

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cabozantinib-L-malat (CABOMETYX™)

Ipsen Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 12.10.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Positive und negative Effekte von Cabozantinib gegenüber Everolimus.....	17
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25

Abbildungsverzeichnis

Seite

Keine Abbildungen vorhanden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AXL	Synonym für growth arrest specific 6-Rezeptor (Rezeptortyrosinkinase)
c-MET	Mesenchymal-epithelial transition factor Protoonkogen-Rezeptortyrosinkinase (Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein)
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events
CYP	Cytochrom P450
EAU	European Association of Urology
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
EQ-VAS	Visuelle Analogskala der EuroQoL-Forschungsgruppe
FKSI	Functional assessment of cancer therapy–kidney symptom index
FKSI-DRS	Functional assessment of cancer therapy–kidney symptom index-disease related symptoms
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI	Gastrointestinal
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard ratio
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IRC	Unabhängiges radiologisches Komitee
KI	Konfidenzintervall
MET	Mesenchymal-epithelial transition factor Protoonkogen (Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor)
MRP	Multidrug resistance-associated protein 2
MID	Minimal important difference
mTOR	Mechanistic target of rapamycin
mTORC	Mechanistic target of rapamycin complex
MWD	Mittelwertdifferenz
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NK-Zellen	Natural Killer-Zellen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ORR	Objective response rate (Gesamtansprechrage)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L	Programmed cell death ligand
PFS	Progression free survival (progressionsfreies Überleben)
P-gp	Glykoprotein-P
PPE	Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom
RCC	Renal cell carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
RMP	Risk Management Plan
RR	Relatives Risiko
SRE	Skelettassoziierte Ereignisse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	Unerwünschtes Ereignis
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor
VHL	Von Hippel-Lindau Tumorsuppressorprotein
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Stand des Verfahrens

Ipsen Pharma GmbH reichte am 28. Oktober 2016 das Dossier zur Nutzenbewertung von Cabozantinib beim G-BA ein. Mit Erscheinen des Beschlusses und der tragenden Gründe am 20. April 2017 sprach der G-BA Cabozantinib einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus, befristete diesen Beschluss jedoch bis 15. Oktober 2017.

Das vorliegende Dossier stellt die Wiedereinreichung nach Befristung dar, in der Ipsen Pharma GmbH die Auflagen der Befristung des G-BA berücksichtigt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Ipsen Pharma GmbH
Anschrift:	Willy-Brandt-Str. 3, 76275 Ettlingen

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Alain Menghé à Menghé
Position:	Manager Health Care & Market Access
Adresse:	Willy-Brandt-Str. 3 76275 Ettlingen
Telefon:	+49 (0) 7243 184 125
Fax:	+49 (0) 7243 184 39
E-Mail:	alain.menghe@ipsen.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Ipsen Pharma
Anschrift:	65 quai Georges Gorse 92100 Boulogne-Billancourt Frankreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Cabozantinib-L-malat
Handelsname:	CABOMETYX™
ATC-Code:	L01XE26

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Die Inaktivierung des von Hippel-Lindau Tumorsuppressorproteins (VHL) und die Hochregulierung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors/Wachstumsfaktor-Rezeptors (VEGF/VEGFR) sind Merkmale des klarzelligen Nierenzellkarzinoms (RCC), die die Angiogenese, Proliferation, Tumorzellüberleben und –migration begünstigen. Bislang setzen zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) wie Axitinib, Lenvatinib (in Kombination mit Everolimus), Pazopanib, Sorafenib oder Sunitinib am VEGF-Signalweg an. Die VHL-Inaktivierung bedingt aber auch die Hochregulierung des Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptors (c-MET) und des growth arrest specific 6-Rezeptors (AXL), die als adaptiver Mechanismus des Tumors angesehen wird. Die erhöhte Expression von c-MET und AXL ist beim RCC wiederum mit einer schlechteren Prognose und der Resistenzentstehung gegenüber VEGFR-TKI assoziiert. Cabozantinib hemmt als erster Multi-Target-Tyrosinkinase-Inhibitor mehrere Rezeptortyrosinkinasen einschließlich AXL, c-MET und VEGFR2 und unterbindet somit das Tumorwachstum, die Angiogenese und die Resistenzentwicklung. Dies unterscheidet Cabozantinib von allen bereits zugelassenen TKI.

