

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cabozantinib-L-malat (CABOMETYX™)

Ipsen Pharma GmbH

Modul 3 A

*Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms
bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter
Therapie gegen VEGF*

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

Stand: 12.10.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Verzeichnis zusätzlicher Tabellen	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
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	15
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	19
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	28
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	29
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	31
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	34
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	36
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	38
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	40
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	49
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	50
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	52
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	53
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	56
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	56
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	64
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	64
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	65
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	70
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	71
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	71

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	25
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	29
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	35
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	36
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient und Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	39
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	46
Tabelle 3-9: 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).....	48
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	49

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C64, Deutschland 2011-2012 (Robert Koch-Institut (RKI), 2015a)	23

Verzeichnis zusätzlicher Tabellen

	Seite
Tabelle 3-A: TNM-Klassifikation nach (European Association of Urology (EAU), 2017). ...	14
Tabelle 3-B: Beobachtete Inzidenz und 1-Jahresprävalenz von Nierentumoren in Deutschland (ICD-10 C64; Fallzahlen von 1995-2013)	22
Tabelle 3-C: Prognostizierte Fallzahlen der 1-Jahresinzidenz von Nierentumoren (ICD-10 C64; 2017–2022)	24
Tabelle 3-D: Prognostizierte Fallzahlen der 1-Jahresprävalenz von Nierentumoren (ICD-10 C64; 2017–2022).....	24
Tabelle 3-E: Basis der für das Jahr 2017 prognostizierten Fallzahlen der inzidenten Nierentumoren (ICD-10 C64) zur Herleitung der Zielpopulation	26
Tabelle 3-F: Herleitung der Größe der Zielpopulation	28
Tabelle 3-G: Therapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie bezogen auf die mittlere Behandlungsdauer (pro Patient und insgesamt).....	52
Tabelle 3-H: Empfohlene CABOMETYX-Dosisanpassungen beim Auftreten von Nebenwirkungen	57
Tabelle 3-I: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	65
Tabelle 3-J: Zusammenfassung der geplanten Maßnahmen zur Risikominimierung der wichtigsten Risiken	66
Tabelle 3-K: Laufende und geplante Studien des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung....	70

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area under the curve
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
AXL	Growth arrest specific 6-Rezeptor (Rezeptor-Tyrosinkinase)
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DDD	Defined daily dose
EAU	European Association of Urology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI	Gastrointestinal
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GT	Glutamyltransferase
HR	Hazard ratio
ICD-10	International statistical classification of diseases and related health problems version 10
IU	International unit
KI	Konfidenzintervall
MDCK	Madin-Darby canine kidney
MDR	Multi drug resistance
MRP	Multidrug resistance-associated protein

mTOR	Mechanistic target of rapamycin
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ORR	Objective response rate (Gesamtansprechrates)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression-free survival (Progressionsfreies Überleben)
P-gp	P-Glykoprotein
PPES	Palmar-plantares Erythrodyesästhesie-Syndrom
PPI	Protonenpumpenhemmer
RCC	Renal cell carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
RPLS	Reversibles posteriores Leukoencephalopathie-Syndrom
RR	Relative risk (Relatives Risiko)
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	Tumor-Nodus-Metastase
TSH	Thyreidea-stimulierendes Hormon
VEGF	Vascular endothelial growth factor (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR	Vascular endothelial growth factor-Rezeptor
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 nicht-medikamentöse 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.

Cabozantinib-L-malat (CABOMETYX™), im Folgenden Cabozantinib genannt, ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) (Ipsen Pharma GmbH, 2016).

Aus der zugelassenen Indikation, dem Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ((Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016a) siehe Abschnitt 3.1.2) und einer nachfolgenden Aktualisierung durch den G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016b; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016c) ergeben sich folgende zweckmäßige Vergleichstherapien:

- Everolimus

oder

- Nivolumab

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).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA, zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat am 30. Juni 2016 stattgefunden (Beratungsanforderung 2016-B-059). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der vorläufigen und finalen Niederschrift vom 1. Juli 2016 und vom 26. Juli 2016 festgehalten (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016a; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016d). Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für Cabozantinib bestimmt:

- Everolimus
- nach Vortherapie mit Temsirolimus: Sunitinib

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.

Zum Zeitpunkt der Beratung lautete die beantragte Indikation „Cabozantinib (CABOMETYX™) is indicated for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC) in patients who have received one prior therapy.“ 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 zweckmäßige Vergleichstherapie daraufhin zu Everolimus (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016b) geändert. In einer nachfolgenden Sitzung des G-BA vom 20. Dezember 2016 wurde Nivolumab als weitere zweckmäßige Vergleichstherapie zu Cabozantinib festgelegt und ergänzt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016c).

Als zweckmäßige Vergleichstherapien verbleiben damit

- Everolimus

oder

- Nivolumab

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

Als zugelassenes Anwendungsgebiet werden Patienten nach, gegen Komponenten des VEGF-Signalwegs gerichteter, Vorbehandlung betrachtet. Der Nachweis des Zusatznutzen von Cabozantinib in dieser Population wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus auf Basis der direktvergleichenden Studie METEOR geführt.

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.

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 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017).

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 Abschnitt 3.1 beruhen auf der Fachinformation zu Cabozantinib und der Niederschrift zum Beratungsgespräch bzw. den Aktualisierungen der zweckmäßigen Vergleichstherapien, die vom G-BA zur Verfügung gestellt wurde.

