

mTOR-Inhibitoren

In Deutschland sind Temsirolimus, welches intravenös appliziert wird, und Everolimus, welches oral eingenommen wird, zugelassen [6]. Schwere Nebenwirkungen einer mTOR-Inhibitor-Therapie sind Infektionen, Dyspnoe, Anämie, Asthenie und Hyperglykämie [6, 9].

Monoklonale Antikörper

Die wichtigsten monoklonalen Antikörper in der Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms sind Bevacizumab (in Kombination mit IFN- α -2a), Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und Pembrolizumab (in Kombination mit Axitinib) [5, 6, 8, 9, 30]. Typische schwerwiegende Nebenwirkungen einer monoklonalen Antikörper-Therapie sind Infektionen, Neutropenie, Schwindel, Durchfall, Übelkeit, Hautausschläge, Fatigue und muskuloskelettale Schmerzen [6, 31, 32].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Avelumab

Das metastasierte Nierenzellkarzinom weist trotz zielgerichteter Therapie noch immer eine schlechte Prognose auf [33] und es wird nur eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 14–17% erreicht [8, 17]. Das mediane Gesamtüberleben, das mit den momentan verfügbaren Therapien erreicht wird, liegt abhängig vom Risikoprofil und Wirkstoff bei 10,9–30,8 Monaten, das mediane progressionsfreie Überleben bei 5,4–11,9 Monaten. Mit Gesamtansprechraten von 9,1–41,6% ist auch das Ansprechen auf bisherige Therapien limitiert [28, 29, 31, 32, 34-39].

Das Nierenzellkarzinom ist ein stark vaskularisierter Tumor, was häufig mit einer Überexpression des VEGF verbunden ist [13, 15]. Durch die Überexpression des VEGF werden in den Tumoren verstärkt abnormale Blutgefäße gebildet. Abnorme Gefäße tragen dazu bei, dass eine krebsfördernde Tumormikroumgebung entsteht, die durch Hypoxie und einen niedrigen pH-Wert gekennzeichnet ist. Zusätzlich wird dadurch das Eindringen von zytotoxischen Arzneimitteln und Immunzellen in den Tumor erschwert [12, 15, 16]. Anti-VEGF-Wirkstoffe normalisieren abnormale Blutgefäße in Tumoren, was die Infiltration von Immunzellen und antitumoralen Arzneimitteln verbessert und möglicherweise die Wirksamkeit einer Immuntherapie erhöht [15]. Zusätzlich wird die Neubildung abnormaler Blutgefäße gehemmt [16]. In präklinischen Studien intensiviert eine Anti-VEGF-Therapie die Tumordinfiltration durch T-Zellen, regte die Reifung der dendritischen Zellen an – und somit die T-Zellaktivierung – und verminderte regulatorische T-Zellen. Darüber hinaus hat die Anti-VEGF-Therapie die Programmierter-Zelltod-Ligand 1 (PD-L1; Programmed Cell Death Ligand 1)-Expression auf Endothel- und Tumorzellen hochreguliert [15, 40]. Eine Behandlung mit antiangiogenen Substanzen, die auf den VEGF-Signalweg abzielen, wie TKI, können das mediane progressionsfreie Überleben verbessern, das Ansprechen ist jedoch selten vollständig und normalerweise nicht dauerhaft [35, 36, 41, 42]. So zeigten in der Studie COMPARZ lediglich ein Patient unter Pazopanib und drei Patienten unter Sunitinib ein komplettes Ansprechen. Des Weiteren entwickeln ca. 20% der Patienten im Laufe der Therapie eine

Resistenz gegenüber TKI bzw. liegt bei einigen Patienten mit Nierenzellkarzinom eine angeborene Resistenz vor [43, 44].

Das Nierenzellkarzinom ist außerdem ein immunogener Tumor, der durch eine signifikante Infiltration von Lymphozyten charakterisiert ist. Die Antitumoraktivität ist beeinträchtigt. Dies ist bedingt durch eine Verschiebung von der zellulären Immunantwort (Typ 1-T-Helferzellen), die relevant für die Antitumorimmunität ist, hin zur humoralen Immunantwort (Typ 2-T-Helferzellen) [45-48].

Immuntherapien wie Zytokine und Checkpoint-Inhibitoren (PDx-Inhibitoren) haben sich beim metastasierten Nierenzellkarzinom wirksam gezeigt. So wurden mit IL-2 in der Erstlinie Ansprechraten von 10–20% und ein anhaltendes komplettes Ansprechen bei 1–7% der Patienten erreicht [49]. Der Checkpoint-Inhibitor Nivolumab zeigte als Monotherapie eine Gesamtansprechrates von 25% und ein medianes Gesamtüberleben von 25 Monaten bei vorbehandelten Patienten [50].

Die Kombination eines PDx-Inhibitors mit einem VEGF-Inhibitor hat aufgrund der komplementären Wirkmechanismen das Potenzial einer erhöhten Wirksamkeit. Durch den VEGF-Inhibitor wird die Bildung von Blutgefäßen wieder normalisiert, was zu einer Verbesserung der Infiltration mit Immunzellen und der Durchlässigkeit für Krebstherapien führt. In Folge wird die Wirksamkeit der Immuntherapie erhöht [15].

Axitinib ist ein potenter und selektiver Inhibitor der VEGF-Rezeptoren 1, 2 und 3 und ist zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen einer vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin angezeigt [51, 52]. Axitinib hat ein günstiges Verträglichkeitsprofil, wobei Durchfall, Bluthochdruck und Müdigkeit die am häufigsten berichteten behandlungsbedingten Nebenwirkungen sind [53]. Axitinib bindet mit einer sehr hohen Selektivität an seine Zielmoleküle, weshalb es als Partner in einer Kombinationstherapie mit einer geringeren Toxizität als andere TKI assoziiert ist [11, 35, 51-53]. Des Weiteren ist die Antitumoraktivität von Axitinib abhängig von T-Zellen. Die Wirksamkeit von Axitinib kann durch die Kombination mit einem Wirkstoff, der auf T-Zellen wirkt, wie einem PDx-Inhibitor, erhöht werden [54].

Avelumab bindet an PD-L1 und hemmt die Wechselwirkung zwischen PD-L1 und den Rezeptoren PD-1 (Programmierter-Zelltod-Protein 1; Programmed Cell Death Protein 1) und B7.1 (Lymphozyten-Aktivierungsantigen Cluster of Differentiation [CD]80). Dadurch wird die suppressive Wirkung von PD-L1 auf zytotoxische CD8+ T-Zellen aufgehoben, was zur Wiederherstellung der gegen den Tumor gerichteten T-Zell-Antworten führt [55]. Darüber hinaus induziert Avelumab eine antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC; Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity) und damit eine durch natürliche Killerzellen vermittelte, direkte Tumorzelllyse [1]. In Kombination mit einem anderen Wirkstoff, der eine proinflammatorische Umgebung fördert, könnte durch Avelumab im Tumor eine verstärkte ADCC hervorgerufen werden.

Aufgrund der Empfindlichkeit von Nierenzellkarzinomen, insbesondere der Tumore mit Mutation im VHL-Gen, gegenüber zellvermittelter Zytotoxizität und der Wirkung von Axitinib auf natürliche Killerzellen hat die Kombination aus Avelumab und Axitinib das einzigartige Potenzial, eine ADCC zu vermitteln [12, 52]. Die ADCC ist ein Mechanismus des Immunsystems, bei dem antikörperbeladene Zielzellen zerstört werden. Der Fc γ -Rezeptor IIIA bindet dabei an die Fc-Region bestimmter Antikörper, welche wiederum an ein spezifisches Antigen der Tumorzelle gebunden sind. Durch diese Interaktion werden NK-Zellen aktiviert und setzen daraufhin zytotoxische Granula frei, welche die Lyse der Tumorzelle auslösen [56-58].

In der Phase-Ib-Studie JAVELIN Renal 100 hat Avelumab in Kombination mit Axitinib im Sinne des Proof of Concept bereits eine Antitumoraktivität gezeigt in der für Avelumab keine neuen Sicherheitssignale aufgetreten sind [59]. In der Phase-III-Studie JAVELIN Renal 101 zeigte Avelumab in Kombination mit Axitinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom im Vergleich zu Sunitinib ein verlängertes Gesamtüberleben bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, ein längeres progressionsfreies Überleben und eine höhere objektive Ansprechrates ohne unbekannte Nebenwirkungen (siehe Modul 4A) bei vergleichbarer Lebensqualität.

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.

Der folgenden Bestimmungen von Inzidenz und Prävalenz des Nierenkarzinoms (ICD-10 C64) und Nierenzellkarzinoms in Deutschland werden die Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) zugrunde gelegt [60]. Das ZfKD führt deutschlandweit die Daten epidemiologischer Landeskrebsregister zusammen. In Kooperation mit der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) werden diese Daten regelmäßig in dem Bericht „Krebs in Deutschland“ veröffentlicht.

In der ICD-10 C64 für Nierenkarzinom sind neben dem Nierenzellkarzinom auch weitere Formen von Tumorerkrankungen der Niere enthalten. Das Nierenkarzinom ist eine Erkrankung, die sowohl Männer als auch Frauen betrifft und etwa 5% bzw. 3% aller Krebserkrankungen bei Erwachsenen ausmacht. Es stellt somit die siebthäufigste Krebsart bei Männern und die zehnthäufigste Krebsart bei Frauen dar [10]. Das Nierenkarzinom im Allgemeinen ist eine

heterogene Erkrankung, die neben dem Gewebe der Nieren und des Harnleiters auch das lymphatische Gewebe (Lymphome) und die benachbarte Muskulatur (Sarkome) betreffen kann [61, 62]. Erwachsene erkranken jedoch überwiegend am Nierenzellkarzinom. Viel seltener treten im Erwachsenenalter Tumore des Nierenbeckens (Urothelkarzinom), Non-Hodgkin-Lymphome und Sarkome auf [9, 61].

Die im Folgenden aufgeführten Daten für ICD-10 C64 sind bezüglich des Nierenzellkarzinoms mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, da hier auch andere Tumorentitäten enthalten sind. Epidemiologische Erhebungen zum Nierenkarzinom sind jedoch im Wesentlichen auf das Nierenzellkarzinom übertragbar, da das Nierenzellkarzinom etwa 96% aller Nierentumore ausmacht [3].

Inzidenz

Die Inzidenzdaten des ZfKD zu Patienten mit Nierentumoren (ICD-10 C64) aus den Jahren 1999–2014 werden als Basis für die Bestimmung der Inzidenz verwendet [60]. Im Jahr 2014 erkrankten laut ZfKD 5.476 Frauen und 9.480 Männer neu an einem Nierenkarzinom. Seit dem Jahr 2009 entwickelt sich die Inzidenz bei Frauen und Männern in Deutschland gegenläufig: die absolute Anzahl neuerkrankter Frauen nimmt seither ab, die Anzahl neuerkrankter Männer nimmt bereits seit Ende der 90er-Jahre tendenziell zu (siehe Tabelle 3-4). Diese Entwicklung zum Nierenkarzinom merkt auch das RKI in seinem Bericht „Krebs in Deutschland für 2013/2014“ an [3]. Für das Jahr 2018 prognostiziert das RKI, dass 9.900 Männer und 5.200 Frauen neu am Nierenkarzinom erkranken [3].

Der Anteil des Nierenzellkarzinoms unter allen Nierentumoren beträgt 96% [3]. Damit ergeben sich aus den Zahlen des ZfKD unter Anwendung des Faktors 0,96 die Inzidenzen für das Nierenzellkarzinom in Deutschland.

Tabelle 3-4: Inzidenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms und des Nierenzellkarzinoms in Deutschland 1999-2014

Beobachtungsjahr	Nierenkarzinom		Nierenzellkarzinom ^a	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Daten des ZfKD				
1999	5.102	7.790	4.898	7.478
2000	4.932	8.050	4.735	7.728
2001	5.260	8.221	5.050	7.892
2002	5.198	8.035	4.990	7.714
2003	4.956	8.101	4.758	7.777
2004	5.123	8.266	4.918	7.935
2005	5.284	8.565	5.073	8.222
2006	5.530	8.829	5.309	8.476

Beobachtungsjahr	Nierenkarzinom		Nierenzellkarzinom ^a	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
2007	5.590	8.732	5.366	8.383
2008	5.766	9.161	5.535	8.795
2009	5.919	9.442	5.682	9.064
2010	5.846	9.426	5.612	9.049
2011	5.660	9.461	5.434	9.083
2012	5.615	9.548	5.390	9.166
2013	5.595	9.436	5.371	9.059
2014	5.476	9.480	5.257	9.101
Prognose des RKI				
2018	5.200	9.900	4.992	9.504
<i>Quelle: [3, 60].</i>				
a: Anwendung des Faktors 0,96 auf die Zahlen für das Nierenkarzinom.				
Abkürzungen: RKI: Robert Koch-Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten.				

Mit zunehmendem Alter stieg in den Jahren 2013-2014 die altersspezifische Erkrankungsrate insgesamt an, wobei sie bei Männern fast doppelt so hoch war wie bei Frauen (siehe Abbildung 1). Das mittlere Erkrankungsalter lag 2014 für Männer bei 67 Jahren und für Frauen bei 72 Jahren [3]. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten hingegen bewegen sich über den Zeitraum von 1999-2014 bei Männern und Frauen auf einem relativ konstanten Niveau, die altersstandardisierte Mortalitätsrate ist für beide Geschlechter leicht rückläufig (siehe Abbildung 2; [3]). Der Anteil der 0- bis 19-jährigen Patienten liegt bei 0,7% [60]. Daher können die Angaben für die gesamte Bevölkerung näherungsweise denen für die erwachsene Bevölkerung gleichgesetzt werden.

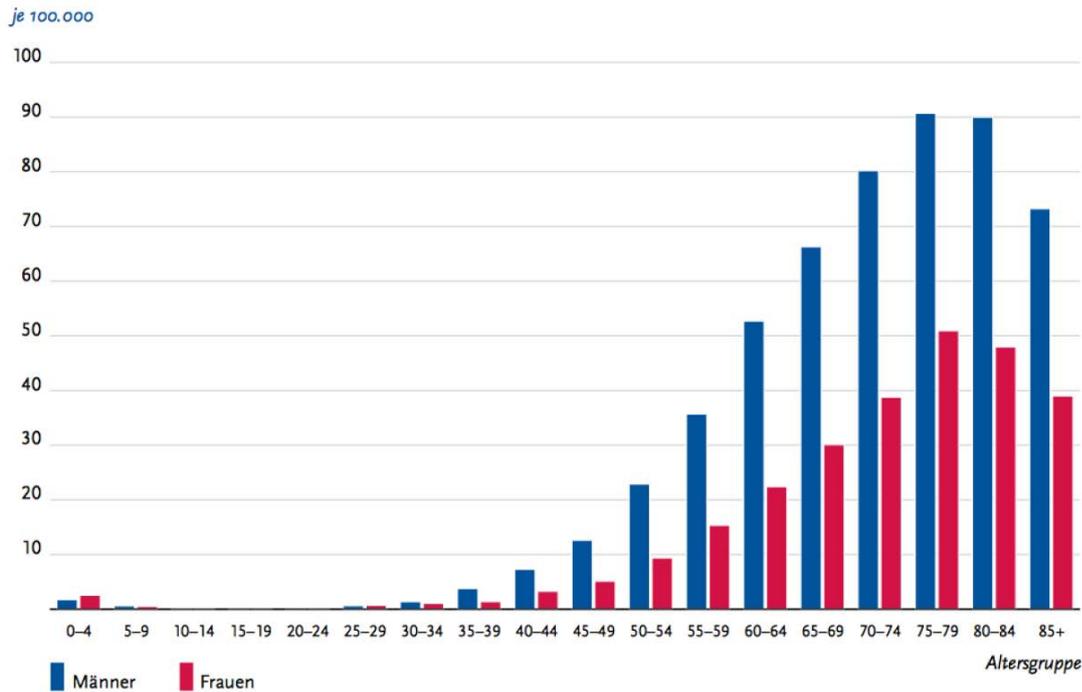


Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht (ICD-10 C64) für die Jahre 2013–2014

Quelle: [3].

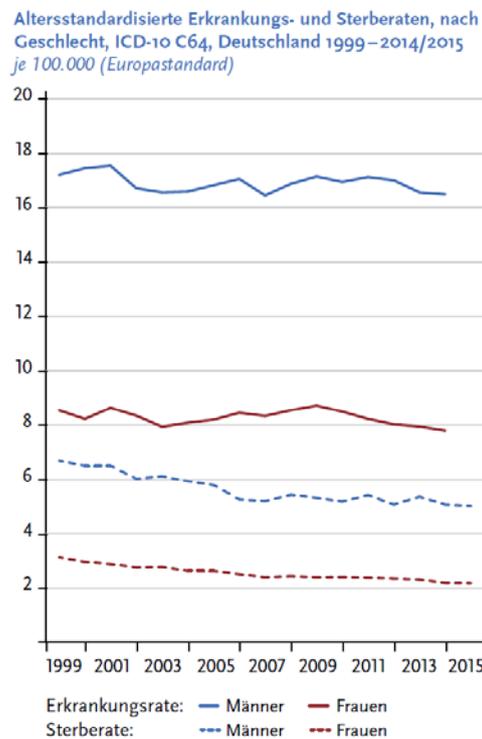


Abbildung 2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht (ICD-10 C64) für die Jahre 1999–2014/15

Quelle: [3].

Prävalenz

Daten des ZfKD zu Patienten mit Nierentumor (ICD-10 C64) liegen für die Ein- und Fünf-Jahres-Prävalenz aus den Jahren 2004-2014 vor [60]. Für das Jahr 2014 lag die Ein-Jahres-Prävalenz für Frauen bei 4.911 und für Männer bei 8.394, die Fünf-Jahres-Prävalenz für Frauen bei 21.852 bzw. für Männer bei 36.227. Ähnlich wie bei der Inzidenz entwickelt sich seit etwa dem Jahr 2009 die Ein-Jahres-Prävalenz bei Frauen und Männern in Deutschland gegenläufig: Die Anzahl erkrankter Frauen nimmt ab, die Anzahl erkrankter Männer nimmt seit 2004 tendenziell zu. Dies spiegelt sich in etwa auch bei der Fünf-Jahres-Prävalenz wider (siehe Tabelle 3-5 und Tabelle 3-6) [60]. Auch hier ergeben sich aus den Zahlen des ZfKD unter Anwendung des Faktors 0,96 die Prävalenzen für das Nierenzellkarzinom in Deutschland.