Weitere zugelassene Wirkstoffe:

- Mechanistic target of rapamycin (mTOR)-Inhibitor Everolimus: hemmt den mTOR complex 1 (mTORC1)-Signalweg und interferiert mit Tumorzellwachstum und -proliferation, Zellmetabolismus und Angiogenese.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Immun-Checkpoint-Inhibitor Nivolumab: blockiert die Interaktion des programmed cell death (PD)-1-Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2. Dadurch werden T-Zellreaktionen einschließlich der Tumorabwehrreaktion potenziert.
- Zytokine: (Interferon (IFN)-alpha und Interleukin (IL)-2): stimulieren Immunzellen wie NK-Zellen, T- bzw. B-Lymphozyten und Makrophagen, werden aber kaum noch eingesetzt.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
CABOMETRYX™ ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor).	09. September 2016	A

a: Angabe „A“ bis „Z“.

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>Kein weiteres Anwendungsgebiet</p> <p>Cabozantinib ist in anderer Darreichungsform und Wirkstärke¹ und somit anderer Bioverfügbarkeit als Arzneimittel nicht austauschbar, unter dem Handelsnamen COMETRIQ[®] am 21. März 2014 im zentralen Verfahren bei der EMA als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen worden (conditional approval). Die entsprechende Indikation lautet: „<i>Cometriq ist indiziert für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.</i>“</p>	
<p>EMA: European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)</p> <p>¹Im Fertigarzneimittel COMETRIQ[®] wird Cabozantinib (Cabozantinib [(2S)-2-hydroxybutandioat]) als Hartkapsel in den Wirkstärken 20 mg und 80 mg dargereicht, während CABOMETYX[™] (Cabozantinib-L-malat) als Filmtablette in den Wirkstärken 20, 40 und 60 mg vermarktet wird. In der Studie XL184-010 konnte <u>keine</u> Bioäquivalenz zwischen Cabozantinib Tabletten (CABOMETYX[™]) und Cabozantinib Kapseln (COMETRIQ) gezeigt werden. Aufgrund dieser Studienergebnisse kam man in Beratungsgesprächen mit der europäischen Zulassungsbehörde zu dem Schluss, dass für die Formulierungen als Kapsel bzw. als Tablette getrennte Zulassungsverfahren durchzuführen sind und diese auch unter verschiedenen Handelsnamen vermarktet werden sollen.</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	Everolimus oder Nivolumab

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein erstes Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 30. Juni 2016 stattgefunden (Beratungsanforderung 2016-B-059). Zum Zeitpunkt der Beratung lautete die beantragte Indikation „Cabozantinib is indicated for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC) in patients who have received one prior therapy.“ Der G-BA hat daraufhin folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für Cabozantinib bestimmt:

- Everolimus
- nach Vortherapie mit Temsirolimus: Sunitinib.

Im Laufe des Zulassungsverfahrens ist diese Indikation konkretisiert worden auf „CABOMETYX ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)“. Somit ist die Patientenpopulation der Temsirolimus-Vorbehandelten für dieses Dossier nicht mehr relevant und wird nicht dargestellt. Dies wurde auch vom G-BA in seiner Sitzung vom 20. September 2016 behandelt und die zVT daraufhin zu Everolimus geändert. In einer nachfolgenden Sitzung des G-BA

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

welche am 20. Dezember 2016 stattfand, wurde (neben Everolimus) Nivolumab als zVT zu Cabozantinib festgelegt.

Als zweckmäßige Vergleichstherapien verbleiben damit:

- Everolimus

oder

- Nivolumab

Ipsen Pharma GmbH stimmt der Wahl der zVT durch den G-BA zu.

Im Rahmen der Wiedereinreichung des befristeten Dossiers zu Cabozantinib fand ein weiteres G-BA- Beratungsgespräch am 26. Juli 2017 statt, in welchem die zVT nicht Gegenstand der Beratung war.

Der Nachweis des Zusatznutzens von Cabozantinib wird gegenüber der zVT Everolimus gezeigt und basiert auf den Ergebnissen der direktvergleichenden Studie METEOR, in der die Wirksamkeit, Sicherheit und Lebensqualität von Cabozantinib vs. Everolimus bei 658 Patienten (≥ 18 Jahre) mit fortgeschrittenem, metastasiertem RCC untersucht wurde, die während oder innerhalb von sechs Monaten nach der letzten Dosis ihrer vorausgehenden VEGFR-TKI-Therapie eine Tumorprogression hatten.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Der Zusatznutzen beruht auf den finalen Ergebnissen der Studie METEOR und wird anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte abgeleitet. Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen wurden keine fazitrelevanten Effektmodifikationen festgestellt.