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] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016a. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-059; Cabozantinib zur Behandlung des vorbehandelten Nierenzellkarzinoms. Stand: 26.07.2016.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016b. Beratungsanforderung 2016-B-059, Cabozantinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. Hier: Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie infolge der Positive Opinion.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016c. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie , Beratungsanforderung 2015-B-059, Cabozantinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms.
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016d. Niederschrift zum Beratungsgespräch (vorläufige Fassung) gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-059; Cabozantinib zur Behandlung des vorbehandelten Nierenzellkarzinoms. Stand: 01.07.2016.
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-106; Cabozantinib zur Behandlung des vorbehandelten Nierenzellkarzinoms. Stand: 26.07.2017.
- [6] Ipsen Pharma GmbH. 2016. Fachinformation Cabozantinib (CABOMETYX™) 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten, Stand: September 2016 Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 31.07.2017].

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Ungefähr 90% der Tumorerkrankungen der Niere werden durch Nierenzellkarzinome verursacht (Robert Koch-Institut (RKI), 2015a). Diese wiederum stellen ca. 2-3% der am häufigsten diagnostizierten Krebsformen in Europa dar (European Association of Urology (EAU), 2017). Seit den 1990er Jahren lässt sich in Europa bei Männern ein kontinuierlicher Anstieg der Neuerkrankungsraten beobachten, während bei Frauen nach 2009 ein leichter Rückgang auffällt (Robert Koch-Institut (RKI), 2015a). Dennoch steigen die absoluten Fallzahlen der 1-Jahresinzidenz in den Jahren 1995 bis 2013 im Durchschnitt um ca. 22 Fälle bei Frauen bzw. 105 Fälle bei Männern oder 0,47% bzw. 1,35% pro Jahr an (Ipsen Pharma GmbH, 2017). In Deutschland liegt das Nierenzellkarzinom mit 3,5% aller Neuerkrankungen an achter Stelle aller neudiagnostizierten Krebserkrankungen, bei Frauen mit 2,5% an zehnter Stelle. Die altersstandardisierten Neuerkrankungsraten sind über die beobachteten Zeiträume weitgehend konstant geblieben und liegen bei Männern ungefähr doppelt so hoch wie bei Frauen (Robert Koch-Institut (RKI), 2015a). Das Nierenzellkarzinom ist in den meisten Fällen eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters (Abbildung 1). Bei Männern liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 68 Jahren, bei Frauen bei 72 Jahren (Robert Koch-Institut (RKI), 2015a).

Die klinische Prognose nach einer Nierenzellkarzinom-Diagnose ist in frühen Stadien im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen relativ günstig. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate lag 2011 bei 66% (Männer) bis 69% (Frauen). Die 10-Jahres-Überlebensrate wurde für 2012 mit 50% (Männer) bis 54% (Frauen) angegeben (Robert Koch-Institut (RKI), 2015a). Die Prognose hängt dabei wesentlich vom Stadium ab, in dem die Erkrankung erkannt wird. So zeigte sich ein relatives Überleben von 93,9% nach 10 Jahren von Patienten im UICC-Stadium I (Union for international cancer control, Stadieneinteilung (siehe Tabelle 3-A)) bei Diagnose (Tumorregister München, 2017). Bei Patienten der fortgeschrittenen Stadien II und III zum Zeitpunkt der Diagnose sinken die Überlebensraten dramatisch; die entsprechenden Werte waren auf 74,3% bzw. 59,5% zurückgegangen. Bei Patienten des Stadiums IV betrug das relative 10-Jahres-Überleben nur noch 8,5% (Tumorregister München, 2017).

Neben komplexen genetischen Erkrankungen wie Von-Hippel-Lindau-Syndrom, Birt-Hogg-Dubé-Syndrom und anderen hereditären Syndromen, die allerdings nur für eine geringe Zahl

der Fälle verantwortlich sind (Srigley et al., 2013), sind die direkten Ursachen der Entstehung von Nierenzellkarzinomen weitgehend unbekannt. Epidemiologische Studien konnten aber eine Reihe von modifizierbaren Faktoren identifizieren, die das Risiko, an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken, signifikant erhöhen. Dies sind in erster Linie Rauchen, Übergewicht und Bluthochdruck (Lipworth et al., 2009). Daraus ergeben sich auch die wichtigsten Empfehlungen zur Prävention des Nierenzellkarzinoms: Rauchentwöhnung und Reduktion von Übergewicht sowie (ggf. medikamentöse) Kontrolle des Blutdrucks (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2017; European Association of Urology (EAU), 2017). Als nicht modifizierbarer Risikofaktor ist die terminale Niereninsuffizienz bekannt (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2017).

Das erhöhte Erkrankungsrisiko bei Personen, bei denen eine Nierenzellkarzinom-Erkrankung unter ihren unmittelbaren Familienangehörigen auftrat, weisen auf weitere, gegenwärtig noch nicht näher bekannte genetische Risikofaktoren hin (Clague et al., 2009).

Nierenzellkarzinome können in eine Vielzahl histopathologischer Subtypen differenziert werden (European Association of Urology (EAU), 2017). Zur klinisch-wissenschaftlichen Klassifikation, Stadieneinteilung und Entscheidungsfindung ist in erster Linie das Tumor-Nodus-Metastase (TNM)-System gebräuchlich (European Association of Urology (EAU), 2017). Sein prognostischer Wert wurde in mehreren Studien bestätigt (Novara et al., 2010; Kim et al., 2011). Es beschreibt die Tumorerkrankung auf Basis des Primärtumors (T), des Befalls regionärer Lymphknoten (N) und des Auftretens entfernter Metastasen (M). Diese Befunde werden zu einer Einteilung in vier Stadien der Krankheitsschwere kombiniert (Tabelle 3-A):

Stadium I: Primärtumor unter 7 cm im größten Durchmesser, Tumor auf Niere begrenzt (T1), keine Besiedlung von regionären Lymphknoten (N0), keine Fernmetastasierung (M0).