Tabelle 3-5: Ein-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms und des Nierenzellkarzinoms in Deutschland 2004-2014

Beobachtungsjahr	Nierenkarzinom		Nierenzellkarzinom ^a	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
2004	4.601	7.403	4.417	7.107
2005	4.761	7.658	4.571	7.352
2006	4.973	7.880	4.774	7.565
2007	5.015	7.774	4.814	7.463
2008	5.175	8.134	4.968	7.809
2009	5.302	8.364	5.090	8.029
2010	5.236	8.362	5.027	8.028
2011	5.063	8.382	4.860	8.047
2012	5.012	8.454	4.812	8.116
2013	5.009	8.351	4.809	8.017
2014	4.911	8.394	4.715	8.058

Quelle: [60].
a: Anwendung des Faktors 0,96 auf die Zahlen für das Nierenkarzinom.

Tabelle 3-6: Fünf-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms und des Nierenzellkarzinoms in Deutschland 2004-2014

Beobachtungsjahr	Nierenkarzinom		Nierenzellkarzinom ^a	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
2004	19.598	31.174	18.814	29.927
2005	19.936	31.573	19.139	30.310
2006	20.344	32.366	19.530	31.071

Beobachtungsjahr	Nierenkarzinom		Nierenzellkarzinom ^a	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
2007	20.751	33.033	19.921	31.712
2008	21.448	33.888	20.590	32.532
2009	22.086	34.725	21.203	33.336
2010	22.436	35.269	21.539	33.858
2011	22.440	35.628	21.542	34.203
2012	22.386	36.115	21.491	34.670
2013	22.214	36.221	21.325	34.772
2014	21.852	36.227	20.978	34.778

Quelle: [60].
a: Anwendung des Faktors 0,96 auf die Zahlen für das Nierenkarzinom.

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.

Entwicklung der Inzidenz

Zur Abschätzung der Entwicklung der Neuerkrankungen in Deutschland bis zum Jahr 2024 wird angenommen, dass, wie in den letzten Jahren beobachtet (siehe Tabelle 3-4), weiterhin die Inzidenz des Nierenkarzinoms bei Frauen ab- und bei Männern zunimmt.

Für die Berechnung der Inzidenz für die nächsten fünf Jahre wird auf die rohen Erkrankungsdaten der Inzidenz pro 100.000 Einwohner sowie auf die Daten aus der animierten Alterspyramide des Statistischen Bundesamtes (Destatis) mit der Variante 6 der 14. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung zurückgegriffen [60, 63] [64]. Eine Einschränkung bezüglich der Altersgruppen wurde nicht vorgenommen. Anhand der rohen Erkrankungsdaten wird für Frauen ab dem Jahr 2009 und für Männer ab 1999 eine Regressionsgerade bis zum Jahr 2014 erstellt. Aus diesen Daten ergeben sich die Regressionsgleichungen wie folgt:

$$\text{Frauen: } \hat{y} = -0,1657x + 14,347 \quad (R^2 = 0,9741)$$

$$\text{Männer: } \hat{y} = 0,3522x + 18,963 \quad (R^2 = 0,9278)$$

Dabei steht die Variable y für die jeweilige rohe Inzidenzrate und die Variable x für das jeweilige Jahr. Diese Gerade wurde für die Folgejahre 2015–2024 extrapoliert. Zur Berechnung der Fallzahlen der Inzidenz für die Jahre 2018–2024 wurde die jeweilige extrapolierte rohe Inzidenzrate des betreffenden Jahres mit den Bevölkerungszahlen aus der animierten

Bevölkerungspyramide (Variante 6 der 14. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung) des entsprechenden Jahres verrechnet.

Somit ergibt sich für das Jahr 2018 unter der Annahme eines linearen Abfalls für Frauen eine vorausberechnete Inzidenz von 4.640. Für Männer ergibt sich unter der Annahme eines linearen Anstiegs eine Inzidenz von 10.654. Diese Werte liegen in einer vergleichbaren Größenordnung zur aktuellen Prognose des RKI für das Jahr 2018 [3]. Für das Jahr 2024 ergibt sich für Frauen entsprechend eine Inzidenz von 4.247 und für Männer von 11.616 (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Inzidenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms und des Nierenzellkarzinoms in Deutschland – Prognose für 2018-2024

Jahr	Nierenkarzinom		Nierenzellkarzinom ^a	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
2018	4.640	10.654	4.454	10.228
2019	4.579	10.824	4.396	10.391
2020	4.517	10.992	4.336	10.552
2021	4.452	11.155	4.274	10.709
2022	4.386	11.314	4.211	10.861
2023	4.317	11.468	4.144	11.009
2024	4.247	11.616	4.077	11.151

Quelle: eigene Berechnung [65] basierend auf [60, 63, 64].
a: Anwendung des Faktors 0,96 auf die Zahlen für das Nierenkarzinom.

Entwicklung der Prävalenz

Auch für die Abschätzung der Entwicklung der Prävalenz des Nierenkarzinoms in Deutschland bis zum Jahr 2024 werden die Daten des ZfKD (rohe Raten der Ein- bzw. Fünf-Jahres-Prävalenz pro 100.000 Einwohner) und aus der animierten Alterspyramide von Destatis mit der Variante 6 der 14. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung zur Hilfe genommen [60, 63, 64]. Es wird nicht auf Altersgruppen eingeschränkt. Unter der Annahme, dass die Prävalenz bei Frauen weiterhin abnimmt und bei Männern zunimmt, werden die Werte mittels linearer Regression extrapoliert (für Frauen ab dem Jahr 2009 und für Männer ab 2004 bis zum Jahr 2014). Die Regressionsgleichungen lauten wie folgt:

	<u>Ein-Jahres-Prävalenz</u>	<u>Fünf-Jahres-Prävalenz</u>
Frauen:	$\hat{y} = -0,1543x + 12,807$ ($R^2 = 0,8115$)	$\hat{y} = -0,0343x + 53,653$ ($R^2 = 0,0164$)
Männer:	$\hat{y} = 0,2745x + 18,544$ ($R^2 = 0,8557$)	$\hat{y} = 1,5055x + 76,176$ ($R^2 = 0,9669$)

Dabei steht die Variable y für die rohe Rate der Prävalenz für das Nierenkarzinom und die Variable x für das Jahr. Diese Gerade wurde für die Folgejahre 2015-2024 extrapoliert. Zur Berechnung der Fallzahlen der Ein- bzw. Fünf-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2018–2024 wurde die jeweilige extrapolierte rohe Rate der Prävalenz des betreffenden Jahres mit den Bevölkerungszahlen aus der animierten Bevölkerungspyramide (Variante 6 der 14. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung) des entsprechenden Jahres verrechnet.

Für das Jahr 2024 lassen sich für Frauen entsprechend eine Ein-Jahres-Prävalenz von 3.721 und eine Fünf-Jahres-Prävalenz von 22.321 vorausberechnen. Für Männer ergibt sich eine Ein-Jahres-Prävalenz von 10.609 und eine Fünf-Jahres-Prävalenz von 47.638 (siehe Tabelle 3-8 und Tabelle 3-9).

Tabelle 3-8: Ein-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms und des Nierenzellkarzinoms in Deutschland – Prognose für 2018-2024

Jahr	Nierenkarzinom		Nierenzellkarzinom ^a	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
2018	4.088	9.846	3.924	9.452
2019	4.031	9.982	3.870	9.583
2020	3.973	10.116	3.814	9.711
2021	3.912	10.246	3.756	9.836
2022	3.850	10.372	3.696	9.957
2023	3.786	10.493	3.635	10.073
2024	3.721	10.609	3.572	10.185

Quelle: eigene Berechnung [65] basierend auf [60, 63, 64].
a: Anwendung des Faktors 0,96 auf die Zahlen für das Nierenkarzinom.

Tabelle 3-9: Fünf-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Nierenkarzinoms und des Nierenzellkarzinoms in Deutschland – Prognose für 2018-2024

Jahr	Nierenkarzinom		Nierenzellkarzinom ^a	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
2018	22.274	43.542	21.383	41.800
2019	22.304	44.262	21.412	42.492
2020	22.326	44.977	21.433	43.178
2021	22.339	45.672	21.445	43.845
2022	22.343	46.348	21.449	44.494
2023	22.337	47.004	21.444	45.124
2024	22.321	47.638	21.428	45.732

Jahr	Nierenkarzinom		Nierenzellkarzinom ^a	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Quelle: eigene Berechnung [65] basierend auf [60, 63, 64].				
a: Anwendung des Faktors 0,96 auf die Zahlen für das Nierenkarzinom.				

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). 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 3-10: 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 ^a in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Avelumab	Teilpopulation 1 ^b : 2.719–5.178	Teilpopulation 1 ^b : 2.393–4.557
	Teilpopulation 2 ^c : 1.221–2.327	Teilpopulation 2 ^c : 1.074–2.048
a: Anwendung Anteil GKV-Versicherte 88,0% b: Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2). c: Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3). Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.		

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

Avelumab ist angezeigt als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in Kombination mit Axitinib [1]. Der Anteil der 0- bis 19-jährigen Patienten liegt beim Nierenzellkarzinom jedoch lediglich bei 0,7% [60], daher können die Angaben für die gesamte Bevölkerung näherungsweise denen für die erwachsene Bevölkerung gleichgesetzt werden.

Die Herleitung der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt in fünf Schritten (siehe Abbildung 3).

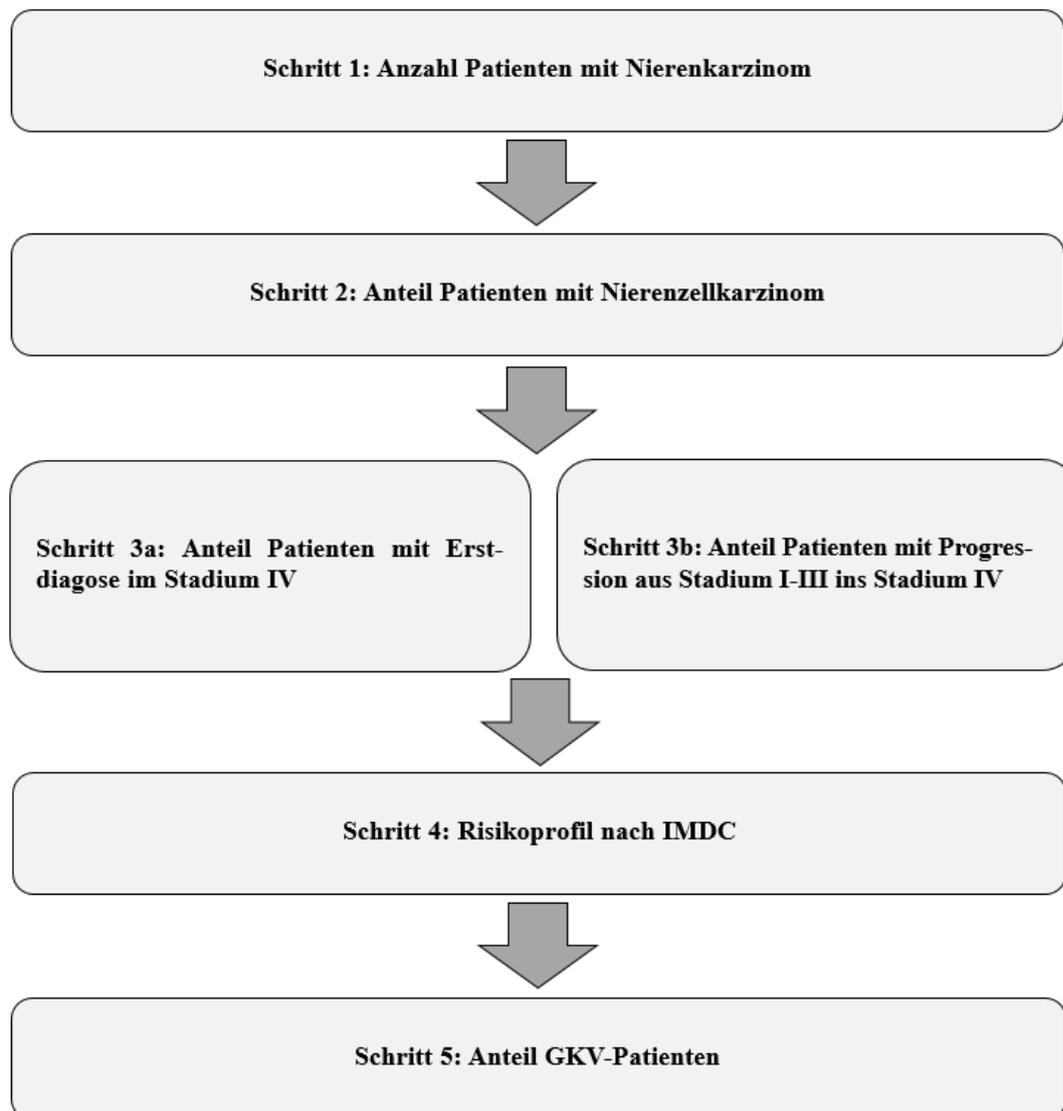


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation

Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

Schritt 1: Anzahl an Patienten mit Nierenkarzinom

Als Untergrenze der Anzahl an Patienten mit Nierenkarzinom wird die Inzidenz für die Altersgruppe 0-85+ im Jahr 2019 angenommen. Da so nur Personen erfasst werden, die im Jahr 2019 neu an einem Nierenkarzinom erkranken, stellt die Untergrenze eine Unterschätzung dar. Als Obergrenze wird deshalb die Summe aus Inzidenz 2019 und Ein-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2018 verwendet. So wird auch die Gesamtzahl der im Vorjahr erkrankten und noch lebenden Patienten umfasst. Die Obergrenze stellt eine Überschätzung dar, da nicht alle mit der Ein-Jahres-Prävalenz erfassten Patienten für eine Erstlinientherapie mit Avelumab in Frage kommen (beispielsweise vorbehandelte Patienten).

Zur Bestimmung der Anzahl an neuerkrankten erwachsenen Patienten mit Nierenkarzinom (Inzidenz) für das Jahr 2019 wird das in Abschnitt 3.2.3 verwendete Vorgehen genutzt. Die Daten, die den Berechnungen zugrunde liegen, entstammen aus dem ZfKD für die ICD-10 C64 aus den Jahren 1999-2014 [60] und den Bevölkerungszahlen aus der animierten Bevölkerungspyramide (Variante 6 der 14. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung) des statistischen Bundesamts im Alter von 0-85+ Jahren [63, 64]. Dies bedeutet eine geringe Überschätzung der Inzidenz für die weiteren Berechnungen, da bei diesem Vorgehen die Patienten im Alter von 0 bis 17 Jahren mit enthalten sind.

Für die Prävalenz werden ebenfalls alle Altersgruppen (0–85+) berücksichtigt. Entsprechend wird die Ein-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2018 mit den Bevölkerungszahlen der gleichen Altersgruppe (0–85+) berechnet. Auch hier wird dem Vorgehen aus Abschnitt 3.2.3 gefolgt.

Die Daten des ZfKD von Inzidenz (Altersgruppe 0-85+ Jahre) und Prävalenz (Altersgruppe 0-85+ Jahre) werden über Regressionsgeraden auf die folgenden Jahre extrapoliert, um eine Vorausberechnung der erwachsenen Patienten mit Nierenkarzinom im Jahr 2019 zu erhalten.

Es ergibt sich für das Jahr 2019 die Anzahl von 15.403–29.337 erwachsenen Patienten mit einem Nierenkarzinom in Deutschland.

Schritt 2: Anteil an Patienten mit einem Nierenzellkarzinom

Das Nierenzellkarzinom ist die häufigste Art des Nierenkarzinoms im Erwachsenenalter. Laut RKI sind 96% der auftretenden Nierentumore Nierenzellkarzinome [3]. Im zweiten Schritt der Herleitung der Zielpopulation wird daher die Anzahl der Patienten mit Nierenkarzinom im Jahr 2019 mit dem Faktor 0,96 multipliziert, um den Anteil der erwachsenen Patienten mit Nierenzellkarzinom zu bestimmen.

Es ergibt sich eine Spanne von 14.787–28.164 erwachsenen Patienten mit Nierenzellkarzinom für das Jahr 2019.

Schritt 3: Anteil an Patienten im Stadium IV***Schritt 3a: Anteil an Patienten mit Erstdiagnose im Stadium IV***

Im dritten Schritt der Herleitung der Zielpopulation werden die Patienten berücksichtigt, die ihre Erstdiagnose im Stadium IV (nach UICC) der Erkrankung erhalten. Dies stellt einerseits

eine leichte Überschätzung dar, da es Patienten gibt, die im Stadium IV noch operabel sind und andererseits eine Unterschätzung, da es Patienten im Stadium III gibt, die nicht mehr operabel sind (siehe auch Abschnitt 3.2.1, Charakterisierung der Zielpopulation). In einem Vortrag zur Versorgungssituation beim Nierenzellkarzinom in Deutschland auf der 5. Bundesweiten Onkologischen Qualitätskonferenz 2014 wurden Daten aus der Auswertung bundesweiter klinischer Krebsregister aus den Diagnosejahren 2002-2011 präsentiert. Für die Indikation Nierenkarzinom wurden Daten aus 30 klinischen Krebsregistern zu 48.805 Patienten ausgewertet. Laut dieser Auswertung erhielten im Jahr 2011 13,5% der Patienten eine Erstdiagnose im Stadium IV [20]. Ein aktueller Beitrag von der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. zum Nierenzellkarzinom in Deutschland (7. landesweite onkologische Qualitätskonferenz 2018) listet die Inzidenzen nicht mehr nach UICC-Stadien auf [66]. Der Bericht zeigt aber, dass in den Jahren 2000–2016 die Anteile von T3 und T4 Tumoren relativ stabil geblieben sind [66]. Entsprechend wird davon ausgegangen, dass der Anteil an Patienten mit Erstdiagnose im Stadium IV nach UICC-Stadieneinteilung weiterhin in der Größenordnung 13,5% liegt [20]. Dieser wird auch für das Jahr 2019 angenommen.

Es ergeben sich somit 1.996–3.802 erwachsene Patienten mit Nierenzellkarzinom und Erstdiagnose in Stadium IV.

Schritt 3b: Anteil an Patienten mit Progression ins Stadium IV

Zusätzlich zu Patienten, die ihre Erstdiagnose im Stadium IV erhalten, sind auch Patienten zu berücksichtigen, die eine Diagnose mit Stadium I, II oder III erhielten und sich nach einer Progression in Stadium IV befinden.

Bezüglich des Anteils an Patienten, die sich in Stadium I, II oder III befanden, werden ebenfalls die Daten der 5. Bundesweiten Onkologischen Qualitätskonferenz 2014 herangezogen: Nachdem 13,5% der Patienten erstmals im Stadium IV diagnostiziert werden, erhalten entsprechend 86,5% der Patienten die Diagnose Nierenkarzinom in einem früheren Stadium. Dies entspricht 12.299-23.648 Patienten. Bei Patienten in Stadium I-III wird zur Therapie üblicherweise eine chirurgische Resektion durchgeführt [8-10]. Für die weitere Berechnung sind Patienten relevant, die im Anschluss an eine Operation ein Rezidiv erleiden.