Gesamtüberleben (OS) (finale Analyse: 2 Oktober 2016)

Die mediane Überlebensdauer [95%-KI] lag im Cabozantinib-Arm mit 21,4 [18,6; 23,5] Monaten deutlich über der im Everolimus-Arm (17,1 [14,9; 18,9] Monate). Cabozantinib zeigte gegenüber Everolimus eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Tod um 30% (HR [95%KI]: 0,70 [0,58; 0,85]; p=0,0002).

Progressionsfreies Überleben (PFS) (finale Analyse: 22. Mai 2015)

Die mediane progressionsfreie Überlebensdauer [95%-KI] war unter Cabozantinib mit 7,4 [5,6; 9,1] Monaten etwa doppelt so lange wie unter Everolimus (3,8 [3,7; 5,4] Monate). Cabozantinib zeigte gegenüber Everolimus eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Tod oder Progression um 41% (HR [95%-KI]: 0,59 [0,46; 0,76]; p<0,001).

Gesamtansprechrate (ORR) (finale Analyse: 22. Mai 2015)

Die Bewertungen des Tumorsprechens wurden durch ein verblindetes IRC anhand einheitlicher und etablierter Kriterien (RECIST, Version 1.1) vorgenommen. Im Cabozantinib-Arm erreichten 57 Patienten (17%) und im Everolimus-Arm 11 Patienten (3%) ein Ansprechen (Einstufung durch das IRC gemäß RECIST Version 1.1). In beiden Studienarmen war das Ansprechen maximal partiell. Die Wahrscheinlichkeit ein (partielles) Ansprechen zu zeigen war im Cabozantinib-Arm über fünfmal höher als im Everolimus-Arm (RR [95%KI]: 5,15 [2,75; 9,64], p<0,001).

Skelettassoziierte Ereignisse (SRE) (finale Analyse: 2. Oktober 2016)

Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für das Auftreten eines SRE um 23% (HR [95%-KI]: 0,77 [0,52; 1,13]; p=0,175).

FKSI-DRS (finale Analyse: 2. Oktober 2016)

Die Ereigniszeitanalyse für die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Symptomatik anhand des FKSI-DRS (unter Verwendung einer MID von 3 Punkten) zeigte einen signifikanten Vorteil von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus (HR [95%KI]: 0,673 [0,549; 0,826]; p=0,0001).

EQ-VAS (finale Analyse: 2. Oktober 2016)

Es zeigte sich für den Gesundheitszustand gemessen anhand des EQ-VAS kein statistisch signifikanter Unterschied der Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsarmen (MWD [95%KI]: -0,126 [-1,044; 0,791]; p=0,787).

Unerwünschte Ereignisse (UE) (finale Analyse: 2. Oktober 2016)

Cabozantinib zeigte gegenüber Everolimus eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für SUE um 22% (HR [95%-KI]: 0,78 [0,62; 0,98]; p=0,030) sowie eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für UE, die zum Therapieabbruch führten um 32% (HR [95%-KI]: 0,68 [0,51; 0,91]; p=0,009). Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten UE von CTCAE-Grad ≥ 3 betrug im Cabozantinib-Arm 2,1 [1,6; 2,7] Monate und im Everolimus-Arm 3,6 [2,8; 4,5] Monate. Cabozantinib zeigte gegenüber Everolimus eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für UE von CTCAE-Grad ≥ 3 um 23% (HR [95%-KI]: 1,23 [1,03; 1,48], p=0,02). Aufgrund der deutlich längeren Expositionszeit im Cabozantinib-Arm (32,1 Wochen vs. 18,9 Wochen im Everolimus-Arm) hat dieses Ergebnis eine systematische Abweichung zuungunsten von Cabozantinib, sprich das Effektmaß überschätzt den zugrundeliegenden Effekt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (finale Analyse: 2. Oktober 2016)

Die mediane Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FKSI-15 (unter Verwendung einer MID von 4 Punkten) war im Cabozantinib-Arm mit 3,68 Monaten (95%-KI: [2,76; 4,63]) deutlich länger als im Everolimus-Arm (2,79 [1,91; 3,71] Monate). Die Ereigniszeitanalyse zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil von Cabozantinib (HR [95%-KI]: 0,802 [0,659; 0,975]; p=0,0269).