Stadium II: Primärtumor über 7 cm, aber unter 10 cm im größten Durchmesser, Tumor auf Niere begrenzt (T2), keine Besiedlung von regionären Lymphknoten (N0), keine Fernmetastasierung (M0).

Stadium III: Tumor breitet sich in größere Venen aus oder infiltriert direkt perirenales Gewebe, jedoch nicht in ipsilaterale Nebenniere und nicht über die Gerota-Faszie hinaus (T3), keine Besiedlung von regionären Lymphknoten (N0), keine Fernmetastasierung (M0)
oder

T1, T2 oder T3, mit Metastase(n) in einem regionären Lymphknoten (N1), keine Fernmetastasierung (M0).

Stadium IV: Tumor infiltriert über die Gerota-Faszie hinaus (eingeschlossen die kontinuierliche Ausbreitung in die ipsilaterale Nebenniere) (T4), mit Metastase(n) in einem oder mehreren regionären Lymphknoten (N1, N2), keine Fernmetastasierung (M0)
oder

T1, T2, T3 oder T4, mit Metastase(n) in einem oder mehreren regionären Lymphknoten (N1, N2), mit Fernmetastasierung (M1).

Tabelle 3-A: TNM-Klassifikation nach (European Association of Urology (EAU), 2017).

T - Primary tumour			
TX	Primary tumour cannot be assessed		
T0	No evidence of primary tumour		
T1	Tumour ≤ 7 cm in greatest dimension, limited to the kidney		
	T1a	Tumour ≤ 4 cm in greatest dimension, limited to the kidney	
	T1b	Tumour > 4 cm but ≤ 7 cm in greatest dimension	
T2	Tumour > 7 cm in greatest dimension, limited to the kidney		
	T2a	Tumour > 7 cm but ≤ 10 cm in greatest dimension	
	T2b	Tumours > 10 cm limited to the kidney	
T3	Tumour extends into major veins or perinephric tissues but not into the ipsilateral adrenal gland or beyond Gerota's fascia		
	T3a	Tumour grossly extends into the renal vein or its segmental (muscle-containing) branches, or invades perirenal and/or renal sinus fat (peripelvic), but not beyond Gerota's fascia	
	T3b	Tumour grossly extends into the vena cava (VC) below the diaphragm	
	T3c	Tumour grossly extends into vena cava above the diaphragm or invades the wall of the VC	
T4	Tumour invades beyond Gerota's fascia (including contiguous extension into the ipsilateral adrenal gland)		
N - Regional LNs			
NX	Regional LNs cannot be assessed		
N0	No regional LN metastasis		
N1	Regional LN metastasis		
M - Distant metastasis			
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis		
TNM stage grouping			
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stage IV	T4	Any N	M0
	Any T	Any N	M1

LN = lymph node (Lymphknoten)

Zielpopulation von Cabozantinib

Cabozantinib ist zugelassen für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (Ipsen Pharma GmbH, 2016). Unter fortgeschrittener Erkrankung versteht sich in der Regel lokale Invasion von perirenal Geweben oder eine Besiedlung von Lymphknoten mit oder ohne Fernmetastasierung. Dies entspricht den Stadien III und IV. Prinzipiell kann in den Stadien III und IV eine chirurgische Resektion des Tumors mit kurativem Ziel zum Einsatz kommen (National Comprehensive Cancer Center (NCCC), 2017). 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 Abschnitt 3.2.4). Bei Fortschreiten der Erkrankung ist eine zielgerichtete Systemtherapie, zunächst mit einem VEGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), mit Bevacizumab+Interferon-alpha oder, bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, mit dem mechanistic target of rapamycin (mTOR)-Inhibitor Temsirolimus indiziert (Abschnitt 3.2.2, (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2017; European Association of Urology (EAU), 2017)). Kommt es zu einem weiteren Krankheitsprogress, ist die Indikation für Cabozantinib gegeben. Diese Patientengruppe beschreibt die Zielpopulation von Cabozantinib.

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.

Mit dem Beginn der Einführung von Wirkstoffen zur zielgerichteten Therapie des Nierenzellkarzinoms haben sich die verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten erweitert und die klinische Praxis stark verändert. Dies spiegelt sich in einer fortlaufenden Anpassung und Weiterentwicklung der Empfehlungen der zuständigen Fachgesellschaften in den letzten Jahren wider. Dabei beruhen die jeweiligen Empfehlungen vorwiegend auf der in den Zulassungsdossiers der neuen Wirkstoffe vorgelegten Evidenz (European Society for Medical Oncology (ESMO), 2016; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2017; European Association of Urology (EAU), 2017).