Aufgrund der Aggressivität des Nierenzellkarzinoms besteht für die Patienten, trotz effektiver Behandlung, ein extrem hohes Risiko für ein Rezidiv [67]. Eine Auswertung der internationalen Datenbank CORONA mit Patienten aus Europa und den Vereinigten Staaten ermittelte, dass 15,2% der Patienten innerhalb des Follow-Up (Median: 53 Monate) nach einer Nephrektomie ein Rezidiv erleiden [19]. In dieser Auswertung wurden 8.873 Patienten mit nichtmetastasiertem Nierenzellkarzinom nach Operation bis zum Auftreten eines Rezidivs der Erkrankung nachbeobachtet. Ein Rezidiv wurde dabei definiert als systemisches Rezidiv (Fernmetastasen und/oder nicht regionale Lymphknotenmetastasen) und/oder lokales Rezidiv (ipsilaterale adrenale Metastasen oder regionale Lymphknotenmetastasen). Diese Patienten befinden sich dann im fortgeschrittenen Stadium mit Bedarf für eine systemische Therapie.

Es ergeben sich somit 1.944–3.703 erwachsene Patienten mit Nierenzellkarzinom mit Progression ins Stadium IV.

Gesamtanzahl an Patienten im Stadium IV

Insgesamt ergeben sich für Schritt drei der Herleitung der Patientenzahlen (Schritt 3a plus Schritt 3b) 3.940–7.505 erwachsene Patienten mit Nierenzellkarzinom in Stadium IV im Jahr 2019.

Schritt 4: Anteil an Patienten mit günstigem/intermediärem/ungünstigem Risikoprofil nach IMDC

In aktuellen Leitlinien wird der IMDC-Status zur individuellen Risikoeinschätzung eines Patienten genannt und die Therapieempfehlungen erfolgen gemäß diesem Risikostatus [5, 8]. Bezüglich der Anteile in den verschiedenen Risikogruppen nach IMDC liegt mit Heng et al. 2013 eine Publikation mit Zahlen aus einer populationsbasierten Analyse vor, die insgesamt 1.028 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom aus 13 internationalen Zentren einschloss [26]. Für 672 Patienten waren Daten zum Risikoprofil nach IMDC-Score verfügbar. Nach IMDC-Score wiesen 17% dieser Patienten ein günstiges, 52% ein intermediäres und 31% ein ungünstiges Risikoprofil auf [26].

Die Anzahl von 3.940–7.505 Patienten wird im vierten Schritt auf die Verteilung des IMDC-Status zur Abschätzung der Krankheitsprognose hin unterteilt. Das entspricht in der Zielpopulation für Avelumab 2.719–5.178 Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil und 1.221–2.327 Patienten mit ungünstigem Risikoprofil im Jahr 2019.

Schritt 5: Anteil der Patienten in der GKV

Der Anteil der GKV-Patienten wird anhand der Anzahl der GKV-Versicherten und des aktuellen Bevölkerungsstands berechnet. Die Anzahl der GKV-Versicherten beruhen auf den Angaben der GKV und belaufen sich für Juni 2019 auf 73.075.393 Personen [68]. Der Bevölkerungsstand wurde den Angaben von Destatis entnommen. Zum Stand vom 30. Juni 2019 lebten 83.073.100 Menschen in Deutschland [69]. Dies entspricht einem Anteil der GKV-Versicherten von 88,0%. Die bestimmten Zahlen der Zielpopulation werden daher mit dem Faktor 0,880 multipliziert.

Daraus ergeben sich 2.393–4.557 GKV-versicherte Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil und 1.074–2.048 GKV-versicherte Patienten mit ungünstigem Risikoprofil.

Eine Zusammenfassung aller Berechnungsschritte ist in Tabelle 3-11 aufgeführt.

Tabelle 3-11: Herleitung der Patientenzahlen der Zielpopulation

	Berechnungsschritt	Anteil	Quelle	Untergrenze^a (Basis: inzidente Patienten 2019)	Obergrenze^a (Basis: inzidente Patienten 2019 + 1-Jahresprävalenz 2018)
a) Zu Schritt 1	Anzahl erwachsene Patienten mit Nierenkarzinom 2019	–	(vgl. Tabelle 3-7 bzw. Tabelle 3-8)	15.403	29.337
b) Zu Schritt 2	Anteil Patienten mit Nierenzellkarzinom	96%	[3]	14.787	28.164
c) Zu Schritt 3a	Anteil Patienten mit Erstdiagnose im Stadium IV [= b) * 13,5%]	13,5%	[20]	1.996	3.802
d) Zu Schritt 3b	Anteil Patienten im Stadium I-III [= b) * 86,5%]	100% - 13,5% = 86,5%	[20]	12.791	24.362
e) Zu Schritt 3b	Anteil Patienten mit Progress aus Stadium I-III in Stadium IV [= d) * 15,2%]	15,2%	[19]	1.944	3.703
f) Zu Schritt 3	Anteil an Patienten im Stadium IV [= c) + e)]	–	–	3.940	7.505
g) Zu Schritt 4	Risikoprofil nach IMDC - günstig+ intermediär - ungünstig	69% 31%	[26]	2.719 1.221	5.178 2.327
h) Zu Schritt 5	Anteil GKV-Patienten - günstig+ intermediär - ungünstig	88,0% 88,0%	[68, 69]	2.393 1.074	4.557 2.048

a: Die Berechnung erfolgte anhand gerundeter Zahlen [70].
Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. 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 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Avelumab	<u>Teilpopulation 1:</u> Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)	Nicht quantifizierbar	2.393–4.557
Avelumab	<u>Teilpopulation 2:</u> Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)	Erheblich	1.074–2.048
Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.			

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

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Avelumab in Kombination mit Axitinib für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil nach IMDC (Teilpopulation 1) und in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil nach IMDC (Teilpopulation 2) wurde in Modul 4A des vorliegenden Dossiers dargelegt. Der ermittelte Zusatznutzen besteht dabei für die gesamte in Abschnitt 3.2.4 ermittelte Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ohne Einschränkung.

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.

Für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurde die aktuelle, für Deutschland gültige „S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms“ herangezogen [8]. Zusätzlich wurden Angaben aus weiteren nationalen und internationalen Leitlinien sowie Fachpublikationen verwendet, die in einer orientierenden (nicht-systematischen) Suche identifiziert wurden [5, 6, 9, 10].

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz sowie der geschätzten Vorausberechnung für die nächsten fünf Jahre stützen sich vor allem auf der Publikation des RKI „Krebs in Deutschland für 2013/2014“ und einer Datenbankabfrage beim ZfKD [3, 60]. Für die Ableitung der Zielpopulation wurden Daten einer Auswertung von der 5. Bundesweiten Onkologischen Qualitätskonferenz 2014 verwendet [20]. Weiterhin wurden mittels Handsuche identifizierte epidemiologische Publikationen zum Nierenzellkarzinom herangezogen [19, 71, 72]. Für die Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten innerhalb der Zielpopulation wurden Kennzahlen der GKV des Monatswerts Juni 2019 herangezogen [68] sowie Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Einwohnerzahl in Deutschland [69].

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. Merck Europe B.V. Fachinformation Bavencio® (Avelumab). Stand: September 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 30.10.2019]
2. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Version 2020. 2019.
3. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 2017. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 09.10.2019]
4. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. 2018. Verfügbar unter: <https://gco.iarc.fr/today>. [Zugriff am: 01.10.2019]
5. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M, et al. EAU Guideline on Renal Cell Carcinoma. 2019. Verfügbar unter: <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/#11>. [Zugriff am: 16.10.2019]
6. Alsmeyer G, Bedke J, Doehn C, Eberhardt B, Flörcken A, Krege S, et al. Nierenkrebs im metastasierten Stadium. Patientenleitlinie zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms. 2016. S. 1-129.
7. Störkel S, Eble JN, Adlakhia K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, et al. Classification of renal cell carcinoma. *Cancer*. 1997;80(5):987-9.
8. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.2 (AWMF-Registernummer: 043/017OL). 2017. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/index.php?id=85&type=0>. [Zugriff am: 01.10.2019]
9. Bergmann L, Bauernhofer T, Bokemeyer C, Casper J, Gauler T, Grünwald V, et al. Nierenzellkarzinom (Hypernephrom): Onkopedia Leitlinie. 2019. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@view/pdf/index.pdf>. [Zugriff am: 01.10.2019]
10. 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. *Ann Oncol*. 2019;30(5):706-20.
11. Gross-Goupil M, François L, Quivy A, Ravaud A. Axitinib: A Review of its Safety and Efficacy in the Treatment of Adults with Advanced Renal Cell Carcinoma. *Clin Med Insights Oncol*. 2013;7:CMO.S10594.
12. Perier A, Fregni G, Wittnebel S, Gad S, Allard M, Gervois N, et al. Mutations of the von Hippel–Lindau gene confer increased susceptibility to natural killer cells of clear-cell renal cell carcinoma. *Oncogene*. 2011;30:2622–32.
13. Atkins MB, Tannir NM. Current and emerging therapies for first-line treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2018;70:127-37.

14. Cowey CL, Rathmell WK. VHL gene mutations in renal cell carcinoma: role as a biomarker of disease outcome and drug efficacy. *Curr Oncol Rep.* 2009;11(2):94-101.
15. Fukumura D, Kloepper J, Amoozgar Z, Duda DG, Jain RK. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges. *Nature Reviews Clinical Oncology.* 2018;15:325-40.
16. Brodaczewska KK, Szczylik C, Kieda C. Immune consequences of anti-angiogenic therapy in renal cell carcinoma. *Contemporary oncology (Poznan, Poland).* 2018;22(1A):14-22.
17. Tumorregister München. ICD-10 C64: Nierenkarzinom - Survival. 2018. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64_G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf. [Zugriff am: 11.10.2019]
18. Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Samarasinghe H. Grading of renal cell carcinoma. *Histopathology.* 2019;74(1):4-17.
19. 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 (EJSO).* 2016;42(5):744-50.
20. Günther B, Wegener G. Versorgungssituation beim Nierenzellkarzinom in Deutschland. 2014.
21. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002;20(1):289-96.
22. ClinicalTrials.gov. NCT01835158: Cabozantinib-s-malate or Sunitinib Malate in Treating Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer. 2019. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01835158?term=NCT01835158&rank=1>. [Zugriff am: 11.10.2019]
23. ClinicalTrials.gov. NCT02700568: Axitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients With Favorable Prognostic Factors (FavorAx). 2017. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02700568?term=imdc&cond=Renal+Cell+Carcinoma&rank=3>. [Zugriff am: 11.10.2019]
24. ClinicalTrials.gov. NCT02917772: Tailored ImmunoTherapy Approach With Nivolumab in Subjects With Metastatic or Advanced Renal Cell Carcinoma (TITAN-RCC). 2019. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02917772?term=imdc&cond=Renal+Cell+Carcinoma&rank=2>. [Zugriff am: 11.10.2019]
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Wirkstoff Cabozantinib. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-371/2018-06-15_Wortprotokoll_Cabozantinib_nAWG_D-367.pdf. [Zugriff am: 11.10.2019]
26. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):141-8.
27. 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. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5794-9.
28. Clinigen Healthcare B.V. Fachinformation Proleukin[®]S (Aldesleukin). Stand: Mai 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 01.10.2019]
 29. Roche Pharma AG. Fachinformation Roferon[®]-A (Interferon alfa-2a). Stand: Juni 2018. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 01.10.2019]
 30. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Keytruda[®] 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pembrolizumab). Stand: September. 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 01.10.2019]
 31. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Opdivo[®] 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Nivolumab). Stand: September 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 01.10.2019]
 32. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Yervoy[®] 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Ipilimumab). Stand: Februar 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 01.10.2019]
 33. Schmidinger M. Improving outcomes in metastatic clear cell renal cell carcinoma by sequencing therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2014:e228-38.
 34. Ipsen Pharma. Fachinformation Cabometyx[™] 20 mg, 40 mg, 60 mg Filmtabletten (Cabozantinib). Stand: November 2018. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 01.10.2019]
 35. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Votrient[®] 200 mg und 400 mg Filmtabletten (Pazopanib). Stand: Mai 2018. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 01.10.2019]
 36. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Sutent[®] 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln (Sunitinib). Stand: Februar 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 01.10.2019]
 37. EUSA Pharma (Netherlands) B.V. Fachinformation Fotivda 890 Mikrogramm/-1.340 Mikrogramm Hartkapseln (Tivozanib). Stand: Februar 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 01.10.2019]
 38. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Torisel[®] 30 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung (Temsilolimus). Stand: Januar 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 01.10.2019]
 39. Roche Registration GmbH. Fachinformation Avastin[®] (Bevacizumab). Stand: April 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 01.10.2019]
 40. Huang Y, Yuan J, Righi E, Kamoun WS, Ancukiewicz M, Nezivar J, et al. Vascular normalizing doses of antiangiogenic treatment reprogram the immunosuppressive tumor microenvironment and enhance immunotherapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2012;109(43):17561-6.
 41. Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, Hudes GR, Burke JM, Edenfield WJ, et al. Randomized Phase II Trial of Sunitinib on an Intermittent Versus Continuous Dosing Schedule As First-Line Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(12):1371-7.
 42. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *New Engl J Med.* 2013;369(8):722-31.
 43. Rini BI, Atkins MB. Resistance to targeted therapy in renal-cell carcinoma. *The Lancet Oncology.* 2009;10(10):992-1000.

44. Ishibashi K, Haber T, Breuksch I, Gebhard S, Sugino T, Kubo H, et al. Overriding TKI resistance of renal cell carcinoma by combination therapy with IL-6 receptor blockade. *Oncotarget*. 2017;8(33):55230-45.
45. Finke JH, Rini B, Ireland J, Rayman P, Richmond A, Golshayan A, et al. Sunitinib Reverses Type-1 Immune Suppression and Decreases T-Regulatory Cells in Renal Cell Carcinoma Patients. *Clin Cancer Res*. 2008;14(20):6674.
46. Rayman P, Wesa AK, Richmond AL, Das T, Biswas K, Raval G, et al. Effect of Renal Cell Carcinomas on the Development of Type 1 T-Cell Responses. *Clin Cancer Res*. 2004;10(18):6360S-6S.
47. Pardoll DM, Topalian SL. The role of CD4+ T cell responses in antitumor immunity. *Curr Opin Immunol*. 1998;10(5):588-94.
48. Toes REM, Ossendorp F, Offringa R, Melief CJM. CD4 T Cells and Their Role in Antitumor Immune Responses. *The Journal of Experimental Medicine*. 1999;189(5):753-6.
49. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Hwu P, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(16):3127-32.
50. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New Engl J Med*. 2015;373(19):1803-13.
51. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Inlyta® 1/3/5/7 mg Filmtabletten (Axitinib). Stand: November 2018. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 01.10.2019]
52. Morelli MB, Amantini C, Santoni M, Soriani A, Nabissi M, Cardinali C, et al. Axitinib induces DNA damage response leading to senescence, mitotic catastrophe, and increased NK cell recognition in human renal carcinoma cells. *Oncotarget*. 2015;6:36245-59.
53. 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.
54. Läubli H, Müller P, D'Amico L, Buchi M, Kashyap AS, Zippelius A. The multi-receptor inhibitor axitinib reverses tumor-induced immunosuppression and potentiates treatment with immune-modulatory antibodies in preclinical murine models. *Cancer Immunol, Immunother*. 2018;67(5):815-24.
55. Hamilton G, Rath B. Avelumab: combining immune checkpoint inhibition and antibody-dependent cytotoxicity. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(4):515-23.
56. Boyerinas B, Jochems C, Fantini M, Heery CR, Gulley JL, Tsang KY, et al. Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity Activity of a Novel Anti-PD-L1 Antibody Avelumab (MSB0010718C) on Human Tumor Cells. *Cancer Immunology Research*. 2015;3(10):1148-57.
57. Iannello A, Ahmad A. Role of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in the efficacy of therapeutic anti-cancer monoclonal antibodies. *Cancer Metastasis Rev*. 2005;24(4):487-99.
58. Seidel UJ, Schlegel P, Lang P. Natural killer cell mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity in tumor immunotherapy with therapeutic antibodies. *Front Immunol*. 2013;4:76.
59. Choueiri TK, Larkin J, Oya M, Thistlethwaite F, Martignoni M, Nathan P, et al. Preliminary results for avelumab plus axitinib as first-line therapy in patients with

- advanced clear-cell renal-cell carcinoma (JAVELIN Renal 100): an open-label, dose-finding and dose-expansion, phase 1b trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(4):451-60.
60. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage: C64: Inzidenz, 1- und 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen und rohe Raten). 2017. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 03.10.2019]
61. Robert Koch-Institut. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1999 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes [Internet]. 2010. Verfügbar unter:
https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Krebspraevalenz.pdf;jsessionid=52C9FF1CBD2EC6874A5565172AAF4543.1_cid381?_blob=publicationFile. [Zugriff am: 11.10.2019]
62. Deutsche Krebsgesellschaft. Nierenkrebs - Definition und Häufigkeit. Onko Internetportal [Internet]. 2017. Verfügbar unter:
<https://www.krebsgesellschaft.de/basis-informationen-krebs/krebsarten/nierenkrebs.html>. [Zugriff am: 01.10.2019]
63. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 bis 9. 2019. Verfügbar unter:
https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?_blob=publicationFile. [Zugriff am: 01.10.2019]
64. Statistisches Bundesamt. Animierte Alterspyramide - Datenbankabfrage (Variante 6 der 14. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung). 2019. Verfügbar unter:
<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/inhalt.html>. [Zugriff am: 04.10.2019]
65. Merck Serono GmbH. Vorausberechnung der Prävalenz und Inzidenz in der Indikation Nierenzellkarzinom. 2019.
66. Wegener G. 7. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2018: Nierenkarzinome ED 2000-2016. 2018.
67. Chin AI, Lam JS, Figlin RA, Beldegrun AS. Surveillance strategies for renal cell carcinoma patients following nephrectomy. *Reviews in urology*. 2006;8(1):1-7.
68. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Monatswerte Januar-August 2019 (Stand: 1. Oktober 2019). 2019. Verfügbar unter:
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_September_2019.pdf. [Zugriff am: 10.10.2019]
69. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit: Bevölkerungsstand (Stand 2. Oktober 2019). 2019. Verfügbar unter:
<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2019.html>. [Zugriff am: 10.10.2019]
70. Merck Serono GmbH. Berechnung der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Avelumab in der Indikation Nierenzellkarzinom. 2019.

71. Brookman-May SD, May M, Shariat SF, Novara G, Zigeuner R, Cindolo L, et al. Time to recurrence is a significant predictor of cancer-specific survival after recurrence in patients with recurrent renal cell carcinoma – results from a comprehensive multi-centre database (CORONA/SATURN-Project). *BJU Int.* 2013;112(7):909-16.
72. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee J-I, Rini BI, Knox JJ, et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *The Lancet Oncology.* 2015;16(3):293-300.