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Positive und negative Effekte von Cabozantinib gegenüber Everolimus

Endpunktkategorie	Positive Effekte	Negative Effekte
Gesamtmortalität	<u>OS</u> Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib, Ausmaß: erheblich	
Schwerwiegende bzw. schwere Symptome	<u>PFS</u> Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib, Ausmaß: beträchtlich <u>ORR</u> Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib, Ausmaß: erheblich <u>FKSI-DRS:</u> Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib, Ausmaß: beträchtlich	
Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen	<u>Zeit bis zum ersten SUE:</u> Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib, Ausmaß: gering <u>Zeit bis zum UE, welches zum Therapieabbruch führte:</u> Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib, Ausmaß: gering	<u>Zeit bis zum ersten UE von CTCAE-Grad ≥ 3:</u> Hinweis auf einen höheren Schaden von Cabozantinib, Ausmaß: gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<u>FKSI-15:</u> Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib, Ausmaß: gering	

Unter Abwägung der Nutzen- und Schadensaspekte (sieben positive und ein negativer Effekt) ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen für Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus. Generell zeigen alle Auswertungen der finalen Analyse ähnliche Ergebnisse zu den beiden Interimanalysen, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht.

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist oberstes Ziel der palliativen Therapie des fortgeschrittenen RCCs und wird durch Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus signifikant verbessert. Aus Sicht der Ipsen Pharma GmbH stellen die Morbiditätspunkte PFS und ORR eine hohe klinische Relevanz für die Kontrolle des Krankheitsverlaufs beim fortgeschrittenen RCC dar (siehe Modul 4, Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte in 4.2.5). Für die Einzelkomponenten der SRE (pathologische Fraktur, Rückenmarkskompression, operativer Eingriff am Knochen und Knochenbestrahlung) und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

den Gesundheitszustand anhand des EQ-VAS zeigen Cabozantinib und Everolimus vergleichbare Ergebnisse.

In der Endpunktkategorie schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen zeigen sich positive und negative Effekte von Cabozantinib gegenüber Everolimus. Beim Endpunkt UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ist Cabozantinib nachteilig gegenüber Everolimus. Das Effektmaß überschätzt den zugrundeliegenden Effekt zuungunsten von Cabozantinib aufgrund der deutlich längeren Expositionszeit im Cabozantinib-Arm (mediane Dauer der Behandlung Cabozantinib vs. Everolimus: 32,1 vs. 18,9 Wochen). Spezifische UE Hypertonie, Diarrhoe und PPE traten unter Cabozantinib häufiger auf als unter Everolimus. Diese UE sind unter antiangiogener Therapie bekannt und sind gut kontrollierbar und durch begleitende Maßnahmen wie zum Beispiel engmaschige Kontrollen des Blutdrucks, diätetische Maßnahmen und intensive Hand- und Fußpflege mit rückfettenden harnstoffhaltigen Substanzen sehr gut behandelbar (siehe Modul 4 Abschnitt 4.4.2, *Spezifische UE von CTCAE-Grad ≥ 3*).

Es ist festzuhalten, dass sich trotz des erhöhten Auftretens schwerer UE und der genannten spezifischen UE im Cabozantinib-Arm kein höheres Risiko von Therapieabbrüchen aufgrund von UE zeigte. Ganz im Gegenteil, für die Endpunkte SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE liegt jeweils ein signifikanter Vorteil von Cabozantinib gegenüber Everolimus vor. Weiter zeigte Cabozantinib ein signifikant geringes Auftreten von Anämie. Darüber hinaus geht das Auftreten schwerer Nebenwirkungen nicht mit einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FKSI-15), der Symptomatik (FKSI-DRS) oder des Gesundheitszustandes (EQ-VAS) einher. Für den FKSI-15 und den FKSI-DRS zeigte Cabozantinib sogar positive Effekte, was dafür spricht, dass die unter Cabozantinib auftretenden UE weder den Allgemeinzustand, noch das Wohlbefinden oder die Teilnahme der Patienten am täglichen Leben in einem anderen Ausmaß als unter Everolimus beeinträchtigen.