Für Patienten mit Erkrankung der Stadien 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 angezeigt (European Society for Medical Oncology (ESMO), 2016; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2017; European Association of Urology (EAU), 2017). Dabei scheidet eine klassische Chemotherapie aus, da insbesondere das klarzellige Nierenzellkarzinom gegenüber den gebräuchlichen Zytostatika in der Regel vollständig resistent ist und die Ansprechraten z. B. gegenüber Vinblastin und 5-Fluorouracil unter 10% liegen (Motzer et al., 2000; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2017). Auch die Immuntherapie mit den Zytokinen Interleukin-2 oder Interferon-alpha in Monotherapie wird nicht mehr empfohlen, da klinische Studien bei bedeutenden Nebenwirkungen trotz verbesserter Ansprechraten keine Vorteile beim Gesamtüberleben (overall survival, OS) gezeigt hatten (Yang et al., 2003; McDermott et

al., 2005; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2017).

Als Erstlinientherapien sind gegenwärtig Substanzen aus den Wirkstoffklassen der VEGFR-TKI (Sunitinib, Pazopanib oder Sorafenib) und mTOR-Inhibitoren (Temsirolimus) sowie der Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab (in Kombination mit Interferon-alpha) zugelassen. Die Wahl richtet sich dabei u. a. nach dem individuellen Risikoprofil des Patienten. Bei niedrigem bis intermediärem Risikoprofil soll mit Pazopanib, Sunitinib oder Bevacizumab+Interferon behandelt werden, bei ungünstigem Risikoprofil mit Temsirolimus (European Society for Medical Oncology (ESMO), 2016; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2017; European Association of Urology (EAU), 2017; National Comprehensive Cancer Center (NCCC), 2017).

Nach erneuter oder weiterer Krankheitsprogression, d. h. nach fortschreitendem Tumorwachstum oder der Entstehung neuer Metastasen, soll die Erstlinientherapie abgebrochen und mit einem alternativen Wirkstoff eine Zweitlinientherapie eingeleitet werden. Die Wahl des Zweitlinienwirkstoffs richtet sich dabei nach der Erstlinienbehandlung: Nach Versagen von Wirkstoffen, die in den VEGF-Signalweg eingreifen (Bevacizumab, VEGFR-TKI), wird vorrangig die Behandlung mit Cabozantinib oder Nivolumab, aber auch mit Lenvatinib+Everolimus oder Everolimus empfohlen (European Society for Medical Oncology (ESMO), 2016; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2017; European Association of Urology (EAU), 2017; National Comprehensive Cancer Center (NCCC), 2017). Nach Behandlung mit Sunitinib wird Axitinib empfohlen, nach Temsirolimus-Vorbehandlung kann die Folgetherapie mittels eines TKI (Axitinib, Pazopanib oder Sunitinib) erfolgen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2017; National Comprehensive Cancer Center (NCCC), 2017). Als neueste Wirkstoffe wurden im Jahr 2016 der gegen das Immuncheckpointprotein programmed cell death protein 1 (PD-1) gerichtete Antikörper Nivolumab und der Rezeptortyrosinkinase-Inhibitor Lenvatinib (in Kombination mit Everolimus) zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms in Zweitlinie zugelassen.

In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu betonen, dass die in den VEGF-Signalweg eingreifenden Substanzen sowie mTOR-Inhibitoren keine kurative Wirkung haben und das mittlere Gesamtüberleben nicht signifikant verlängern; die Mortalität bleibt weiterhin hoch. In der Publikation von Heng et al., 2013 wurden als Prognose für die mittlere Gesamtüberlebensdauer unter zielgerichteter Systemtherapie bei gutem Risikoprofil (ohne weitere Risikofaktoren) 43,2 Monate, bei intermediärem Risikoprofil (1 oder 2 Risikofaktoren) 22,5 Monate und bei ungünstigem Risikoprofil (3 oder mehr Risikofaktoren) 7,8 Monate bestimmt (Heng et al., 2013). Als Risikofaktoren gelten dabei: Zeitraum von Diagnose bis Behandlungsbeginn <1 Jahr, Karnofsky Performance Status <80%, Laktatdehydrogenase im Serum >1,5-fach über dem Normwert, Hämoglobin unter dem Normwert, Neutrophile und Thrombozyten oberhalb des Normwertes und erhöhtes korrigiertes Serumkalzium (>10 mg/dl). Erst mit Nivolumab und Cabozantinib stehen seit kurzem Wirkstoffe zur Verfügung, die eine deutliche, signifikante Verlängerung des

Gesamtüberlebens in klinischen Studien nachweisen konnten (Choueiri et al., 2015; Motzer et al., 2015; Choueiri et al., 2016; European Association of Urology (EAU), 2017; National Comprehensive Cancer Center (NCCC), 2017).

Es besteht also weiterhin ein großer medizinischer Bedarf an Wirkstoffen, die bei guter Verträglichkeit das Fortschreiten der Erkrankung wirksam aufhalten und die Überlebenszeit verlängern.

Der Wirkstoff Cabozantinib ist ein oral verabreichter Multi-Target-Tyrosinkinase-Inhibitor, der mit hoher Affinität an verschiedene Tyrosinkinasen (mesenchymal-epithelial transition factor Protoonkogen-Rezeptortyrosinkinase (c-MET), VEGF-Rezeptoren und growth arrest specific 6-Rezeptor (AXL)) bindet. Diese sind an der Entstehung und am Wachstum von Tumoren, Metastasen sowie an der Gefäßneubildung beteiligt. Die Antitumorstoffwirkung von Cabozantinib beruht auf der spezifischen Hemmung dieser Tyrosinkinasen und der daraus folgenden Hemmung der Tumorzellproliferation bei gleichzeitiger Verminderung der Resistenzbildung gegenüber dem antineoplastischen Wirkstoff (siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2).