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 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-13 bis Tabelle 3-20 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-13: 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				
Avelumab <i>(in Kombination mit Axitinib)</i>	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	<u>Avelumab:</u> 800 mg i.v. alle zwei Wochen <u>Axitinib:</u> Kontinuierlich 2x täglich eine Filmtablette zu 5 mg	<u>Avelumab:</u> 26 <u>Axitinib:</u> 365	<u>Avelumab:</u> 1 <u>Axitinib:</u> 1
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Bevacizumab <i>(in Kombination mit IFN-α-2a)</i>	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ^a	<u>Bevacizumab:</u> 10 mg/kg Körpergewicht i.v. alle zwei Wochen <u>IFN-α-2a:</u> 9 Mio. I.E. s.c. 3x wöchentlich	<u>Bevacizumab:</u> 26 <u>IFN-α-2a:</u> 156	<u>Bevacizumab:</u> 1 <u>IFN-α-2a:</u> 1
Pazopanib	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ^a	Kontinuierlich 800 mg oral 1x täglich	365	1
Sunitinib	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ^{a,b}	50 mg oral 1x täglich für 4 aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause (4/2-Schema)	9	28

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)
Temsirolimus	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ^b	25 mg i.v. 1x wöchentlich	52	1
<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>a: Für Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0–2). b: Für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3).</p> <p>Abkürzungen: I.E.: internationale Einheit; i.v.: intravenös; IFN-α-2a: Interferon-alpha-2a; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; s.c.: subkutan.</p>				

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Avelumab

Avelumab ist für die Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in Kombination mit Axitinib indiziert.

Avelumab wird dabei alle zwei Wochen in Form einer 60-minütigen, intravenösen Infusion verabreicht. Hierbei handelt es sich um eine Dauerbehandlung, da Avelumab laut der Fachinformation bis zur Progression oder zum Auftreten von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen verabreicht werden soll [1]. Während eines Jahres ist daher von 26 Behandlungstagen für Avelumab auszugehen.

Axitinib wird in Form von Filmtabletten gemäß Fachinformation kontinuierlich verabreicht, so lange ein klinischer Nutzen besteht und keine inakzeptablen Toxizitäten auftreten [2]. Für die theoretische Dauer der Behandlung mit Axitinib werden 365 Tage pro Jahr angenommen.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Da sich die vom G-BA festgelegten Wirkstoffe der zVT in den beiden Teilpopulationen teils überschneiden, werden aus Gründen der Übersichtlichkeit die Therapien im Folgenden jeweils nur einmal aufgeführt. Die Zuordnung der einzelnen Wirkstoffe zu den jeweiligen Teilpopulationen ist Abschnitt 3.1.1 zu entnehmen.

Bevacizumab

Bevacizumab wird zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom gemäß Zulassung in Kombination mit Interferon-alpha-2a (IFN- α -2a) gegeben.

Bevacizumab wird dabei alle zwei Wochen in Form einer intravenösen Infusion verabreicht. Hierbei handelt es sich um eine Dauerbehandlung, da Bevacizumab laut der Fachinformation bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen verabreicht werden soll [3]. Während eines Jahres ist daher von 26 Behandlungstagen für Bevacizumab auszugehen.

IFN- α -2a wird in Kombination mit Bevacizumab dreimal in der Woche subkutan verabreicht, bis zur Progression der Krankheit oder bis zu 12 Monate lang [4]. Die Anzahl der Behandlungen mit IFN- α -2a beträgt entsprechend 156 Tage pro Jahr.

Pazopanib

Pazopanib wird zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom gemäß Zulassung eingesetzt. Pazopanib wird einmal täglich oral als Filmtablette verabreicht. Eine maximale Therapiedauer wird in der Fachinformation von Pazopanib nicht angegeben [5]. Für die theoretische Dauer der Behandlung mit Pazopanib werden 365 Tage pro Jahr angenommen.

Sunitinib

Sunitinib wird zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Nierenzellkarzinom gemäß Zulassung eingesetzt. Sunitinib wird einmal täglich oral als Hartkapsel für vier aufeinander folgende Wochen verabreicht (entspricht einem Behandlungszyklus von 4 x 7 Tagen = 28 Tage), gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause (4/2-Schema). Ein Gesamtzyklus umfasst entsprechend 6 Wochen (6 x 7 Tage = 42 Tage). Eine maximale Therapiedauer wird in der Fachinformation von Sunitinib nicht angegeben [6]. Im relevanten Zeitraum von einem Jahr (365 Tage) sind acht Gesamtzyklen enthalten, sowie der neunte Behandlungszyklus (8 x 42 Tage + 28 Tage = 364 Tage). Für die theoretische Dauer der Behandlung mit Sunitinib werden 9 Behandlungszyklen à 28 Tage (9 x 28 Tage = 252 Tage) für ein Jahr angenommen.

Temsirolimus

Temsirolimus wird zur Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mindestens drei von sechs prognostischen Risikofaktoren gemäß Zulassung eingesetzt und einmal pro Woche als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30–60 Minuten verabreicht. Temsirolimus wird so lange verabreicht, bis der Patient keinen klinischen Nutzen mehr von der Therapie hat oder eine inakzeptable Toxizität auftritt [7]. Für die theoretische Dauer der Behandlung mit Temsirolimus werden also 52 Tage pro Jahr angenommen.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Sunitinib	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ^{a,b}	In Zyklen 50 mg Sunitinib 1x täglich für vier aufeinanderfolgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause (4/2-Schema)	252
Temsirolimus	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ^b	25 mg Temsirolimus i.v. 1x pro Woche	52
<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>a: Für Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0–2). b: Für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥3). Abkürzungen: I.E.: internationale Einheit; i.v.: intravenös; IFN-α-2a: Interferon-alpha-2a; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; s.c.: subkutan.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie 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.

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)
Sunitinib	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ^{a,c}	252 Tage	50 mg = 1 x 50 mg	252 x 1 Hartkapsel à 50 mg = 12.600 mg
Temsirolimus	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ^c	52 Tage	25 mg = 1 Durchstechflasche à 30 mg	25 mg/Behandlungstag x 52 Behandlungstage/Jahr = 1.300 mg/Jahr (52 Durchstechflaschen à 30 mg)

a: Für Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0–2).
b: Bei der Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg) [8]. Die Menge Bevacizumab pro Gabe berechnet sich wie folgt: 10 mg/kg Körpergewicht x 77 kg= 770 mg.
c: Für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥3).
Abkürzungen: DDD: Defined Daily Dose; I.E.: internationale Einheit; IFN-α-2a: interferon-alpha-2a; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

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

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient basieren für das zu bewertende Arzneimittel und die Wirkstoffe der zVT auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel [1-7] und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr. Für die Darstellung der Kosten werden die Dosierungen des Regelfalls berücksichtigt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Avelumab

Als Grundlage für die Berechnung des durchschnittlichen Jahresverbrauchs pro Patient dient die Dosierungsangabe in der Fachinformation von Avelumab von 800 mg pro Behandlung. Eine regelhafte Dosisveränderung ist im Therapieverlauf nicht vorgesehen [1]. Bei 26 Behandlungstagen im Jahr beträgt somit der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient

20.800 mg. Somit werden für die Jahrestherapie eines Patienten 104 Durchstechflaschen à 200 mg benötigt.

Gemäß der Fachinformation von Axitinib wird eine Dosierung von 5 mg zweimal täglich pro Behandlung verabreicht. Bei einer kontinuierlichen Behandlung mit 365 Behandlungstagen im Jahr beträgt somit der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 3.650 mg. Somit werden für die Jahrestherapie eines Patienten 2x365 Filmtabletten à 5 mg benötigt [2]. Aufgrund der kontinuierlichen Gabe von Axitinib erfolgt die Berechnung der Kosten tablettengenau ohne Berücksichtigung eines Verwurfs.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Bevacizumab

Gemäß der Fachinformation von Bevacizumab wird eine Dosierung von 10 mg/Körpergewicht pro Behandlung verabreicht. Eine regelhafte Dosisveränderung ist im Therapieverlauf nicht vorgesehen [3]. Zur Berechnung der Menge Bevacizumab pro Behandlung wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Die Menge Bevacizumab pro Gabe berechnet sich wie folgt: 10 mg/kg Körpergewicht x 77 kg=770 mg. Bei 26 Behandlungstagen im Jahr beträgt somit der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 20.020 mg. Für die Jahrestherapie eines Patienten werden 52 Durchstechflaschen à 400 mg benötigt.

Gemäß der Fachinformation von IFN- α -2a wird eine Dosierung von 9 Mio. internationalen Einheiten (I.E.) pro Behandlung verabreicht. Eine regelhafte Dosisveränderung ist im Therapieverlauf nicht vorgesehen [4]. Bei 156 Behandlungstagen im Jahr beträgt somit der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 1.404 Mio. I.E. IFN- α -2a. Für die Jahrestherapie eines Patienten werden 156 Fertigspritzen à 9 Mio. I.E. benötigt.

Pazopanib

Gemäß der Fachinformation von Pazopanib wird eine Dosierung von 800 mg pro Behandlung verabreicht. Eine regelhafte Dosisveränderung ist im Therapieverlauf nicht vorgesehen [5]. Bei einer kontinuierlichen Behandlung mit 365 Behandlungstagen im Jahr beträgt somit der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 292.000 mg. Somit werden für die Jahrestherapie eines Patienten 2 x 365 Filmtabletten à 400 mg benötigt. Aufgrund der kontinuierlichen Gabe von Pazopanib erfolgt die Berechnung der Kosten tablettengenau ohne Berücksichtigung eines Verwurfs.

Sunitinib

Gemäß der Fachinformation von Sunitinib wird eine Dosierung von 50 mg pro Behandlung verabreicht. Eine regelhafte Dosisveränderung ist im Therapieverlauf nicht vorgesehen [6]. Bei 252 Behandlungstagen im Jahr beträgt somit der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 12.600 mg. Somit werden für die Jahrestherapie eines Patienten 252 Hartkapseln à 50 mg benötigt. Aufgrund der kontinuierlichen Gabe von Sunitinib erfolgt die Berechnung der Kosten tablettengenau ohne Berücksichtigung eines Verwurfs.

Temsirolimus

Gemäß der Fachinformation von Temsirolimus wird eine Dosierung von 25 mg pro Behandlung verabreicht. Eine regelhafte Dosisveränderung ist im Therapieverlauf nicht vorgesehen [7]. Bei 52 Behandlungstagen im Jahr beträgt somit der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 1.300 mg. Für die Jahrestherapie eines Patienten werden 52 Durchstechflaschen à 30 mg benötigt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. 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 3-16: 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 nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Avelumab	Bavencio® 1 Durchstechflasche à 200 mg zur Herstellung einer Infusionslösung: 1.079,83 €	1.018,88 € (1.079,83 € – 59,18 € – 1,77 €)
(in Kombination mit Axitinib)	Inlyta® 56 Filmtabletten à 5 mg: 3.597,08 €	3.595,31 € (3.597,08 € – 0,00 ^a € – 1,77 € ^b)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Bevacizumab <i>(in Kombination mit IFN-α-2a)</i>	Avastin® 1 Durchstechflasche à 400 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: 1.689,80 € Roferon®-A 30 Fertigspritzen à 9 Mio. I.E.: 3.153,33 € 6 Fertigspritzen à 9 Mio. I.E.: 669,41 €	1.594,80 € (1.689,80 € – 93,23 € – 1,77 €) 2.974,75 € (3.153,33 € – 176,81 € – 1,77 €) 631,19 € (669,41 € – 36,45 € – 1,77 €)
Pazopanib	Votrient® 60 Filmtabletten à 400 mg: 4.740,67 €	4.471,43 € (4.740,67 € – 267,47 € – 1,77 €)
Sunitinib	Sutent® 30 Hartkapseln à 50 mg: 7.214,01 €	6.803,52 € (7.214,01 € – 408,72 € – 1,77 €)
Temsirolimus	Torisel® 1 Durchstechflasche à 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: 1.182,80 €	1.116,15 € (1.182,80 € – 64,88 € – 1,77 €)
a: Herstellerrabatt gemäß Absatz 1 § 130a SGB V [9]. b: Apothekenrabatt gemäß Absatz 1 § 130 SGB V [9]. Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung; I.E.: Internationale Einheit; IFN- α -2a: Interferon-alpha-2a; SGB: Sozialgesetzbuch.		

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

Bei der Berechnung der Kosten der Therapie wurden folgende gesetzliche Rabatte der Arzneimittelversorgung, sofern zutreffend, berücksichtigt:

- Herstellerrabatt gemäß Absatz 1 § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V (bei Dossiereinreichung 7% vom Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer; für Arzneimittel nach Absatz 3b Satz 1 beträgt der Rabatt 6%) [9]
- Apothekenrabatt gemäß Absatz 1 § 130 SGB V (1,77 €) [9]
- Preismoratorium gemäß Absatz 3a § 130a SGB V

Die angegebenen Preise entsprechen somit den für die GKV anfallenden Kosten.

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 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

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
Sunitinib	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ^{a,b}	-	-	-
Temsirolimus	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ^b	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1 x pro Behandlung	52
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	1 x pro Behandlung	52
a: Für Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0–2). b: Für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3). Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IFN- α -2a: Interferon-alpha-2a; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zu bewertendes Arzneimittel

Avelumab

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ergeben sich aus der Fachinformation von Avelumab [1]. Wie in Abschnitt 3.3.1 dargestellt, wird dabei von einer theoretischen Behandlungsdauer über das vollständige Jahr ausgegangen. Daraus resultieren bei einer 2-wöchentlichen Verabreichung von Avelumab insgesamt 26 Behandlungen.

Entsprechend der Fachinformation muss bei jeder Behandlung eine Infusionslösung mit Avelumab hergestellt werden. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig [10]. Zudem werden Kosten für eine Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten (Einheitlicher Bewertungsmaßstab [EBM]-Ziffer: 02101) in Höhe von 16,99 € berücksichtigt [11].

Laut Fachinformation von Avelumab ist zudem eine Prämedikation mit Paracetamol und einem Antihistaminikum vorgesehen. Die genaue Dosierung wird jedoch nicht angegeben und liegt somit im Ermessen des einzelnen Arztes. Da eine genaue Angabe der anfallenden Kosten nicht möglich ist, wird an dieser Stelle auf die Darstellung der Kosten für Prämedikationen verzichtet.

Weitere zusätzliche GKV-Leistungen fallen nicht an, da gemäß G-BA nur mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen sind [12].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bevacizumab

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ergeben sich aus der Fachinformation von Bevacizumab und IFN- α -2a [3, 4]. Wie in Abschnitt 3.3.1 dargestellt, wird dabei von einer theoretischen Behandlungsdauer über das vollständige Jahr ausgegangen.

Bei einer 2-wöchentlichen Verabreichung von Bevacizumab ist während eines Jahres von 26 Behandlungstagen auszugehen. Entsprechend der Fachinformation muss bei jeder Behandlung eine Infusionslösung mit Bevacizumab hergestellt werden. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig [10]. Zudem werden Kosten für eine Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101) in Höhe von 16,99 € berücksichtigt [11].

Weitere zusätzliche GKV-Leistungen fallen nicht an, da gemäß dem G-BA nur mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen sind [12].

Pazopanib

Für Pazopanib fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an, da gemäß dem G-BA nur mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen sind [12].

Sunitinib

Für Sunitinib fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an, da gemäß dem G-BA nur mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen sind [12].

Temsirolimus

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ergeben sich aus der Fachinformation von Temsirolimus [7]. Wie in Abschnitt 3.3.1 dargestellt, wird dabei von einer theoretischen Behandlungsdauer über das vollständige Jahr ausgegangen.

Bei einer wöchentlichen Verabreichung von Temsirolimus ist während eines Jahres von 52 Behandlungstagen auszugehen. Entsprechend der Fachinformation muss bei jeder Behandlung eine Infusionslösung mit Temsirolimus hergestellt werden. Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Lösungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 € abrechnungsfähig [10]. Zudem werden Kosten für eine Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100) in Höhe von 6,17 € berücksichtigt [11].

Weitere zusätzliche GKV-Leistungen fallen nicht an, da gemäß dem G-BA nur mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen sind [12].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	81,00 €
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71,00 €
Infusionstherapie, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	16,99 €
Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	6,17 €
<i>Quelle: [10, 11].</i> Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-18 gelisteten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM-Katalog (Stand: 4. Quartal 2019) und der Anlage 3 zur Hilfstaxe für Apotheken (Stand: gültig ab dem 01.02.2018) entnommen [10, 11].

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
Temsirolimus	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ^c	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	4.212,00 €	Teilpopulation 2: 4.868.270,16 €– 9.283.256,32 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	320,84 €	
<p>a: Die Therapie kommt für alle Patienten des Anwendungsgebietes infrage, unabhängig vom Risikoprofil nach IMDC. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt wurden die Patientenzahlen der Gesamtpopulation (Anzahl Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil [IMDC-Score 0–2] + Anzahl Patienten mit ungünstigem Risikoprofil [IMDC-Score ≥ 3]) verwendet: 3.467–6.605.</p> <p>b: Für Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0–2).</p> <p>c: Für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3).</p> <p>d: Die Therapie kommt für Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0–2) infrage. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt wurde die Patientenzahlen für Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) verwendet: 2.393–4.557.</p> <p>e: Die Therapie kommt für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) infrage. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt wurde die Patientenzahlen für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) verwendet: 1.074–2.048.</p> <p>Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IFN-α-2a: Interferon-alpha-2a; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.</p>				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: 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	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	GKV-Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in €
Zu bewertendes Arzneimittel					
Avelumab (in Kombination mit Axitinib)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	<u>Avelumab:</u> 105.963,52 €	<u>Avelumab:</u> 2.287,74 €	<u>Avelumab:</u> 108.251,26 €	Teilpopulation 1+2: <u>Avelumab:</u> 375.307.118,42 € – 714.999.572,30 €
		<u>Axitinib:</u> 46.867,43 €	<u>Axitinib:</u> -	<u>Axitinib:</u> 46.867,43 €	<u>Axitinib:</u> 162.489.379,81 € – 309.559.375,15 € ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
Bevacizumab (in Kombination mit IFN- α -2a)	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ^c	<u>Bevacizumab:</u> 82.929,60 €	<u>Bevacizumab:</u> 2.287,74 €	<u>Bevacizumab:</u> 85.217,34 €	Teilpopulation 1: <u>Bevacizumab:</u> 203.925.094,62 € – 388.335.418,38 € ^d
		<u>IFN-α-2a:</u> 15.504,94 €	<u>IFN-α-2a:</u> -	<u>IFN-α-2a:</u> 15.504,94 €	<u>IFN-α-2a:</u> 37.103.321,42 € – 70.656.011,58 € ^d
Pazopanib	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ^c	54.402,40 €	-	54.402,40 €	Teilpopulation 1: 130.184.943,20 € – 247.911.736,80 € ^d
Sunitinib	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ^{c,e}	57.149,57 €	-	57.149,57 €	Teilpopulation 1+2: 198.137.559,19 € – 377.472.909,85 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	GKV-Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in €
Temsirolimus	Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ^e	58.039,80 €	4.532,84 €	62.572,64 €	Teilpopulation 2: 67.203.015,36 €– 128.148.766,72 €

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

b: Die Therapie kommt für alle Patienten des Anwendungsgebietes infrage, unabhängig vom Risikoprofil nach IMDC. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt wurden die Patientenzahlen der Gesamtpopulation (Anzahl Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil [IMDC-Score 0-2] + Anzahl Patienten mit ungünstigem Risikoprofil [IMDC-Score ≥ 3]) verwendet: 3.467–6.605.

c: Für Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0–2).

d: Die Therapie kommt für Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) infrage. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt wurde die Patientenzahlen für Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) verwendet: 2.393–4.557.

e: Für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3).

f: Die Therapie kommt für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) infrage. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt wurde die Patientenzahlen für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) verwendet: 1.074–2.048.

Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IFN- α -2a: Interferon-alpha-2a; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

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.

Versorgungsanteil

In dem vorliegenden Anwendungsgebiet sind in Deutschland Avelumab sowie weitere Wirkstoffe zur zielgerichteten Systemtherapie des Nierenzellkarzinoms zugelassen. Avelumab wird somit nur bei einem Teil der Patienten zum Einsatz kommen.

Eine genaue Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Avelumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ist nur schwer zu treffen, da hierbei diverse Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Eine adäquate Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile und deren Einfluss auf die Jahrestherapiekosten können derzeit nicht erfolgen.

Kontraindikationen

Aufgrund von Kontraindikationen sollten gemäß Fachinformation von Avelumab innerhalb der Zielpopulation nicht behandelt werden:

- Patientinnen während der Schwangerschaft und in der Stillzeit
- Patienten <18 Jahre
- Patienten mit einer oder mehreren Überempfindlichkeit(en) gegenüber dem Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels [1].

Da es sich beim Nierenzellkarzinom um eine Erkrankung des höheren Alters handelt, ist davon auszugehen, dass der Anteil an Schwangeren oder Patienten <18 Jahre sehr gering ist.

Therapieabbrüche

Informationen über Therapieabbrüche unter einer Behandlung mit Avelumab in Kombination mit Axitinib entstammen der Zulassungsstudie JAVELIN Renal 101 zum aktuellsten Datenschnitt (zweiter Datenschnitt vom 28. Januar 2019) mit 442 eingeschlossenen Patienten im Kombinationsarm. Bis zum zweiten Datenschnitt brachen 54% der Patienten die Studientherapie im Kombinationsarm ab (siehe Modul 4A).

Ambulante versus stationäre Behandlungsanteile

Es wird davon ausgegangen, dass Avelumab größtenteils im Rahmen der ambulanten Versorgung verabreicht wird. Aus diesem Grund wird an dieser Stelle nicht zwischen einer ambulanten und stationären Versorgung unterschieden.

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.

Da in der Indikation weitere Therapien zur Verfügung stehen, ist davon auszugehen, dass nicht alle Patienten der Zielpopulation eine Therapie mit Avelumab in Kombination mit Axitinib erhalten werden. Auch aufgrund von Therapieabbrüchen werden sich die tatsächlichen Kosten gegenüber den im Dossier dargestellten Kosten pro Population reduzieren.

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.

Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels Avelumab (in Kombination mit Axitinib) sowie den Wirkstoffen der zVT entstammen den jeweiligen Fachinformationen [1-7]. Die für die GKV entstehenden Kosten basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand 01.10.2019) unter Berücksichtigung der anzuwendenden gesetzlichen Rabatte. Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung wurden der Anlage 3 zur Hilfstaxe für Apotheken (Stand: gültig ab dem 01.02.2018) und dem EBM-Katalog (Stand: 4. Quartal 2019) entnommen [10, 11]. Bei der Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg) [8].

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. Merck Europe B.V. Fachinformation Bavencio® (Avelumab). Stand: September 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 30.10.2019]
2. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Inlyta® 1/3/5/7 mg Filmtabletten (Axitinib). Stand: November 2018. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 01.10.2019]

3. Roche Registration GmbH. Fachinformation Avastin[®] (Bevacizumab). Stand: April 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 01.10.2019]
4. Roche Pharma AG. Fachinformation Roferon[®]-A (Interferon alfa-2a). Stand: Juni 2018. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 01.10.2019]
5. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Votrient[®] 200 mg und 400 mg Filmtabletten (Pazopanib). Stand: Mai 2018. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 01.10.2019]
6. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Sutent[®] 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln (Sunitinib). Stand: Februar 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 01.10.2019]
7. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Torisel[®] 30 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung (Temsirolimus). Stand: Januar 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 01.10.2019]
8. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit: Körpermaße der Bevölkerung 2017. 2018. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 01.10.2019]
9. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 12 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist. 2019. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf. [Zugriff am: 01.10.2019]
10. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 - Preisbildung für parenterale Lösungen i. d. F. des rechtskräftigen Schiedsspruches vom 19.01.2018 (Stand 31.01.2018) – gültig mit Wirkung ab dem 01.02.2018. 2018. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Hilfstaxe_Anlage_3_i.d.F.des_rechtskraeftigen_Schiedsspruches_01-2018.pdf. [Zugriff am: 01.10.2019]
11. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 4. Quartal. 2019. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_4_Quartal_2019.pdf. [Zugriff am: 10.10.2019]
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6013/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_nAWG_D-446_TrG.pdf. [Zugriff am: 21.10.2019]

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 von Avelumab (Bavencio®) [1].

Dosierung und Art der Anwendung

Die Einleitung und Überwachung der Therapie sollte von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt vorgenommen werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Bavencio als Monotherapie beträgt 800 mg alle 2 Wochen und wird über 60 Minuten intravenös verabreicht.

Die Verabreichung von Bavencio sollte gemäß dem empfohlenen Behandlungsplan fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird.

Die empfohlene Dosis von Bavencio in Kombination mit Axitinib beträgt 800 mg alle 2 Wochen und wird über 60 Minuten intravenös verabreicht, während Axitinib in einer Dosis von 5 mg zweimal täglich oral (im Abstand von 12 Stunden) eingenommen wird. Die Anwendung erfolgt unabhängig von den Mahlzeiten bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird.

Weitere Informationen zur Dosierung von Axitinib sind in der Axitinib-Produktinformation zu finden.

Prämedikation

Vor den ersten 4 Infusionen von Bavencio ist eine Prämedikation der Patienten mit einem Antihistaminikum und Paracetamol erforderlich. Wenn die vierte Infusion ohne infusionsbedingte Reaktion abgeschlossen wurde, sollte die Prämedikation bei darauffolgenden Dosen nach Ermessen des Arztes verabreicht werden.

Behandlungsmodifikationen

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschieben einer Dosis oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich; siehe Tabelle 3-21.

Detaillierte Leitlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Tabelle 3-21: Tabelle 1: Leitlinien für ein Aufschieben oder Absetzen der Behandlung mit Bavencio

Behandlungsbedingte Nebenwirkung	Schweregrad*	Behandlungsmodifikation
Infusionsbedingte Reaktionen	Infusionsbedingte Reaktion Grad 1	Infusionsgeschwindigkeit um 50 % herabsetzen
	Infusionsbedingte Reaktion Grad 2	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 abgeklungen sind; Infusion mit einer um 50 % niedrigeren Geschwindigkeit wiederaufnehmen
	Infusionsbedingte Reaktion Grad 3 oder Grad 4	Dauerhaft absetzen
Pneumonitis	Pneumonitis Grad 2	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 abgeklungen sind
	Pneumonitis Grad 3 oder Grad 4 oder rezidivierende Pneumonitis Grad 2	Dauerhaft absetzen
Hepatitis Bavencio in Kombination mit Axitinib siehe unten.	Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) auf mehr als das 3fache und bis zum 5fachen der oberen Normgrenze (ULN) erhöht, oder Gesamtbilirubin auf mehr als das 1,5fache und bis zum 3fachen der ULN erhöht	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 abgeklungen sind
	AST oder ALT auf mehr als das 5fache der ULN erhöht, oder Gesamtbilirubin auf mehr als das 3fache der ULN erhöht	Dauerhaft absetzen
Kolitis	Kolitis oder Diarrhö Grad 2 oder Grad 3	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 abgeklungen sind
	Kolitis oder Diarrhö Grad 4 oder rezidivierende Kolitis Grad 3	Dauerhaft absetzen
Pankreatitis	Verdacht auf Pankreatitis	Aufschieben
	Bestätigte Pankreatitis	Dauerhaft absetzen
Myokarditis	Verdacht auf Myokarditis	Aufschieben
	Bestätigte Myokarditis	Dauerhaft absetzen

Behandlungsbedingte Nebenwirkung	Schweregrad*	Behandlungsmodifikation
Endokrinopathien (Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz, Hyperglykämie)	Endokrinopathien Grad 3 oder Grad 4	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 abgeklungen sind
Nephritis und renale Dysfunktion	Serumkreatinin über dem 1,5- und bis zum 6fachen der ULN	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 abgeklungen sind
	Serumkreatinin über dem 6fachen der ULN	Dauerhaft absetzen
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen (einschließlich Myositis, Hypopituitarismus, Uveitis, Guillain-Barré-Syndrom)	Bei jedem der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> • Oben nicht beschriebene klinische Anzeichen oder Symptome einer immunvermittelten Nebenwirkung Grad 2 oder Grad 3 	Aufschieben, bis die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 abgeklungen sind
	Bei jedem der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> • Lebensbedrohliche Nebenwirkung oder Nebenwirkung Grad 4 (mit Ausnahme von Endokrinopathien, die mittels Hormonersatztherapie beherrschbar sind) • Rezidivierende immunvermittelte Nebenwirkung Grad 3 • Notwendigkeit von mindestens 10 mg Prednison pro Tag oder Äquivalent über mehr als 12 Wochen • Persistierende immunvermittelte Nebenwirkungen Grad 2 oder Grad 3 über mindestens 12 Wochen 	Dauerhaft absetzen

* Die Toxizitätsgrade entsprechen den Allgemeinen Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse des US-amerikanischen National Cancer Institute, Version 4.0 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* [NCI-CTCAE v4.03]).

Behandlungsmodifikationen bei Anwendung von Bavencio in Kombination mit Axitinib

Wenn die Werte für ALT oder AST das ≥ 3 fache der ULN, aber das < 5 fache der ULN, oder für Gesamtbilirubin das $\geq 1,5$ fache der ULN, aber das < 3 fache der ULN, betragen, sollte die Behandlung sowohl mit Bavencio als auch mit Axitinib unterbrochen werden, bis diese Nebenwirkungen auf den Grad 0-1 abgeklungen sind. Dauern die Nebenwirkungen länger an (mehr als 5 Tage), sollte eine Kortikosteroid-Therapie mit Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen in Erwägung gezogen werden. Nach der Erholung sollte die Wiederaufnahme der Behandlung mit Bavencio oder Axitinib oder eine sukzessive Wiederaufnahme der Behandlung mit sowohl Bavencio als auch Axitinib in Erwägung gezogen werden. Bei erneuter Behandlung mit Axitinib sollte eine Dosisreduktion gemäß der Axitinib-Produktinformation berücksichtigt werden.

Wenn die Werte für ALT oder AST das ≥ 5 fache der ULN oder das > 3 fache der ULN und gleichzeitig für Gesamtbilirubin das ≥ 2 fache der ULN betragen oder der Wert für Gesamtbilirubin das ≥ 3 fache der ULN beträgt, sollte die Behandlung sowohl mit Bavencio als auch Axitinib dauerhaft abgesetzt und eine Kortikosteroid-Therapie in Erwägung gezogen werden.

Hinweis zur Dosisanpassung für Axitinib bei Anwendung mit Bavencio

Wird Bavencio in Kombination mit Axitinib angewendet, sind die empfohlenen Dosisanpassungen für Axitinib in der Axitinib-Produktinformation zu finden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bavencio bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Datenlage zu Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion reicht nicht aus, um Dosierungsempfehlungen geben zu können.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Datenlage zu Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion reicht nicht aus, um Dosierungsempfehlungen geben zu können.

Art der Anwendung

Bavencio ist nur zur intravenösen Infusion bestimmt. Es darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Bavencio ist entweder mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder mit Natriumchlorid-Injektionslösung 4,5 mg/ml (0,45 %) zu verdünnen. Das Arzneimittel wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten über einen sterilen, nicht pyrogenen Inline- oder Zusatzfilter mit geringer Proteinbindung und einer Porengröße von 0,2 Mikrometern verabreicht.

Hinweise zur Zubereitung und Anwendung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Rückverfolgbarkeit**

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Bei Patienten unter Avelumab wurden Fälle von infusionsbedingten Reaktionen, auch mit schwerem Verlauf, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen wie Fieber, Schüttelfrost, Hitzegefühl, Hypotonie, Dyspnoe, Giemen, Rückenschmerzen, Abdominalschmerzen und Urtikaria überwacht werden.

Bei infusionsbedingten Reaktionen 3. oder 4. Grades sollte die Infusion abgebrochen und Avelumab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei infusionsbedingten Reaktionen 1. Grades sollte die Infusionsgeschwindigkeit der aktuellen Infusion um 50 % gesenkt werden. Bei Patienten mit infusionsbedingten Reaktionen 2. Grades sollte die Infusion vorübergehend unterbrochen werden, bis die Reaktionen auf Grad 1 zurückgegangen oder vollständig abgeklungen sind. Danach kann die Infusion mit einer um 50 % niedrigeren Geschwindigkeit wiederaufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Tritt eine infusionsbedingte Reaktion 1. oder 2. Grades erneut auf, kann der Patient unter engmaschiger Beobachtung nach geeigneter Anpassung der Infusionsgeschwindigkeit und Prämedikation mit Paracetamol und Antihistaminika weiterhin mit Avelumab behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

In klinischen Studien trat eine infusionsbedingte Reaktion bei 98,6 % (433/439) der Patienten, die eine infusionsbedingte Reaktion hatten, zum ersten Mal während der ersten 4 Infusionen auf, wobei die Reaktionen in 2,7 % (12/439) der Fälle einen Grad ≥ 3 aufwiesen. Bei den übrigen 1,4 % (6/439) der Patienten, die infusionsbedingte Reaktionen hatten, traten diese nach den ersten 4 Infusionen auf, wobei alle Reaktionen 1. oder 2. Grades waren.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen, die unter Avelumab auftraten, waren reversibel und konnten durch vorübergehendes oder dauerhaftes Absetzen von Avelumab, Gabe von Kortikosteroiden und/oder unterstützende Maßnahmen kontrolliert werden.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen eine angemessene Abklärung durchgeführt werden. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Nebenwirkung sollten die Behandlung mit Avelumab unterbrochen und Kortikosteroide gegeben werden. Wenn Kortikosteroide zur Behandlung einer Nebenwirkung eingesetzt werden, sollte die Kortikosteroid-Therapie nach Besserung der Nebenwirkung über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden.

Bei Patienten, deren immunvermittelte Nebenwirkungen nicht mit Kortikosteroiden kontrollierbar sind, kann eine Anwendung von anderen systemischen Immunsuppressiva in Betracht gezogen werden.

Immunvermittelte Pneumonitis

Bei Patienten unter Avelumab sind Fälle von immunvermittelter Pneumonitis aufgetreten. In einem Fall wurde bei Patienten unter Avelumab von einem tödlichen Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Pneumonitis überwacht werden. Andere Ursachen als eine immunvermittelte Pneumonitis sind auszuschließen. Ein Verdacht auf Pneumonitis sollte mittels radiologischer Bildgebung bestätigt werden.

Bei Ereignissen ≥ 2 . Grades sollten Kortikosteroide gegeben werden (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen des Kortikosteroids).

Bei einer immunvermittelten Pneumonitis 2. Grades sollte die Therapie mit Avelumab bis zum Abklingen unterbrochen und bei einer immunvermittelten Pneumonitis 3. oder 4. Grades bzw. einer erneut auftretenden immunvermittelten Pneumonitis 2. Grades dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Hepatitis

Bei Patienten unter Avelumab sind Fälle von immunvermittelter Hepatitis aufgetreten. In zwei Fällen wurde bei Patienten unter Avelumab von einem tödlichen Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Veränderungen der Leberfunktion und Symptome einer immunvermittelten Hepatitis überwacht werden, und andere Ursachen als eine immunvermittelte Hepatitis sind auszuschließen.

Bei Ereignissen ≥ 2 . Grades sollten Kortikosteroide gegeben werden (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen des Kortikosteroids).

Bei einer immunvermittelten Hepatitis 2. Grades sollte die Therapie mit Avelumab bis zum Abklingen unterbrochen und bei einer immunvermittelten Hepatitis 3. oder 4. Grades dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Kolitis

Bei Patienten unter Avelumab wurden Fälle von immunvermittelter Kolitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Kolitis überwacht werden. Andere Ursachen als eine immunvermittelte Kolitis sind auszuschließen. Bei Ereignissen ≥ 2 . Grades sollten Kortikosteroide gegeben werden (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen des Kortikosteroids).

Bei einer immunvermittelten Kolitis 2. oder 3. Grades sollte die Therapie mit Avelumab bis zum Abklingen unterbrochen und bei einer immunvermittelten Kolitis 4. Grades bzw. einer erneut auftretenden immunvermittelten Kolitis 3. Grades dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Pankreatitis

Bei Patienten unter Avelumab wurden Fälle von immunvermittelter Pankreatitis berichtet. In zwei Fällen wurde bei Patienten unter Avelumab in Kombination mit Axitinib von einem tödlichen Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Pankreatitis überwacht werden. Bei symptomatischen Patienten sind gastroenterologische und Laboruntersuchungen (einschließlich bildgebender Verfahren) durchzuführen, um eine frühzeitige Einleitung geeigneter Maßnahmen sicherzustellen. Bei immunvermittelter Pankreatitis sollten Kortikosteroide gegeben werden (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen des Kortikosteroids).

Bei Verdacht auf eine immunvermittelte Pankreatitis sollte die Therapie mit Avelumab unterbrochen werden. Bei Bestätigung einer immunvermittelten Pankreatitis ist Avelumab dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Myokarditis

Bei Patienten unter Avelumab wurden Fälle von immunvermittelter Myokarditis berichtet. In zwei Fällen wurde bei Patienten unter Avelumab in Kombination mit Axitinib von einem tödlichen Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Myokarditis überwacht werden. Bei symptomatischen Patienten sind kardiologische und Laboruntersuchungen durchzuführen, um eine frühzeitige Einleitung geeigneter Maßnahmen sicherzustellen. Bei immunvermittelter Myokarditis sollten Kortikosteroide gegeben werden (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent mit anschließendem

Ausschleichen des Kortikosteroids). Wenn nach 24-stündiger Kortikosteroid-Therapie keine Besserung eingetreten ist, sollte die Gabe zusätzlicher Immunsuppressiva (z. B. Mycophenolat, Infliximab, Antithymozytenglobulin) in Erwägung gezogen werden.