Der erhebliche Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus begründet sich auf der erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer, der Abschwächung bzw. langfristigen Freiheit von schwerwiegenden bzw. schweren Symptomen sowie der Verringerung von schwerwiegenden UE. Cabozantinib ist somit eine neue Therapieoption, die eine nachhaltige und gegenüber der zVT Everolimus bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens gezeigt hat. Die bisher in Deutschland als orale Monotherapie zugelassenen zielgerichteten Therapieformen verlängern das mediane Gesamtüberleben nicht. Erst mit Cabozantinib steht (neben Nivolumab) seit kurzem ein Wirkstoff zur Verfügung, der eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens in klinischen Studien nachweisen konnte. Cabozantinib deckt damit den weiterhin hohen therapeutischen Bedarf, indem es bei guter Verträglichkeit und ohne negative Beeinflussung der Lebensqualität das Fortschreiten der Erkrankung wirksam aufhält und die Überlebenszeit verlängert. Der künftige Stellenwert von Cabozantinib im zugelassenen Anwendungsgebiet zeigt sich auch darin, dass Cabozantinib aufgrund der positiven Studienergebnisse noch während der Zulassungsphase von den kürzlich aktualisierten Leitlinien der EAU und des NCCN als eine gegenüber Everolimus zu

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bevorzugende Therapieoption zur Behandlung des fortgeschrittenen RCC nach vorangegangener antiangiogener bzw. VEGFR-gerichteter Therapie empfohlen wird.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Cabozantinib ist zugelassen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF. Unter fortgeschrittener Erkrankung versteht sich in der Regel die lokale Invasion von perirenal Geweben oder eine Besiedlung von Lymphknoten mit oder ohne Fernmetastasierung. Dies entspricht den Stadien III und IV. Prinzipiell kann auch in den Stadien III und IV eine chirurgische Resektion des Tumors mit kurativem Ziel zum Einsatz kommen. Dies nimmt, falls erfolgreich, Patienten von einer nachfolgenden Therapie mit Cabozantinib aus. Die Chancen auf eine vollständige Entfernung des Tumorgewebes sinken aber bei Patienten in diesen Stadien zunehmend und so können näherungsweise die Stadien III und IV als Ausgangspunkt zur Charakterisierung der Zielpopulation herangezogen werden (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.2.4). Bei Fortschreiten der Erkrankung empfehlen die gültigen Leitlinien eine zielgerichtete Systemtherapie, zunächst mit einem VEGFR-TKI, mit Bevacizumab (in Kombination mit IFN-alpha) oder mit dem mTOR-Inhibitor Temsirolimus (Patienten mit ungünstigem Risikoprofil). Bei Krankheitsprogression während der Erstlinientherapie soll diese abgebrochen werden und mit einem alternativen Wirkstoff eine Zweitlinientherapie versucht werden. Die Wahl des Zweitlinienwirkstoffs richtet sich dabei nach der Erstlinienbehandlung: Nach Versagen von Wirkstoffen, die in den VEGF-Signalweg eingreifen (Bevacizumab, VEGFR-TKI), ist die Indikation für Cabozantinib, welches Bestandteil aller gültigen deutschen und europäischen Leitlinien ist, gegeben.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bisher in Deutschland als orale Monotherapie zugelassene zielgerichtete Therapieformen verlängern das mediane Gesamtüberleben nicht. Somit besteht weiterhin ein großer medizinischer Bedarf an Wirkstoffen, die bei guter Verträglichkeit das Fortschreiten der Erkrankung wirksam aufhalten und die Überlebenszeit verlängern.

In der randomisierten Phase-III-Studie METEOR lag das mediane PFS im Cabozantinib-Arm bei 7,4 Monaten vs. 3,8 Monate im Everolimus-Arm (HR 95% -KI]: 0,59 [0,46; 0,76]; $p < 0,001$). Die mediane Gesamtüberlebenszeit bei Patienten unter Cabozantinib war 21,4 Monate gegenüber 17,1 Monate bei Patienten unter Everolimus (HR [95%-KI]: 0,70 [0,58; 0,85]; $p = 0,0002$). Die Wahrscheinlichkeit ein Ansprechen im Cabozantinib-Arm zu zeigen war über 5-mal höher als im Everolimus-Arm.

Mit Cabozantinib steht nun ein Wirkstoff zur Verfügung, der nicht nur eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens nachweisen konnte, sondern dieses auch mit einem raschen Therapieansprechen verbindet. Dabei profitierte ein großer Anteil der Patienten von einer Cabozantinib-Therapie.

Aufgrund der positiven Studienergebnisse wurde Cabozantinib noch während der Zulassungsphase in die aktualisierten Leitlinien der EAU und NCCN als gegenüber Everolimus bevorzugtes Mittel der Wahl (zusammen mit Nivolumab) zur Zweitlinienbehandlung des fortgeschrittenen RCC aufgenommen.