Basierend auf der Datenlage der klinischen Studie METEOR wurde im Dezember 2015 die Zulassung von Cabozantinib zur Behandlung von vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom bei der Food and Drug Administration (FDA) beantragt und als „Breakthrough-Therapie“ in ein beschleunigtes Bewertungsverfahren aufgenommen. Die US-Marktzulassung durch die FDA erfolgte am 25. April 2016.

In Europa wurde der Antrag auf Marktzulassung (marketing authorization application) für Cabozantinib zur Behandlung von vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom bei der European Medicines Agency (EMA) eingereicht und ebenfalls in einem beschleunigten Verfahren bewertet. Aufgrund der positiven Ergebnisse der Studie METEOR wurde Cabozantinib noch während der Zulassungsphase in die aktualisierten Leitlinien der European Association of Urology (EAU) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) als gegenüber Everolimus bevorzugtes Mittel der Wahl (zusammen mit Nivolumab) zur Zweitlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms aufgenommen (European Association of Urology (EAU), 2017; National Comprehensive Cancer Center (NCCC), 2017). Die Marktzulassung durch die europäische Arzneimittelbehörde EMA erfolgte am 9. September 2016 (Ipsen Pharma GmbH, 2016).

In der pivotalen, globalen, randomisierten Phase-III-Studie METEOR (Choueiri et al., 2015; Choueiri et al., 2016) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Cabozantinib mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus bei 658 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und mindestens einer vorangegangenen VEGFR-TKI-Behandlung verglichen. Die verwendeten Stratifikationsfaktoren waren die hinsichtlich der Randomisierung verwendeten Faktoren, Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien (1 vs. ≥ 2) und Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (0 vs. 1 vs. 2-3; gemäß eCRF). Als Endpunkte wurden unter anderem das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS), die

Lebensqualität der Patienten, die Gesamtansprechrate (objective response rate, ORR) sowie Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte untersucht.

Cabozantinib weist eine 41%-ige Verringerung des Risikos für Tod oder Progression im Vergleich zu Everolimus auf (1. Datenschnitt vom 22. Mai 2015 und finale Analyse für den primären Endpunkt PFS). Das mediane PFS beträgt 7,4 Monate für den Cabozantinib-Arm vs. 3,8 Monate für den Everolimus-Arm (Hazard ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell: 0,59 [0,46; 0,76]; log-Rank p-Wert<0,001) (Exelixis International (UK) Ltd., 2015).

Zum Zeitpunkt der Analyse des PFS erfolgte auch eine geplante Zwischenanalyse des sekundären Endpunkts Gesamtüberleben. Diese Zwischenanalyse zeigte einen starken Trend für längeres Gesamtüberleben für die Population im Cabozantinib-Arm im Vergleich zum Everolimus-Arm (HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell: 0,68 [0,51; 0,90], log-Rank p-Wert=0,006). Der zur Ermittlung der statistischen Signifikanz dieser Zwischenanalyse erforderliche p-Wert ($p \leq 0,0019$) wurde zu diesem Zeitpunkt noch nicht erreicht.

Angesichts dieser starken Tendenz hinsichtlich eines Vorteils des Gesamtüberlebens im Cabozantinib-Arm erfolgte im Einvernehmen mit den Zulassungsbehörden (FDA/EMA) eine ungeplante, zweite Zwischenanalyse des Gesamtüberlebens mit einem prospektiv definierten Datenschnitt (31. Dezember 2015). Diese zweite Zwischenanalyse des Gesamtüberlebens zeigte eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens für die Probanden im Cabozantinib-Arm im Vergleich zum Everolimus-Arm (HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell: 0,67 [0,53; 0,83], log-Rank p-Wert=0,0003 (Exelixis International (UK) Ltd., 2016). Diese Daten dienten als Grundlage für die EMA-Zulassung von Cabozantinib.

Auf Wunsch der EMA (Post-Genehmigungsvereinbarung) wurde eine Folgeanalyse des Gesamtüberlebens nach Erreichen der protokolldefinierten Anzahl von Todesfällen mit einem Stichtag vom 02. Oktober 2016 durchgeführt. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens umfasste 430 Todesereignisse (mindestens 408 Ereignisse waren gemäß Protokoll für die Endanalyse vorgesehen). Diese bestätigte eine statistisch signifikante Verlängerung des Überlebens für die Studienpopulation im Cabozantinib-Arm im Vergleich zum Everolimus-Arm (HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell: 0,70 [0,58; 0,85], log-Rank p-Wert=0,0002; siehe Addendum zum Studienbericht datiert 14. Februar 2017) (Exelixis International (UK) Ltd., 2017). Die mediane Gesamtüberlebenszeit bei Patienten unter Cabozantinib war 21,4 Monate gegenüber 17,1 Monate bei Patienten unter Everolimus.

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 wurde als bestes Resultat „partielles Ansprechen“ erreicht (Exelixis International (UK) Ltd., 2015). Die Gesamtansprechrate unterschied sich (basierend auf der primären Analyse; 1. Datenschnitt vom 22. Mai 2015) statistisch signifikant zwischen den Behandlungsarmen Cabozantinib und Everolimus (relatives Risiko (RR) [95%-KI]:

5,15 [2,75; 9,64]), d. h. die Wahrscheinlichkeit, ein Ansprechen im Cabozantinib-Arm zu zeigen, war über fünfmal höher als im Everolimus-Arm. Darüber hinaus wurde je Patient die beste prozentuale Änderung der Größe der Zielläsionen (Summe der Durchmesser aller Zielläsionen) gemessen. Hier zeigten 75% der Patienten unter Cabozantinib eine Verkleinerung der Läsionen, während dies nur bei 48% der Patienten unter Everolimus der Fall war.