Bei Verdacht auf eine immunvermittelte Myokarditis sollte die Therapie mit Avelumab unterbrochen werden. Bei Bestätigung einer immunvermittelten Myokarditis ist Avelumab dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Endokrinopathien

Bei Patienten unter Avelumab wurden Fälle von immunvermittelten Schilddrüsenerkrankungen, immunvermittelter Nebenniereninsuffizienz und Diabetes mellitus Typ 1 berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Endokrinopathie überwacht werden. Bei einer Endokrinopathie 3. oder 4. Grades sollte die Therapie mit Avelumab bis zum Abklingen unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose/Hyperthyreose)

Schilddrüsenerkrankungen können zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Veränderungen der Schilddrüsenfunktion (zu Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sowie je nach klinischer Beurteilung) und auf klinische Anzeichen und Symptome einer Schilddrüsenerkrankung überwacht werden. Wenn erforderlich sollte eine Hypothyreose mit einer Hormonsubstitutionstherapie und eine Hyperthyreose mit Thyreostatika behandelt werden.

Bei Schilddrüsenerkrankungen 3. oder 4. Grades sollte die Therapie mit Avelumab unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nebenniereninsuffizienz

Die Patienten sollten während und nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz überwacht werden. Bei einer Nebenniereninsuffizienz ≥ 3 . Grades sollten Kortikosteroide gegeben werden (1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison intravenös oder orales Äquivalent), mit anschließendem Ausschleichen, bis eine Dosis von ≤ 10 mg/Tag erreicht wurde.

Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz 3. oder 4. Grades sollte die Therapie mit Avelumab unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Diabetes mellitus Typ 1

Avelumab kann Diabetes mellitus Typ 1 einschließlich diabetischer Ketoazidose hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Hyperglykämie und andere Anzeichen und Symptome eines Diabetes überwacht werden. Im Fall eines Diabetes mellitus Typ 1 ist eine Insulin-Therapie einzuleiten.

Bei Patienten mit Hyperglykämie ≥ 3 . Grades sollte die Therapie mit Avelumab unterbrochen und eine antihyperglykämische Behandlung verabreicht werden. Die Behandlung mit Avelumab sollte wiederaufgenommen werden, nachdem unter Insulin-Ersatztherapie eine metabolische Kontrolle erreicht wurde.

Immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion

Avelumab kann eine immunvermittelte Nephritis hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten vor und regelmäßig während der Behandlung auf erhöhte Serumkreatinin-Werte überwacht werden. Bei einer Nephritis ≥ 2 . Grades sollten Kortikosteroide (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen des Kortikosteroids) verabreicht werden. Bei einer Nephritis 2. Grades oder 3. Grades sollte die Therapie mit Avelumab bis zum Abklingen auf \leq Grad 1 unterbrochen werden. Bei einer Nephritis 4. Grades sollte Avelumab dauerhaft abgesetzt werden.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Bei weniger als 1 % der Patienten wurden weitere klinisch bedeutsame immunvermittelte Nebenwirkungen berichtet: Myositis, Hypopituitarismus, Uveitis und Guillain-Barré-Syndrom (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen ist durch eine geeignete Abklärung die Ätiologie zu bestätigen oder andere Ursachen auszuschließen. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollten die Behandlung mit Avelumab unterbrochen und Kortikosteroide gegeben werden. Wenn die immunvermittelte Nebenwirkung nach dem Ausschleichen der Kortikosteroide auf einen Schweregrad von 1 oder weniger zurückgegangen ist, sollte die Behandlung mit Avelumab wiederaufgenommen werden. Avelumab sollte bei erneutem Auftreten einer immunvermittelten Nebenwirkung 3. Grades und bei Auftreten einer immunvermittelten Nebenwirkung 4. Grades dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hepatotoxizität (bei Kombination mit Axitinib)

Bei Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, trat eine Hepatotoxizität mit ALT- und AST-Erhöhungen 3. und 4. Grades häufiger auf als im Vergleich zur Monotherapie mit Avelumab zu erwarten war (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten häufiger als bei einer Monotherapie mit Avelumab auf Veränderungen der Leberwerte und Symptome kontrolliert werden.

Bei einer Hepatotoxizität 2. Grades sollte die Therapie mit Avelumab bis zum Abklingen unterbrochen und bei einer Hepatotoxizität 3. oder 4. Grades dauerhaft abgesetzt werden. Bei Ereignissen vom Grad ≥ 2 sollte der Einsatz von Kortikosteroiden in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von klinischen Studien ausgeschlossen: aktive Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS); aktive oder anamnestische Autoimmunerkrankung; Vorgeschichte anderer Malignitäten in den vorausgegangenen 5 Jahren; Organtransplantat; Erkrankungen, die eine therapeutische Immunsuppression erfordern, oder aktive Infektion mit HIV, oder Hepatitis B oder C.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Avelumab durchgeführt.

Avelumab wird hauptsächlich über katabole Stoffwechselwege abgebaut, daher sind keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung**

Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, während der Behandlung mit Avelumab eine Schwangerschaft zu vermeiden und während der Behandlung mit Avelumab sowie bis mindestens 1 Monat nach der letzten Anwendung von Avelumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Avelumab bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien zur Reproduktion wurden mit Avelumab nicht durchgeführt. Bei Tiermodellen mit trächtigen Mäusen wurde jedoch gezeigt, dass die Hemmung der PD-L1-Signalübertragung die Toleranz gegenüber dem Fötus unterbindet und zu erhöhten fetalen Verlusten führt (siehe Abschnitt 5.3). Diese Befunde weisen auf das potentielle Risiko hin, dass die Verabreichung von Avelumab während der Schwangerschaft aufgrund des Wirkmechanismus des Arzneimittels zu einer Schädigung des Fötus, einschließlich vermehrter Aborte und Totgeburten, führen könnte.

Es ist bekannt, dass humane IgG1-Immunglobuline plazentagängig sind. Daher besteht bei Avelumab die Möglichkeit einer Übertragung von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus. Die Anwendung von Avelumab während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, dass eine Behandlung mit Avelumab aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Avelumab in die Muttermilch übergeht. Da Antikörper bekanntermaßen in die Muttermilch ausgeschieden werden können, kann ein Risiko für das Neugeborene/Kind nicht ausgeschlossen werden.

Stillenden Frauen sollte geraten werden, aufgrund der Möglichkeit schwerwiegender Nebenwirkungen bei Säuglingen während der Behandlung und bis mindestens 1 Monat nach der letzten Anwendung nicht zu stillen.

Fertilität

Die Wirkung von Avelumab auf die männliche und weibliche Fertilität ist nicht bekannt.

Auch wenn keine Studien zur Untersuchung der Wirkung von Avelumab auf die Fertilität durchgeführt wurden, zeigten Toxizitätsstudien nach wiederholter Gabe über einen Zeitraum von einem bzw. drei Monaten keine beachtenswerten Wirkungen auf die weiblichen Fortpflanzungsorgane von Affen (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Avelumab hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach Gabe von Avelumab wurde von Ermüdung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Den Patienten sollte geraten werden, beim Führen eines Kraftfahrzeugs oder Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, bis sie sicher sind, dass Avelumab keinen ungünstigen Einfluss auf sie besitzt.

Nebenwirkungen

Am häufigsten ist Avelumab mit immunvermittelten Nebenwirkungen assoziiert. Die meisten dieser Nebenwirkungen (einschließlich schwerer Nebenwirkungen) klangen nach Einleitung einer geeigneten medizinischen Therapie oder dem Absetzen von Avelumab ab (siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten).

Merkelzellkarzinom***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Die Sicherheit von Avelumab als Monotherapie wurde bei 1.738 Patienten mit soliden Tumoren, auch mit metastasiertem MCC, untersucht. Diese Patienten haben im Rahmen klinischer Studien Avelumab 10 mg/kg alle 2 Wochen erhalten. In dieser Patientenpopulation waren die häufigsten unter Avelumab auftretenden Nebenwirkungen Ermüdung (32,4 %), Übelkeit (25,1 %), Diarrhö (18,9 %), verminderter Appetit (18,4 %), Obstipation (18,4 %), infusionsbedingte Reaktionen (17,1 %), Gewichtsabnahme (16,6 %) und Erbrechen (16,2 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen ≥ 3 . Grades waren Anämie (6,0 %), Dyspnoe (3,9 %) und Abdominalschmerzen (3,0 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen waren immunvermittelte Nebenwirkungen und infusionsbedingte Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3-22 sind Nebenwirkungen gelistet, die für 88 Patienten mit metastasiertem MCC und für 1.650 Patienten in einer Phase I-Studie an Patienten mit soliden Tumoren gemeldet wurden. In beiden Studien wurde Avelumab 10 mg/kg alle 2 Wochen verabreicht.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-22: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit Avelumab als Monotherapie in der klinischen Studie EMR100070-003 und Nebenwirkungen aus einer Phase-I-Studie (EMR100070-001) an Patienten mit soliden Tumoren

Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Anämie
Häufig	Lymphopenie
Gelegentlich	Thrombozytopenie, Eosinophilie [§]
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Arzneimittelüberempfindlichkeit, anaphylaktische Überempfindlichkeitsreaktion, Typ-1-Überempfindlichkeit
Endokrine Erkrankungen	
Häufig	Hypothyreose*
Gelegentlich	Nebenniereninsuffizienz*, Hyperthyreose*, Thyreoiditis*, Autoimmunthyreoiditis*, akute Nebennierenrindeninsuffizienz*, Autoimmunhypothyreose*, Hypopituitarismus*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Verminderter Appetit
Gelegentlich	Diabetes mellitus*, Diabetes mellitus Typ 1*
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen, Schwindel, periphere Neuropathie
Gelegentlich	Guillain-Barré-Syndrom*
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Uveitis*
Herzerkrankungen	
Selten	Myokarditis*
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypertonie, Hypotonie
Gelegentlich	Flush

Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Husten, Dyspnoe
Häufig	Pneumonitis*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Abdominalschmerzen
Häufig	Mundtrockenheit
Gelegentlich	Kolitis*, Autoimmunkolitis*, Enterokolitis*, Ileus
Selten	Pankreatitis*
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Autoimmunhepatitis*, akutes Leberversagen*, Leberversagen*, Hepatitis*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Ausschlag*, Pruritus*, makulo-papulöser Ausschlag*, trockene Haut
Gelegentlich	Ausschlag mit Juckreiz*, Erythem*, generalisierter Ausschlag*, Psoriasis*, erythematöser Ausschlag*, makulöser Ausschlag*, papulöser Ausschlag*, exfoliative Dermatitis*, Erythema multiforme*, Pemphigoid*, generalisierter Pruritus*, Ekzem, Dermatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr häufig	Rückenschmerzen, Arthralgie
Häufig	Myalgie
Gelegentlich	Myositis*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Tubulointerstitielle Nephritis*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Ermüdung, Fieber, peripheres Ödem
Häufig	Asthenie, Schüttelfrost, Influenza-ähnliche Erkrankung
Gelegentlich	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom*
Untersuchungen	
Sehr häufig	Gewicht erniedrigt
Häufig	Gamma-Glutamyltransferase erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Amylase erhöht, Lipase erhöht, Kreatinin im Blut erhöht
Gelegentlich	Alaninaminotransferase (ALT) erhöht*, Aspartataminotransferase (AST) erhöht*, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht*, Transaminasen erhöht*
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Sehr häufig	Infusionsbedingte Reaktion

* Immunvermittelte Nebenwirkungen auf Grundlage einer medizinischen Beurteilung

§ Reaktion nur in Studie EMR100070-003 (Teil B) nach dem Stichtag der Datenerhebung für die gepoolte Analyse beobachtet, die Häufigkeit wurde daher geschätzt

Nierenzellkarzinom

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Avelumab in Kombination mit Axitinib wurde in zwei klinischen Studien bei 489 Patienten mit fortgeschrittenem RCC untersucht, die Avelumab 10 mg/kg alle 2 Wochen und Axitinib 5 mg oral zweimal täglich erhielten.

In dieser Patientenpopulation waren die häufigsten Nebenwirkungen Diarrhö (62,8 %), Hypertonie (49,3 %), Ermüdung (42,9 %), Übelkeit (33,5 %), Dysphonie (32,7 %), verminderter Appetit (26,0 %), Hypothyreose (25,2 %), Husten (23,7 %), Kopfschmerzen (21,3 %), Dyspnoe (20,9 %) und Arthralgie (20,9 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3-23 sind Nebenwirkungen gelistet, die in zwei klinischen Studien für 489 Patienten mit fortgeschrittenem RCC unter Avelumab in Kombination mit Axitinib gemeldet wurden.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-23: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit Avelumab in Kombination mit Axitinib in den klinischen Studien B9991002 und B9991003

Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich	Pustulöser Ausschlag
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Anämie, Thrombozytopenie
Gelegentlich	Lymphopenie, Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig	Überempfindlichkeit
Endokrine Erkrankungen	
Sehr häufig	Hypothyreose
Häufig	Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz, Thyreoiditis
Gelegentlich	Autoimmunthyreoiditis, Hypophysitis

Häufigkeit	Nebenwirkungen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Verminderter Appetit
Häufig	Hyperglykämie
Gelegentlich	Diabetes mellitus, Diabetes mellitus Typ 1
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig	Periphere Neuropathie
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Myokarditis
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hypertonie
Häufig	Hypotonie, Flush
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Dysphonie, Husten, Dyspnoe
Häufig	Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Diarrhö, Übelkeit, Obstipation, Erbrechen, Abdominalschmerzen
Häufig	Mundtrockenheit, Kolitis
Gelegentlich	Autoimmunkolitis, Autoimmunpankreatitis, Enterokolitis, Ileus, nekrotisierende Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Anomale Leberfunktion
Gelegentlich	Hepatitis, Lebertoxizität, immunvermittelte Hepatitis, Lebererkrankung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Ausschlag, Pruritus
Häufig	Ausschlag mit Juckreiz, makulo-papulöser Ausschlag, generalisierter Pruritus, akneiforme Dermatitis, Erythem, makulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, erythematöser Ausschlag, Dermatitis, Ekzem, generalisierter Ausschlag
Gelegentlich	Medikamentenausschlag, Erythema multiforme, Psoriasis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr häufig	Arthralgie, Rückenschmerzen, Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Akute Nierenschädigung

Häufigkeit	Nebenwirkungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Ermüdung, Schüttelfrost, Asthenie, Fieber
Häufig	Peripheres Ödem, Influenza-ähnliche Erkrankung
Untersuchungen	
Sehr häufig	Gewicht erniedrigt, Alaninaminotransferase (ALT) erhöht, Aspartataminotransferase (AST) erhöht
Häufig	Kreatinin im Blut erhöht, Amylase erhöht, Lipase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Thyreotropin im Blut erniedrigt, Transaminasen erhöht
Gelegentlich	Leberfunktionstest erhöht
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Sehr häufig	Infusionsbedingte Reaktion

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die Daten zu immunvermittelten Nebenwirkungen stammen von 1.650 Patienten aus der Phase-I-Studie EMR100070-001 an Patienten mit soliden Tumoren und 88 Patienten aus Studie EMR100070-003 unter Avelumab als Monotherapie sowie von 489 Patienten aus den Studien B9991002 und B9991003 unter Avelumab in Kombination mit Axitinib (siehe Abschnitt 5.1).

Die Behandlungsleitlinien für diese Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Immunvermittelte Pneumonitis

Insgesamt entwickelten 1,2 % (21/1.738) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, eine immunvermittelte Pneumonitis. Unter diesen Patienten verlief die Erkrankung bei 1 (0,1 %) Patient tödlich. Bei 1 (0,1 %) Patient lag eine immunvermittelte Pneumonitis 4. Grades und bei 5 (0,3 %) Patienten eine immunvermittelte Pneumonitis 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Pneumonitis betrug 2,5 Monate (Spanne: 3 Tage bis 11 Monate). Die mediane Dauer betrug 7 Wochen (Spanne: 4 Tage bis mehr als 4 Monate).

Avelumab wurde bei 0,3 % (6/1.738) Patienten wegen einer immunvermittelten Pneumonitis abgesetzt. Alle 21 Patienten mit immunvermittelter Pneumonitis wurden mit Kortikosteroiden behandelt, und 17 (81 %) dieser 21 Patienten erhielten hochdosierte Kortikosteroide über eine mediane Dauer von 8 Tagen (Spanne: 1 Tag bis 2,3 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Pneumonitis bei 12 (57 %) der 21 Patienten abgeklungen.

Insgesamt entwickelten 0,6 % (3/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, eine immunvermittelte Pneumonitis. Unter diesen Patienten entwickelte keiner eine immunvermittelte Pneumonitis \geq 3. Grades.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Pneumonitis betrug 3,7 Monate (Spanne: 2,7 Monate bis 8,6 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,6 Monate (Spanne: 3,3 Wochen bis mehr als 7,9 Monate).

Avelumab wurde bei keinem der Patienten wegen einer immunvermittelten Pneumonitis abgesetzt. Alle 3 Patienten mit immunvermittelter Pneumonitis erhielten hochdosierte Kortikosteroide über eine mediane Dauer von 3,3 Monaten (Spanne: 3 Wochen bis 22,3 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Pneumonitis bei 2 (66,7 %) der 3 Patienten abgeklungen.

Immunvermittelte Hepatitis

Insgesamt entwickelten 0,9 % (16/1.738) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, eine immunvermittelte Hepatitis. Unter diesen Patienten verlief die Erkrankung bei 2 (0,1 %) Patienten tödlich, und bei 11 (0,6 %) Patienten lag eine immunvermittelte Hepatitis 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Hepatitis betrug 3,2 Monate (Spanne: 1 Woche bis 15 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,5 Monate (Spanne: 1 Tag bis mehr als 7,4 Monate).

Avelumab wurde bei 0,5 % (9/1.738) der Patienten wegen einer immunvermittelten Hepatitis abgesetzt. Alle 16 Patienten mit immunvermittelter Hepatitis wurden mit Kortikosteroiden behandelt, und 15 (94 %) der 16 Patienten erhielten hochdosierte Kortikosteroide über eine mediane Dauer von 14 Tagen (Spanne: 1 Tag bis 2,5 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Hepatitis bei 9 (56 %) der 16 Patienten abgeklungen.

Insgesamt entwickelten 6,3 % (31/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, eine immunvermittelte Hepatitis. Unter diesen Patienten lag bei 18 (3,7 %) Patienten eine immunvermittelte Hepatitis 3. Grades und bei 3 (0,6 %) Patienten eine immunvermittelte Hepatitis 4. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Hepatitis betrug 2,3 Monate (Spanne: 2,1 Wochen bis 14,5 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,1 Wochen (Spanne: 2 Tage bis 8,9 Monate).