Somit stellt Cabozantinib eine äußerst wertvolle Behandlungsoption dar, die es dem behandelnden Arzt ermöglicht, auf den weiterhin großen Bedarf bei Patienten mit fortgeschrittenem RCC zu reagieren und ihnen eine wirksamere und gut verträgliche lebensverlängernde Behandlung anzubieten.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	2.425 – 2.820
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	gesamte Zielpopulation	erheblich	2.425 – 2.820 ^b
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Summe aus Patienten in der Zweit- und Drittlinie (Siehe Modul 3 Abschnitt 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation)</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	103.352,03 €	250.628.673 - 291.452.725 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
250.628.673 - 291.452.725 €

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	gesamte Zielpopulation	103.352,03 €	250.628.673 - 291.452.725 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
250.628.673 - 291.452.725 €

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	Everolimus	gesamte Zielpopulation	53.762,95 €	130.375.154 - 151.611.519 €
A	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	Nivolumab	gesamte Zielpopulation	78.597,64 €	190.599.277 - 221.645.345 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Die Behandlung mit Cabozantinib sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.

Die empfohlene Dosis Cabozantinib beträgt 60 mg einmal täglich. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, bis der Patient klinisch nicht mehr von der Behandlung profitiert oder eine nicht akzeptable Toxizität auftritt.

Cabozantinib-Tabletten sollen im Ganzen geschluckt und nicht zerdrückt werden. Die Patienten müssen angeleitet werden, mindestens 2 Stunden vor der Einnahme und bis 1 Stunde nach der Einnahme von Cabozantinib nichts zu essen.

Zur Beherrschung vermuteter Nebenwirkungen können eine vorübergehende Unterbrechung der Cabozantinib-Therapie und/oder eine Dosisreduktion erforderlich sein. Die meisten Ereignisse können früh im Verlauf der Behandlung auftreten, deshalb sollte der Arzt den Patienten in den ersten 8 Wochen der Behandlung engmaschig überwachen, um zu entscheiden, ob Dosisanpassungen gerechtfertigt sind. Wenn eine Dosisreduktion notwendig ist, empfiehlt sich eine Senkung zunächst auf 40 mg täglich, und danach auf 20 mg täglich. Dosisunterbrechungen werden bei Toxizitäten Grad 3 oder höher gemäß CTCAE oder bei nicht tolerierbaren Toxizitäten Grad 2 empfohlen.

Cabozantinib wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion, Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion sowie Kindern und Jugendlichen im Alter von <18 Jahren empfohlen, da Sicherheit und Wirksamkeit bei diesen Patientengruppen nicht erwiesen ist. Über die Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion liegen nur begrenzte Daten vor.

Cabozantinib ist ein CYP3A4-Substrat. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Cabozantinib mit Substanzen, die starke CYP3A4-Inhibitoren sind. Die Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren zusammen mit Cabozantinib über einen längeren Zeitraum sollte vermieden werden. Die Anwendung von MRP2-Inhibitoren kann zu einem Anstieg der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Cabozantinib-Plasmakonzentrationen führen. Arzneistoffe zur Bindung von Gallensalzen können die Resorption (oder Reabsorption) beeinträchtigen, so dass es möglicherweise zu einer verringerten Exposition kommt. Cabozantinib kann die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten P-gp-Substraten potenziell erhöhen.

Männliche als auch weibliche Patienten sowie deren Partner/innen müssen während der Therapie und für mindestens 4 Monate nach Abschluss der Therapie effektive Empfängnisverhütungsmethoden anwenden. Cabozantinib darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Cabozantinib aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Wegen der potenziellen Gefahr für den Säugling sollten Mütter während der Behandlung mit Cabozantinib und für die Dauer von mindestens 4 Monate nach Abschluss der Therapie nicht stillen.

Informationen zum Risk Management Plan (RMP)

Im RMP zu Cabozantinib werden folgende wichtige identifizierte Risiken genannt:

- GI Perforationen
- GI und nicht-gastrointestinale Fisteln
- Thromboembolische Ereignisse
- Blutungen
- Wundheilungsstörungen
- Hypertonie
- Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom
- Diarrhoe
- Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom
- Hypothyreose
- Osteonekrose
- Proteinurie

Es wurden keine Risiken erkannt, die Maßnahmen erfordern, welche über die in der Fach- und Gebrauchsinformation hinaus genannten Routinemaßnahmen zur Risikominimierung hinausgehen.