Bemerkenswert ist das frühe Einsetzen des Behandlungsvorteils unter Cabozantinib schon wenige Wochen nach Behandlungsbeginn. Nach Bewertung des Prüfarztes trat die Wirkung unter Cabozantinib nach durchschnittlich 1,91 Monaten ein gegenüber einem Zeitraum von 3,50 Monaten unter Everolimus (Exelixis International (UK) Ltd., 2015). Dies ist bei Patienten mit hoher Krankheitslast und hohem Remissionsdruck, wie z. B. tumorbedingten Schmerzen, wie sie in der gegebenen Indikation häufig vorliegen von besonderer Bedeutung.

Cabozantinib hat in dieser Indikation als erster und einziger Multi-Target-Tyrosinkinase-Inhibitor die Marktzulassung erhalten, der neben VEGF- auch wirksam c-MET- und AXL-assoziierte Signalkaskaden und damit verbundene "Escape Pathways" blockiert. Cabozantinib kann damit beim Nierenzellkarzinom Resistenzen gegen Tyrosinkinase-Inhibitoren der ersten Generation überwinden und in Patienten, deren Tumor prinzipiell eine Sensibilität gegenüber Tyrosinkinase-Inhibitoren gezeigt hat, eine signifikante Ausdehnung der Wirksamkeit dieser Wirkstoffklasse erreichen.

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Progress unter Tyrosinkinase-Inhibitoren zeigt Cabozantinib als einziges Medikament in der Monotherapie sowohl beim Gesamtüberleben als auch beim progressionsfreien Überleben und dem klinischen Ansprechen eine signifikante Überlegenheit gegenüber der bisherigen Standardtherapie Everolimus. Von besonderer klinischer Bedeutung ist dabei die ebenfalls hohe Wirksamkeit auch bei Patienten mit schlechter Prognose und bei Patienten mit Knochenmetastasen, die unter Everolimus geringere Erfolge aufweisen.

Somit stellt Cabozantinib eine äußerst wertvolle Behandlungsoption dar, die es dem behandelnden Arzt jetzt ermöglicht, Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom eine wirksame, lebensverlängernde Behandlung anzubieten.

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.

Tumorerkrankungen der Niere werden in Deutschland vom Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (RKI) unter der Signatur ICD-10 C64 (International statistical classification of diseases and related health problems version 10) über eine Auswertung regionaler Krebsregister statistisch erfasst (Robert Koch-Institut (RKI), 2015b) und in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. in Berichtsform regelmäßig publiziert (Robert Koch-Institut (RKI), 2015a). Dazu schätzt das Zentrum mit Hilfe eines international gebräuchlichen Vollzähligkeitsindikators (Verhältnis von Mortalität zu Inzidenz) jährlich den Erfassungsgrad der regionalen epidemiologischen Krebsregister in Deutschland für alle Bundesländer. Aus den Zahlen einer Referenzregion mit stringenten Einschlusskriterien (flächendeckende Krebsregistrierung seit mindestens zehn Jahren, Vollzähligkeit der Erfassung über die letzten zehn Jahre gesamt im Mittel mindestens 90% und über 80% für alle Einzeljahre, Anteil von nur über Todesfälle registrierten Erkrankungsfällen im Mittel unter 15% über die letzten zehn Jahre) wird eine Hochrechnung für Deutschland erstellt. Diese Kriterien werden derzeit von den Registern aus dem Saarland, Bremen, Hamburg, Schleswig-Holstein, Niedersachsen, Bayern, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Thüringen und dem Regierungsbezirk Münster (NRW) erfüllt. So werden Erwartungswerte für je sechs Altersgruppen (jeweils für Männer und Frauen) und 16 Diagnosegruppen gewonnen. Um zufallsbedingte Schwankungen auszugleichen werden zur Ermittlung des Erfassungsgrades neben den Erwartungswerten auch die beobachteten Werte mittels log-linearer Modelle geglättet. Bei zu geringer Mortalität in der Untersuchungsregion (durchschnittlich weniger als fünf Sterbefälle pro Jahr) wird für die entsprechende Altersgruppe anstelle des Quotienten aus Inzidenz und Mortalität die modellierte Inzidenz in der Referenzregion verwendet, um die erwartete Zahl der Neuerkrankungen zu berechnen. Der geschätzte Erfassungsgrad für jede Diagnosegruppe ergibt sich aus dem Quotient der über alle Altersgruppen aufsummierten beobachteten und erwarteten Fallzahlen. Die Vollzähligkeit für ›Krebs gesamt‹ wird wiederum über die Summation der beobachteten und erwarteten Werte für alle Diagnosegruppen geschätzt (Robert Koch-Institut (RKI), 2015b).

Unsicherheiten können sich bei dieser Vorgehensweise vor allem bei Krebsarten ergeben, deren Mortalität insgesamt bzw. im Verhältnis zur Inzidenz gering ist (z. B. Hodenkrebs, malignes Melanom, Schilddrüsenkrebs), oder wenn das reale Verhältnis von Mortalität zu Inzidenz sich zwischen Regionen unterscheidet. Dies kann z. B. der Fall sein, wenn Früherkennungsmaßnahmen in den Bundesländern unterschiedlich stark wahrgenommen oder, wie beim Mammographie-Screening, zu unterschiedlichen Zeitpunkten eingeführt werden (Robert Koch-Institut (RKI), 2015b). Im Falle von Tumorerkrankungen der Niere mit einem relativ hohen assoziierten Mortalitätsrisiko und ohne entsprechende Früherkennungsmöglichkeiten kann von einer entsprechend guten Schätzgenauigkeit ausgegangen werden.