Avelumab wurde bei 4,7 % (23/489) der Patienten wegen einer immunvermittelten Hepatitis abgesetzt. Alle 31 Patienten mit immunvermittelter Hepatitis wurden gegen Hepatitis behandelt, wobei 30 (96,8 %) Patienten mit Kortikosteroiden und 1 Patient mit einem nicht-steroidalen Immunsuppressivum behandelt wurden. Achtundzwanzig (90,3 %) der 31 Patienten erhielten hochdosierte Kortikosteroide über eine mediane Dauer von 2,4 Wochen (Spanne: 1 Tag bis 10,2 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Hepatitis bei 27 (87,1 %) der 31 Patienten abgeklungen.

Immunvermittelte Kolitis

Insgesamt entwickelten 1,5 % (26/1.738) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, eine immunvermittelte Kolitis. Unter diesen Patienten lag bei 7 (0,4 %) Patienten eine immunvermittelte Kolitis 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Kolitis betrug 2,1 Monate (Spanne: 2 Tage bis 11 Monate). Die mediane Dauer betrug 6 Wochen (Spanne: 1 Tag bis mehr als 14 Monate).

Avelumab wurde bei 0,5 % (9/1.738) der Patienten wegen einer immunvermittelten Kolitis abgesetzt. Alle 26 Patienten mit immunvermittelter Kolitis wurden mit Kortikosteroiden behandelt, und 15 (58 %) der 26 Patienten erhielten hochdosierte Kortikosteroide über eine mediane Dauer von 19 Tagen (Spanne: 1 Tag bis 2,3 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Kolitis bei 18 (70 %) der 26 Patienten abgeklungen.

Insgesamt entwickelten 2,7 % (13/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, eine immunvermittelte Kolitis. Unter diesen Patienten lag bei 9 (1,8 %) Patienten eine immunvermittelte Kolitis 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Kolitis betrug 5,1 Monate (Spanne: 2,3 Wochen bis 14 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,6 Wochen (Spanne: 1 Tag bis mehr als 9 Monate).

Avelumab wurde bei 0,4 % (2/489) der Patienten wegen einer immunvermittelten Kolitis abgesetzt. Alle 13 Patienten mit immunvermittelter Kolitis wurden mit Kortikosteroiden behandelt, und 12 (92,3 %) der 13 Patienten erhielten hochdosierte Kortikosteroide über eine mediane Dauer von 2,3 Wochen (Spanne: 5 Tage bis 4,6 Monate). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Kolitis bei 10 (76,9 %) der 13 Patienten abgeklungen.

Immunvermittelte Pankreatitis

Insgesamt entwickelten in den klinischen Studien zu mehreren Tumorarten weniger als 1 % (1/4.000) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, eine immunvermittelte Pankreatitis, sowie 0,6 % (3/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, darunter 2 (0,4 %) Fälle mit tödlichem Ausgang.

Immunvermittelte Myokarditis

Insgesamt entwickelten in den klinischen Studien zu mehreren Tumorarten weniger als 1 % (5/4.000) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, eine immunvermittelte Myokarditis, sowie 0,6 % (3/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, darunter 2 (0,4 %) Fälle mit tödlichem Ausgang.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Schilddrüsenerkrankungen

Insgesamt entwickelten 6 % (98/1.738) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, immunvermittelte Schilddrüsenerkrankungen, darunter 90 (5 %) Patienten mit einer Hypothyreose, 7 (0,4 %) Patienten mit einer Hyperthyreose und 4 (0,2 %) Patienten mit einer Thyreoiditis. Unter diesen Patienten lag bei 3 (0,2 %) Patienten eine immunvermittelte Schilddrüsenerkrankung 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Schilddrüsenerkrankungen betrug 2,8 Monate (Spanne: 2 Wochen bis 13 Monate). Die mediane Dauer konnte nicht bestimmt werden (Spanne: 1 Tag bis mehr als 26 Monate).

Avelumab wurde bei 0,1 % (2/1.738) der Patienten wegen einer immunvermittelten Schilddrüsenerkrankung abgesetzt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren die Schilddrüsenerkrankungen bei 7 (7 %) der 98 Patienten abgeklungen.

Insgesamt entwickelten 24,7 % (121/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, immunvermittelte Schilddrüsenerkrankungen, darunter 111 (22,7 %) Patienten mit einer Hypothyreose, 17 (3,5 %) Patienten mit einer Hyperthyreose und 7 (1,4 %) Patienten mit einer Thyreoiditis. Unter diesen Patienten lag bei 2 (0,4 %) Patienten eine immunvermittelte Schilddrüsenerkrankung 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Schilddrüsenerkrankungen betrug 2,8 Monate (Spanne: 3,6 Wochen bis 19,3 Monate). Die mediane Dauer konnte nicht bestimmt werden (Spanne: 8 Tage bis mehr als 23,9 Monate).

Avelumab wurde bei 0,2 % (1/489) der Patienten wegen einer immunvermittelten Schilddrüsenerkrankung abgesetzt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren die Schilddrüsenerkrankungen bei 15 (12,4 %) der 121 Patienten abgeklungen.

Nebenniereninsuffizienz

Insgesamt entwickelten 0,5 % (8/1.738) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz. Unter diesen Patienten lag bei 1 (0,1 %) Patient eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Nebenniereninsuffizienz betrug 2,5 Monate (Spanne: 1 Tag bis 8 Monate). Die mediane Dauer konnte nicht bestimmt werden (Spanne: 2 Tage bis mehr als 6 Monate).

Avelumab wurde bei 0,1 % (2/1.738) der Patienten wegen einer immunvermittelten Nebenniereninsuffizienz abgesetzt. Alle 8 Patienten mit immunvermittelter Nebenniereninsuffizienz wurden mit Kortikosteroiden behandelt, 4 (50 %) der 8 Patienten erhielten hoch dosierte systemische Kortikosteroide (≥ 40 mg Prednison oder Äquivalent) mit anschließendem Ausschleichen über eine mediane Dauer von 1 Tag (Spanne: 1 Tag bis

24 Tage). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die Nebenniereninsuffizienz bei 1 Patienten unter Kortikosteroid-Gabe abgeklungen.

Insgesamt entwickelten 1,8 % (9/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz. Unter diesen Patienten lag bei 2 (0,4 %) Patienten eine immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Nebenniereninsuffizienz betrug 5,5 Monate (Spanne: 3,6 Wochen bis 8,7 Monate). Die mediane Dauer betrug 2,8 Monate (Spanne: 3 Tage bis mehr als 15,5 Monate).

Avelumab wurde bei keinem der Patienten wegen einer immunvermittelten Nebenniereninsuffizienz abgesetzt. Acht (88,9 %) Patienten mit immunvermittelter Nebenniereninsuffizienz wurden mit Kortikosteroiden behandelt, und 2 (25 %) der 8 Patienten erhielten hochdosierte Kortikosteroide (≥ 40 mg Prednison oder Äquivalent) über eine mediane Dauer von 8 Tagen (Spanne: 5 Tage bis 11 Tage). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die Nebenniereninsuffizienz bei 4 (44,4 %) der 9 Patienten abgeklungen.

Diabetes mellitus Typ 1

Ein Diabetes mellitus Typ 1 ohne alternative Ätiologie trat bei 0,1 % (2/1.738) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, auf, darunter 2 Reaktionen 3. Grades, die zum dauerhaften Absetzen von Avelumab führten.

Insgesamt entwickelten 1,0 % (5/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, Diabetes mellitus Typ 1 ohne alternative Ätiologie. Unter diesen Patienten lag bei 1 (0,2 %) Patient ein Diabetes mellitus Typ 1 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Diabetes mellitus Typ 1 betrug 1,9 Monate (Spanne: 1,1 Monate bis 7,3 Monate).

Avelumab wurde bei 0,2 % (1/489) der Patienten wegen eines Diabetes mellitus Typ 1 abgesetzt. Alle 5 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 wurden mit Insulin behandelt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war der Diabetes mellitus Typ 1 bei keinem der Patienten abgeklungen.

Immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion

Eine immunvermittelte Nephritis trat bei 0,1 % (1/1.738) der Patienten, die Avelumab als Monotherapie erhielten, auf und führte zum dauerhaften Absetzen von Avelumab.

Insgesamt entwickelten 0,4 % (2/489) der Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, eine immunvermittelte Nephritis. Unter diesen Patienten lag bei 2 (0,4 %) Patienten eine immunvermittelte Nephritis 3. Grades vor.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der immunvermittelten Nephritis betrug 1,2 Monate (Spanne: 2,9 Wochen bis 1,8 Monate). Die mediane Dauer betrug 1,3 Wochen (Spanne: mehr als 4 Tage bis 1,3 Wochen).

Avelumab wurde bei keinem der Patienten wegen einer immunvermittelten Nephritis abgesetzt. Beide Patienten mit immunvermittelter Nephritis wurden mit hochdosierten Kortikosteroiden über eine mediane Dauer von 1,1 Wochen (Spanne: 3 Tage bis 1,9 Wochen) behandelt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die immunvermittelte Nephritis bei 1 (50 %) der 2 Patienten abgeklungen.

Hepatotoxizität (bei Kombination mit Axitinib)

Bei Patienten, die Avelumab in Kombination mit Axitinib erhielten, traten ALT- und AST-Erhöhungen 3. und 4. Grades bei 9 % bzw. 7 % der Patienten auf.

Bei Patienten mit ALT-Werten, die das ≥ 3 fache der ULN (Grad 2-4, n = 82) betrugten, gingen die ALT-Werte in 92 % der Fälle auf den Grad 0-1 zurück.

Unter den 73 Patienten, die erneut Avelumab (59 %) oder Axitinib (85 %) als Monotherapie oder beide Arzneimittel (55 %) erhielten, kam es bei 66 % nicht zu erneuten ALT-Werten, die das ≥ 3 fache der ULN betragen.

Immunogenität

Von 1.738 Patienten, die alle 2 Wochen 10 mg/kg Avelumab als intravenöse Infusion erhalten hatten, waren 1.627 Patienten für eine Bestimmung von therapiebedingten Antikörpern gegen das Arzneimittel geeignet, wobei 96 (5,9 %) positiv getestet wurden. Bei positiv auf neutralisierende Antikörper getesteten Patienten kann ein erhöhtes Risiko infusionsbedingter Reaktionen bestehen (etwa 40 % bei Patienten, die jemals positiv getestet wurden, bzw. 25 % bei Patienten, die noch nie positiv getestet wurden). Auf der Grundlage der verfügbaren Daten, einschließlich der niedrigen Inzidenz der Immunogenität, ist der Einfluss von Antikörpern gegen das Arzneimittel auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit unklar, während der Einfluss von neutralisierenden Antikörpern unbekannt ist.

Von den 480 Patienten mit mindestens einem validen Ergebnis für Antikörper gegen das Arzneimittel zu irgendeinem Zeitpunkt der Behandlung mit Avelumab (10 mg/kg alle 2 Wochen als intravenöse Infusion) in Kombination mit Axitinib (zweimal täglich 5 mg) waren 453 für eine Bestimmung von therapiebedingten Antikörpern gegen das Arzneimittel geeignet, wobei 66 (14,6 %) positiv getestet wurden. Bei der RCC-Population wurde eine neue Testmethode für Antikörper gegen das Arzneimittel mit verbesserter Empfindlichkeit und Arzneimittelverträglichkeit angewendet. Insgesamt gab es bei der Entstehung von gegen Avelumab gerichteten Antikörpern keine Hinweise auf eine Veränderung des pharmakokinetischen Profils, einer Zunahme der Inzidenz von Infusionsreaktionen oder Auswirkungen auf die Wirksamkeit.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Es liegen Berichte über drei Patienten mit einer Überdosierung in Höhe von 5 % bis 10 % über der empfohlenen Dosis von Avelumab vor. Die Patienten zeigten keine Symptome, benötigten keine Behandlung der Überdosierung und führten die Avelumab-Therapie fort.

Bei einer Überdosierung sind die Patienten sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen. Die Behandlung erfolgt symptomatisch.

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 folgenden Informationen wurden Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der Produktinformation (European Public Assessment Report [EPAR] – Product Information) von Bavencio® entnommen [2].

Das Arzneimittel ist auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung abzugeben [2].

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.

Der Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird [2]. Ein Annex IV des EPAR war zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht veröffentlicht.

Die folgenden Informationen zu Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels wurden Annex IID der Produktinformation (EPAR – Product Information) von Avelumab entnommen [2].

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Markteinführung von Bavencio in den einzelnen Mitgliedsstaaten muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der jeweils zuständigen nationalen Behörde über Inhalt und Format des Informationsprogramms – einschließlich Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten und sonstiger Aspekte des Programms – geeinigt haben.

Ziel des Informationsprogramms ist es, auf Anzeichen und Symptome von einigen bekannten und bedeutsamen Risiken in Verbindung mit Avelumab aufmerksam zu machen und über diese zu informieren. Hierzu zählen immunvermittelte Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Pankreatitis, Myokarditis, Schilddrüsenerkrankungen, Nebenniereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1, Nephritis und renale Dysfunktion, Myositis, Hypopituitarismus, Uveitis, Guillain-Barré-Syndrom sowie infusionsbedingte Reaktionen und deren Behandlung.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass sämtliche Patienten/Pflegepersonen, die Bavencio voraussichtlich anwenden werden, in allen Mitgliedsstaaten, in denen Bavencio auf den Markt gebracht wird, folgendes Informationspaket erhalten bzw. Zugang dazu haben:

- Informationsbroschüre für Patienten
- Patientenausweis

Das Informationsmaterial für Patienten soll enthalten:

- Packungsbeilage
- Informationsbroschüre für Patienten
- Patientenausweis

Die Informationsbroschüre für Patienten wird die folgenden zentralen Bestandteile enthalten:

- Kurze Einführung in das Tool und dessen Zweck
- Kurze Einführung in die Behandlung mit Bavencio
- Empfehlung, die Packungsbeilage zu beachten
- Information, dass Avelumab während oder nach der Behandlung schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen kann, die eine unverzügliche Behandlung erfordern, und Warnhinweis bezüglich der Wichtigkeit, während der Behandlung mit Avelumab auf Anzeichen und Symptome zu achten
- Erinnerung an die Wichtigkeit, vor jeglicher Änderung ihrer Behandlung oder im Fall von Nebenwirkungen ihren Arzt zu konsultieren

Der Patientenausweis wird die folgenden zentralen Bestandteile enthalten:

- Kurzvorstellung von Avelumab (Anwendungsgebiet und Zweck dieses Tools)
- Beschreibung der wichtigsten Anzeichen und Symptome in Verbindung mit folgenden Sicherheitsbedenken sowie Erinnerung an die Wichtigkeit, unverzüglich ihren behandelnden Arzt zu verständigen, wenn Symptome auftreten, persistieren oder sich verschlimmern:
 - Immunvermittelte Pneumonitis
 - Immunvermittelte Hepatitis
 - Immunvermittelte Kolitis
 - Immunvermittelte Pankreatitis
 - Immunvermittelte Myokarditis
 - Immunvermittelte Endokrinopathien (Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen, Nebenniereninsuffizienz)
 - Immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion
 - Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen einschließlich Myositis, Hypopituitarismus, Uveitis und Guillain-Barré-Syndrom
 - Infusionsbedingte Reaktionen

- Warnhinweis für Patienten bezüglich der Wichtigkeit, bei Auftreten der genannten Anzeichen und Symptome unverzüglich ihren Arzt zu verständigen, sowie bezüglich der Wichtigkeit, von jeglichem Versuch der Selbstbehandlung abzusehen.
- Erinnerung, den Patientenausweis jederzeit mit sich zu führen und allen Ärzten, von denen sie behandelt werden, vorzuzeigen.
- In den Patientenausweis werden auch die Kontaktdaten des Arztes eingetragen. Der Patientenausweis enthält zudem einen Warnhinweis für medizinische Fachpersonen, die den Patienten gegebenenfalls behandeln (auch in Notfallsituationen), dass der Patient mit Bavencio behandelt wird.

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.

In Tabelle 3-24 und Tabelle 3-25 werden identifizierte und potenzielle Risiken bei der Anwendung von Avelumab (Bavencio®) und die entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung aufgeführt [3].

Tabelle 3-24: Übersichtstabelle der Sicherheitsbedenken

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	Immunvermittelte Pneumonitis Immunvermittelte Hepatitis Immunvermittelte Kolitis Immunvermittelte Pankreatitis Immunvermittelte Myokarditis Immunvermittelte Endokrinopathien (Schilddrüsenstörungen, Nebenniereninsuffizienz, Typ-1-Diabetes mellitus, Hypophysenfunktionsstörungen) Andere immunvermittelte Ereignisse (Myositis, Guillain-Barré-Syndrom, Uveitis) Immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion Schwere infusionsbedingte Reaktionen (Grad ≥ 3)
Wichtige potenzielle Risiken	Andere immunvermittelte Ereignisse (Enzephalitis, Myasthenie-Syndrom) Schwere Hautreaktionen Immunogenität Embryo-/Fetotoxizität
Fehlende Informationen	Sicherheit bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen Sicherheit bei Patienten mit HIV, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektionen Sicherheit bei Patienten mit Organtransplantationen Langzeitanwendung Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit eingeschränkter Immunkompetenz
Abkürzungen: HIV: Humaner Immundefizienz-Virus.	

Tabelle 3-25: Übersichtstabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz Aktivitäten
<i>Wichtige identifizierte Risiken</i>		
Immunvermittelte Pneumonitis	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben oder dauerhaft abzusetzen in Abhängigkeit des Schweregrads der Pneumonitis in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung auf immunvermittelte Pneumonitis und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit des Schweregrads in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Beschreibung der in klinischen Studien beobachteten immunvermittelten Pneumonitis in Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er Probleme aufgrund einer Lungenentzündung hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung der immunvermittelten Pneumonitis bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz Aktivitäten
<p>Immunvermittelte Hepatitis</p>	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben oder dauerhaft abzusetzen in Abhängigkeit des Schweregrads der Hepatitis in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung auf immunvermittelte Hepatitis und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit des Schweregrads in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Beschreibung der in klinischen Studien beobachteten immunvermittelten Hepatitis in Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er Probleme aufgrund einer Entzündung der Leber hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung der immunvermittelten Hepatitis bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
<p>Immunvermittelte Kolitis</p>	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben oder dauerhaft abzusetzen in Abhängigkeit des Schweregrads der Kolitis in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung auf immunvermittelte Kolitis und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit des Schweregrads in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Beschreibung der in klinischen Studien beobachteten immunvermittelten Kolitis in Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er Probleme aufgrund einer Darmentzündung hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung der immunvermittelten Kolitis bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz Aktivitäten
Immunvermittelte Pankreatitis	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben oder dauerhaft abzusetzen aufgrund einer immunvermittelten Pankreatitis in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung auf immunvermittelter Pankreatitis und Hinweise zur Behandlung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er Probleme aufgrund einer Bauchspeicheldrüsenentzündung hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung der immunvermittelten Pankreatitis bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
Immunvermittelte Myokarditis	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben oder dauerhaft abzusetzen aufgrund einer immunvermittelten Myokarditis in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung auf immunvermittelter Myokarditis und Hinweise zur Behandlung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er Probleme aufgrund einer Entzündung des Herzens hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung der immunvermittelten Myokarditis bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz Aktivitäten
<p>Immunvermittelte Endokrinopathien (Schilddrüsenstörungen)</p>	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben in Abhängigkeit des Schweregrads der Endokrinopathie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung auf Veränderung der Schilddrüsenfunktion und Anzeichen und Symptome einer Schilddrüsenstörung und Hinweise zur Behandlung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Beschreibung der in klinischen Studien beobachteten immunvermittelten Endokrinopathien einschließlich Schilddrüsenstörungen in Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er Probleme mit den Hormondrüsen hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung der immunvermittelten Endokrinopathien (Schilddrüsenstörung) bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz Aktivitäten
<p>Immunvermittelte Endokrinopathien (Nebenniereninsuffizienz)</p>	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben in Abhängigkeit des Schweregrads der Endokrinopathie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit des Schweregrads in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Beschreibung der in klinischen Studien beobachteten immunvermittelten Endokrinopathien einschließlich Nebenniereninsuffizienz in Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er Probleme mit den Hormondrüsen hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung der immunvermittelten Endokrinopathien (Nebenniereninsuffizienz) bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz Aktivitäten
<p>Immunvermittelte Endokrinopathien (Typ-1-Diabetes mellitus)</p>	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben in Abhängigkeit des Schweregrads der Endokrinopathie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung von Überzuckerung und von anderen Anzeichen und Symptomen einer Diabetes und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit des Schweregrads in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Beschreibung der in klinischen Studien beobachteten immunvermittelten Endokrinopathien einschließlich Typ-1-Diabetes mellitus in Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er Typ-1-Diabetes mellitus hat, einschließlich einer diabetesbedingten Übersäuerung des Blutes, in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung der immunvermittelten Endokrinopathien (Typ-1-Diabetes mellitus) bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz Aktivitäten
<p>Immunvermittelte Endokrinopathien (Hypophysenfunktionsstörungen)</p>	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben oder dauerhaft abzusetzen in Abhängigkeit des Schweregrads sonstiger immunvermittelter Nebenwirkung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung sonstiger immunvermittelter Nebenwirkungen (Hypophysenunterfunktion) und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit des Schweregrads in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er Probleme mit den Hormondrüsen hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung der immunvermittelten Endokrinopathien (Hypophysenunterfunktion) bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
<p>Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen (Myositis)</p>	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben oder dauerhaft abzusetzen in Abhängigkeit des Schweregrads sonstiger immunvermittelter Nebenwirkung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung sonstiger immunvermittelter Nebenwirkungen (Myositis) und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit des Schweregrads in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er Entzündungen der Muskeln hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung immunvermittelter Myositis bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz Aktivitäten
<p>Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen (Guillain-Barré-Syndrom)</p>	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben oder dauerhaft abzusetzen in Abhängigkeit des Schweregrads sonstiger immunvermittelter Nebenwirkung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung sonstiger immunvermittelter Nebenwirkungen (Guillain-Barré-Syndrom) und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit des Schweregrads in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er eine Autoimmunerkrankung hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung sonstiger immunvermittelter Nebenwirkungen (Guillain-Barré-Syndrom) bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
<p>Sonstige immunvermittelte Nebenwirkungen (Uveitis)</p>	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben oder dauerhaft abzusetzen in Abhängigkeit des Schweregrads sonstiger immunvermittelter Nebenwirkung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung sonstiger immunvermittelter Nebenwirkungen (Uveitis) und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit des Schweregrads in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er eine Autoimmunerkrankung hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung sonstiger immunvermittelter Nebenwirkungen (Uveitis) bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz Aktivitäten
<p>Immunvermittelte Nierenfunktionsstörung und Nephritis</p>	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben oder dauerhaft abzusetzen in Abhängigkeit des Schweregrads immunvermittelter Nierenfunktionsstörung und Nephritis in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung immunvermittelter Nierenfunktionsstörung und Nephritis und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit des Schweregrads in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Beschreibung des in klinischen Studien beobachteten Falls von immunvermittelter Nephritis in Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er Nierenprobleme hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation und Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung immunvermittelter Nierenfunktionsstörung und Nephritis bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz Aktivitäten
Schwere infusionsbedingte Reaktionen (Grad ≥ 3)	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Handlungsempfehlung, zur Vorbehandlung mit einem Antihistaminikum und Paracetamol vor den ersten 4 Infusionen von Avelumab in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Handlungsempfehlung, die Behandlung mit Avelumab aufzuschieben oder dauerhaft abzusetzen in Abhängigkeit des Schweregrads infusionsbedingter Reaktionen in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Beschreibung der in klinischen Studien beobachteten infusionsbedingten Reaktionen in Abschnitt 4.4 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis zur Überwachung infusionsbedingter Reaktionen und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit des Schweregrads in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Information, dass bei positiv auf neutralisierende Antikörper getesteten Patienten kann ein erhöhtes Risiko infusionsbedingter Reaktionen bestehen in Abschnitt 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Warnhinweis für den Patienten, mit dem Arzt zu sprechen, bevor er Avelumab erhält, wenn er infusionsbedingte Reaktionen hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Information für den Patienten, dass er bei mindestens den ersten 4 Behandlungen von Avelumab Paracetamol und ein Antihistaminikum erhält in Abschnitt 3 und 4 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patienten Schulungs- und Informationsmaterial.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <p>Weitere Überwachung und Charakterisierung schwerer infusionsbedingter Reaktionen bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz Aktivitäten
<i>Wichtige potenzielle Risiken</i>		
Sonstige immunvermittelte Reaktionen (Enzephalitis, myasthenes Syndrom)	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Warnhinweis zur Überwachung immunvermittelter Nebenwirkungen und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit der Ätiologie in Abschnitt 4.4 der Fachinformation</p> <p>Informationen, dass Avelumab auf das Immunsystem wirkt und Entzündungen hervorrufen kann, die schwerwiegend und lebensbedrohlich sein können und die ein Absetzen von Avelumab oder eine Behandlung erfordern in Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung immunvermittelter Reaktionen (Enzephalitis, myasthenes Syndrom) bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
Schwere Hautreaktionen	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Warnhinweis zur Überwachung immunvermittelter Nebenwirkungen und Hinweise zur Behandlung in Abhängigkeit der Ätiologie in Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8 der Fachinformation</p> <p>Informationen, dass Avelumab auf das Immunsystem wirkt und Entzündungen hervorrufen kann, die schwerwiegend und lebensbedrohlich sein können und die ein Absetzen von Avelumab oder eine Behandlung erfordern in Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung schwerer Hautreaktionen bei Patienten, die in den laufenden klinischen Studien Avelumab ausgesetzt waren</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz Aktivitäten
Immunogenität	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Information, dass in klinischen Studien behandlungsbedingte neutralisierende Antikörper beobachtet wurden und ein erhöhtes Risiko infusionsbedingter Reaktionen besteht bei positiv auf neutralisierende Antikörper getesteten Patienten, jedoch der Einfluss von Antikörpern gegen das Arzneimittel auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit unklar ist, während der Einfluss von neutralisierenden Antikörpern unbekannt ist in Abschnitt 4.8 der Fachinformation</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <p>Weitere Überwachung und Charakterisierung bei Patienten, die neutralisierende Antikörper entwickeln in den laufenden klinischen Studien.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz Aktivitäten
Embryo-/Fetotoxizität	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Hinweis für Frauen im gebärfähigen Alter, während der Behandlung mit Avelumab eine Schwangerschaft zu vermeiden und eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden, bis mindestens 1 Monat nach der letzten Anwendung von Avelumab in Abschnitt 4.6 der Fachinformation</p> <p>Die Anwendung von Avelumab während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, dass eine Behandlung der Frau erforderlich ist in Abschnitt 4.6 der Fachinformation</p> <p>Information , dass bisher keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Avelumab bei Schwangeren vorliegen in Abschnitt 4.6 der Fachinformation</p> <p>Information, dass die Hemmung der PD-L1-Signalübertragung die Toleranz gegenüber dem Fötus unterbindet und zu erhöhten fetalen Verlusten führt bei trächtigen Mäusen in Abschnitt 5.3 der Fachinformation</p> <p>Empfehlung um Rat zu fragen vor der Einnahme von Avelumab, wenn die Patientin schwanger ist, wenn die Patientin vermutet, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Warnhinweis Avelumab nicht anzuwenden, wenn die Patientin schwanger ist, es sei denn, Ihr Arzt hat dies ausdrücklich empfohlen in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation</p> <p>Warnhinweis für Frauen, während der Behandlung mit Avelumab und bis mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis zuverlässige Verhütungsmethoden anzuwenden in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz Aktivitäten
<i>Fehlende Informationen</i>		
Sicherheit bei Patienten mit Autoimmun-erkrankungen	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Information, dass Patienten mit aktiver oder anamnestischer Autoimmunerkrankung von klinischen Studien ausgeschlossen wurden in Abschnitt 4.4. der Fachinformation</p> <p>Information, dass Patienten mit aktiver oder anamnestischer Autoimmunerkrankung von der Studien EMR100070-003 ausgeschlossen wurden in Abschnitt 5.1 der Fachinformation</p> <p>Hinweis für den Patienten, einen Arzt oder medizinisches Fachpersonal vor dem Erhalt von Avelumab zu fragen, wenn der Patient an einer Autoimmunerkrankung leidet in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
Sicherheit bei Patienten mit HIV, Hepatitis B oder C	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Information, dass Patienten mit Erkrankungen, die eine therapeutische Immunsuppression erfordern, oder aktive Infektion mit HIV, oder Hepatitis B oder C von klinischen Studien ausgeschlossen wurden in Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.1 der Fachinformation</p> <p>Hinweis für den Patienten, einen Arzt oder medizinisches Fachpersonal vor dem Erhalt von Avelumab zu fragen, wenn der Patient an einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder am erworbenen Immundefizienz-Syndrom (AIDS) leidet in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Hinweis für den Patienten, einen Arzt oder medizinisches Fachpersonal vor dem Erhalt von Avelumab zu fragen, wenn der Patient jemals an einer chronischen Virusinfektion der Leber einschließlich Hepatitis B (HBV) oder Hepatitis C (HCV) gelitten hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz Aktivitäten
Sicherheit bei Patienten mit Organtransplantation	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Information, dass Patienten mit einem Organtransplant von klinischen Studien ausgeschlossen wurden in Abschnitt 4.4. der Fachinformation</p> <p>Information, dass Patienten mit einem Organtransplant von der Studien EMR100070-003 ausgeschlossen wurden in Abschnitt 5.1 der Fachinformation</p> <p>Hinweis für den Patienten, einen Arzt oder medizinisches Fachpersonal vor dem Erhalt von Avelumab zu fragen, wenn sich der Patient einer Organtransplantation unterzogen hat in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation.</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
Langzeitbehandlung	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen: Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Weitere Überwachung und Charakterisierung bei Patienten, mit Langzeit-Avelumab-Behandlung in den laufenden klinischen Studien.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz Aktivitäten
Sicherheit und Verträglichkeit bei Patienten mit eingeschränkter Immunkompetenz	<p>Routine Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p>Information, dass Patienten mit aktiver oder anamnestic Autoimmunerkrankung, Organtransplantat, Erkrankungen, die eine therapeutische Immunsuppression erfordern, oder aktive Infektion mit HIV, oder Hepatitis B oder C von klinischen Studien ausgeschlossen wurden in Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.1 der Fachinformation</p> <p>Hinweis für den Patienten, einen Arzt oder medizinisches Fachpersonal vor dem Erhalt von Avelumab zu fragen, wenn der Patient an einer Autoimmunerkrankung leidet in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation</p> <p>Rechtsstatus (verschreibungspflichtiges Medikament)</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <p>Überprüfung der Daten aus einem Early Access-Programm mit mMCC-Patienten</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Nicht-interventionelle Kohortenstudie zur Bewertung der Merkmale und des Managements von Patienten mit Merkelzellkarzinom in Deutschland (Studie MS100070_0031)</p>
<p>Abkürzungen: AIDS: Erworbenes Immunschwächesyndrom; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humaner Immundefizienz-Virus; mMCC: Metastasiertes Merkelzellkarzinom; PD-L1: Programmierter-Zelltod-Ligand 1.</p>		

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.

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

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 [1] und die Produktinformation (EPAR – Product Information) für Bavencio® [2] sowie der EPAR – Public Assessment Report [3] 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. Merck Europe B.V. Fachinformation Bavencio® (Avelumab). Stand: September 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 30.10.2019]
2. European Medicines Agency. Bavencio: EPAR - Product Information. 2019. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bavencio>. [Zugriff am: 07.11.2019]
3. European Medicines Agency. Bavencio-H-C-004338-II-0009-G: EPAR - Assessment Report - Variation. 2019. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bavencio>. [Zugriff am: 07.11.2019]

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-26 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Avelumab			
1.	Infusionsleistung (EBM-Ziffer 02101)	Die empfohlene Dosis von Bavencio in Kombination mit Axitinib beträgt 800 mg alle 2 Wochen und wird über 60 Minuten [...] intravenös verabreicht. (vgl. Fachinformation, S. 1, Abschnitt 4.2)	Ja
2.	Prämedikation (EBM-Ziffer 08345)	Vor den ersten 4 Infusionen von Bavencio ist eine Prämedikation der Patienten mit einem Antihistaminikum und Paracetamol erforderlich. Wenn die vierte Infusion ohne infusionsbedingte Reaktion abgeschlossen wurde, sollte die Prämedikation bei darauffolgenden Dosen nach Ermessen des Arztes verabreicht werden. (vgl. Fachinformation, S. 1, Abschnitt 4.2)	Ja (vor den ersten vier Infusionen)

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
3.	Monitoring (EBM-Ziffer 08345)	<p>Die Patienten sollten vor und regelmäßig während der Behandlung auf erhöhte Serumkreatinin-Werte überwacht werden.</p> <p>Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen wie Fieber, Schüttelfrost, Hitzegefühl, Hypotonie, Dyspnoe, Giemen, Rückenschmerzen, Abdominalschmerzen und Urtikaria überwacht werden.</p> <p>Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Pneumonitis überwacht werden.</p> <p>Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer immunvermittelten Kolitis überwacht werden.</p> <p>Die Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Endokrinopathie überwacht werden.</p> <p>Die Patienten sollten auf Veränderungen der Schilddrüsenfunktion (zu Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sowie je nach klinischer Beurteilung) und auf klinische Anzeichen und Symptome einer Schilddrüsenerkrankung überwacht werden.</p> <p>Die Patienten sollten während und nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz überwacht werden.</p> <p>Die Patienten sollten auf Veränderungen der Leberfunktion und Symptome einer immunvermittelten Hepatitis überwacht werden,</p> <p>Die Patienten sollten auf Hyperglykämie und andere Anzeichen und Symptome eines Diabetes überwacht werden.</p> <p>(vgl. Fachinformation, S. 1-3, Abschnitt 4.4)</p>	Nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
4.	Kortikosteroidgabe (EBM-Ziffer 08345)	<p>Bei einer Nephritis ≥ 2. Grades sollten Kortikosteroide (Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent mit anschließendem Ausschleichen des Kortikosteroids) verabreicht werden.</p> <p>Bei Ereignissen ≥ 2. Grades sollten Kortikosteroide gegeben werden (immunvermittelte Pneumonitis).</p> <p>Bei Ereignissen ≥ 2. Grades sollten Kortikosteroide gegeben werden (immunvermittelte Hepatitis)</p> <p>Bei Ereignissen ≥ 2. Grades sollten Kortikosteroide gegeben werden (immunvermittelte Kolitis)</p> <p>Bei einer Nebenniereninsuffizienz ≥ 3. Grades sollten Kortikosteroide gegeben werden (vgl. Fachinformation, S. 3, Abschnitt 4.4)</p>	Nein
Axitinib			
1.	Monitoring (EBM-Ziffer 08345)	<p>Während der gesamten Behandlung mit Axitinib sollte eine regelmäßige Überwachung im Hinblick auf Anzeichen oder Symptome einer Herzinsuffizienz stattfinden.</p> <p>Vor Beginn einer Axitinib-Behandlung und regelmäßig während der Therapie sollten Hämoglobin und Hämatokrit kontrolliert werden.</p> <p>Während der gesamten Behandlung mit Axitinib sollte eine regelmäßige Überwachung im Hinblick auf Symptome einer gastrointestinalen Perforation und Fistelbildung stattfinden (vgl. Fachinformation, S. 2, Abschnitt 4.4)</p>	Nein
2.	Blutdruckeinstellung (EBM-Ziffer 08345)	<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-Hypertonie-Behandlung erhalten (vgl. Fachinformation, S. 2 Abschnitt 4.4)</p>	Nein
3.	Schilddrüsenfunktionsüberwachung (EBM-Ziffer 08345)	<p>Vor Beginn einer Axitinib-Behandlung und regelmäßig während der Therapie sollte die Schilddrüsenfunktion kontrolliert werden (vgl. Fachinformation, S. 2 Abschnitt 4.4)</p>	Nein
4.	Urinanalyse (EBM-Ziffer 08345)	<p>Vor Beginn einer Axitinib-Behandlung und regelmäßig während der Therapie werden Untersuchungen auf Proteinurie empfohlen (vgl. Fachinformation, S. 2 Abschnitt 4.4)</p>	Nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
5.	Leberfunktionsüberwachung (EBM-Ziffer 08345)	Die Leberfunktion sollte vor Beginn einer Axitinib-Behandlung und regelmäßig während der Therapie kontrolliert werden. (vgl. Fachinformation, S. 3 Abschnitt 4.4)	Nein
<p><i>Quellen:</i> [1, 2].</p> <p>a: Die ärztlichen Leistungen unter Nr. 2-4 bei Avelumab und Nr. 1-5 bei Axitinib fallen unter die EBM-Ziffer 08345 und fällt für die Gabe von Avelumab in Kombination von Axitinib jedoch nur einmal und nicht mehrfach an.</p> <p>Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; vgl.: vergleiche.</p>			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Information für Avelumab wurde der Fachinformation von September 2019 und die Informationen für Axitinib der Fachinformation von November 2018 entnommen [1, 2].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-26 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26 werden durch den EBM abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Als Quelle wurde die EBM-Version von Quartal 4 2019 herangezogen (https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_4_Quartal_2019.pdf).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die

Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffen, entfällt.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Merck Europe B.V. Fachinformation Bavencio® (Avelumab). Stand: September 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 30.10.2019]
2. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Inlyta® 1/3/5/7 mg Filmtabletten (Axitinib). Stand: November 2018. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. [Zugriff am: 01.10.2019]