Neuerkrankungszahlen werden auf Grundlage der Ergebnisse der Vollständigkeitsschätzung für die einzelnen Diagnosen und Jahre berechnet und ergeben sich aus der Summation der Ergebnisse aus den regionalen Registern mit einem Erfassungsgrad über einem festgelegten Schwellenwert und Erwartungswerten für diejenigen Regionen, die für das jeweilige Jahr als (noch) nicht vollzählig eingeschätzt wurden. Für alle Diagnosen, außer Schilddrüsenkrebs und dem malignen Melanom, werden Register mit einem Erfassungsgrad von 90% und mehr als vollzählig betrachtet. Aus den geschätzten Inzidenzraten für Deutschland und den nach der Kaplan-Meier-Methode errechneten absoluten Überlebensraten (nach Alter, Geschlecht, Lokalisation und Kalenderjahr) aus den unter ›Überlebensraten‹ genannten Regionen wird eine 5-Jahresprävalenz errechnet (Robert Koch-Institut (RKI), 2015b).

Bei der Berechnung der Inzidenz und Prävalenz stellt das RKI keine quantitativen Schätzgrößen zur Beschreibung der Unsicherheit (Standardabweichung, Konfidenzintervall) für seine Berechnungen zur Verfügung. Qualitativ hochwertige epidemiologische Daten zu Tumorerkrankungen der Niere liegen für die Jahre 2004 bis 2013 für die 1-Jahresprävalenz und für die Jahre 1995 bis 2013 für die 1-Jahresinzidenz vor (Tabelle 3-B). Im Vergleich zur ersten Einreichung des Nutzendossiers zu Cabozantinib im Jahr 2016 ergaben sich leichte Anpassungen der vom RKI berichteten Fallzahlen.

Prävalenz

Für das letzte Jahr (2013), für welches Daten zur 5-Jahresprävalenz vorliegen, werden insgesamt 58.548 Fällen berechnet (Ipsen Pharma GmbH, 2017). Dabei zeigt sich eine ungleiche Geschlechterverteilung - es entfallen 22.141 Fälle auf Frauen und 36.407 auf Männer – die möglicherweise auf eine unterschiedliche Exposition zu bekannten Risikofaktoren wie Rauchen oder Übergewicht zurückzuführen ist (Robert Koch-Institut (RKI), 2015a). Als 1-Jahresprävalenz (2013) ergeben sich 13.314 Fälle (8.352 Männer und 4.962 Frauen) (Ipsen Pharma GmbH, 2017). Eine lineare Extrapolation der vom RKI berichteten 1-Jahresprävalenzen ab der Einführung der zielgerichteten Therapien im Jahr 2007 bis zum Jahr 2013 ergibt für das Jahr 2017 für Frauen 4.936 Fälle und für Männer 8.926 Fälle, insgesamt 13.862 Fälle (Ipsen Pharma GmbH, 2017) (Tabelle 3-B).

Inzidenz

Für das letzte Jahr für welches Daten zur Inzidenz vorliegen (2013), wurden vom RKI insgesamt 14.903 inzidente Fälle berichtet, davon 5.547 Frauen und 9.356 Männer. Eine lineare Extrapolation der vom RKI berichteten 1-Jahresinzidenzen ergibt für das Jahr 2017 für Frauen 5.939 Fälle und für Männer 10.410 Fälle, insgesamt 16.348 Fälle (Ipsen Pharma GmbH, 2017) (Tabelle 3-B).

Tabelle 3-B: Beobachtete Inzidenz und 1-Jahresprävalenz von Nierentumoren in Deutschland (ICD-10 C64; Fallzahlen von 1995-2013)

Jahr	1-Jahresprävalenz		1-Jahresinzidenz	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
1995	k. A.	k. A.	5.143	7.468
1996	k. A.	k. A.	5.229	6.839
1997	k. A.	k. A.	5.213	7.203
1998	k. A.	k. A.	5.271	6.917
1999	k. A.	k. A.	5.132	7.811
2000	k. A.	k. A.	4.959	8.065
2001	k. A.	k. A.	5.226	8.208
2002	k. A.	k. A.	5.219	8.092
2003	k. A.	k. A.	4.956	8.081
2004	4.597	7.448	5.110	8.244
2005	4.721	7.702	5.254	8.544
2006	4.982	7.949	5.551	8.830
2007	5.065	7.890	5.653	8.785
2008	5.195	8.234	5.799	9.191
2009	5.333	8.478	5.959	9.480
2010	5.265	8.493	5.885	9.490
2011	5.067	8.451	5.668	9.457
2012	5.079	8.672	5.690	9.712
2013	4.962	8.352	5.547	9.356

Quelle: (Ipsen Pharma GmbH, 2017), ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems version 10; k. A. keine Angaben

Betrachtet man die Altersabhängigkeit der Inzidenz, zeigt sich nach einer leichten Häufung im ersten Lebensjahrzehnt und sehr geringen Erkrankungsraten zwischen 10 und 40 Jahren eine starke Zunahme der Neuerkrankungen ab dem 40.-50. Lebensjahr. Auch hier stellen Männer jeweils ca. 2/3 und Frauen ca. 1/3 der Patienten (Abbildung 1, (Robert Koch-Institut (RKI), 2015a)).

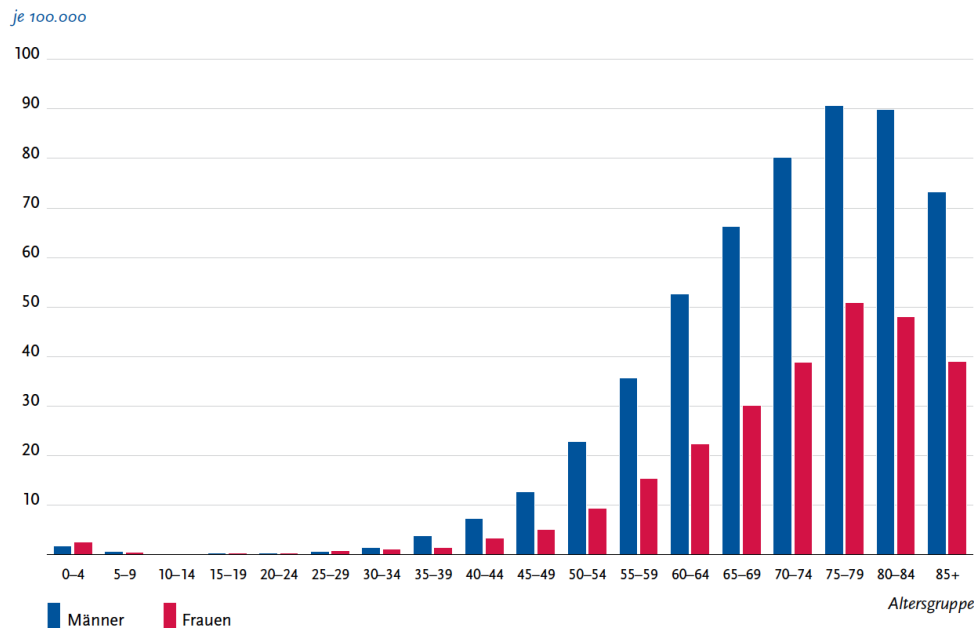


Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C64, Deutschland 2011-2012 (Robert Koch-Institut (RKI), 2015a)

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.

Sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz haben über den vom RKI untersuchten Zeitraum in absoluten Zahlen leicht zugenommen (Tabelle 3-B). Die altersstandardisierte Inzidenz blieb dabei jedoch nahezu konstant. Somit lässt sich die Zunahme der Nierentumorerkrankungen in erster Linie auf die fortschreitende Alterung der Gesellschaft in Deutschland zurückführen (Robert Koch-Institut (RKI), 2015a).

Unter der Annahme einer ähnlichen Entwicklung in den kommenden Jahren lassen sich die Fallzahlen für die 1-Jahresinzidenz und 1-Jahresprävalenz auf Basis der RKI-Daten mittels linearer Regression für die nächsten fünf Jahre extrapolieren (Tabelle 3-C und Tabelle 3-D). Als Grundlage für die 1-Jahresinzidenz wurden die Daten von 1995 bis 2013 herangezogen.

Daraus ergeben sich für die Jahre 2017-2022 die in Tabelle 3-C dargestellten prognostizierten 1-Jahresinzidenzen.

Tabelle 3-C: Prognostizierte Fallzahlen der 1-Jahresinzidenz von Nierentumoren (ICD-10 C64; 2017–2022)

Jahr	Prognostizierte 1-Jahresinzidenz		
	Gesamt	Frauen	Männer
2017	16.348	5.939	10.410
2018	16.544	5.981	10.563
2019	16.740	6.023	10.717
2020	16.936	6.065	10.871
2021	17.132	6.107	11.025
2022	17.327	6.149	11.179

Quelle: (Ipsen Pharma GmbH, 2017), ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems version 10

Als Grundlage für die 1-Jahresprävalenz wurden die Daten von 2007 (Einführung neuer zielgerichteter Therapien) bis 2013 herangezogen.

Daraus ergeben sich für die Jahre 2017-2022 die in Tabelle 3-D prognostizierten 1-Jahresprävalenzen.

Tabelle 3-D: Prognostizierte Fallzahlen der 1-Jahresprävalenz von Nierentumoren (ICD-10 C64; 2017–2022)

Jahr	Prognostizierte 1-Jahresprävalenz		
	Gesamt	Frauen	Männer
2017	13.862	4.936	8.926
2018	13.913	4.907	9.006
2019	13.964	4.879	9.086
2020	14.015	4.850	9.165
2021	14.066	4.821	9.245
2022	14.117	4.792	9.325

Quelle: (Ipsen Pharma GmbH, 2017), ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems version 10

Diese Abschätzungen sind mit verschiedenen Unsicherheiten behaftet. So mag sich die allgemeine Bevölkerungsentwicklung der kommenden Jahre von der der vergangenen Jahre z. B. durch verstärkte Immigration unterscheiden. Auch kann sich die Verfügbarkeit verbesserter Behandlungsmöglichkeiten auf die Überlebenszeit von Menschen mit Nierentumoren auswirken. Dies würde bei stabilen Neuerkrankungsraten zu einer größeren Population von Patienten mit Nierentumoren, also einer größeren Prävalenz, führen.

Aufgrund der qualitativ hochwertigen Daten des regionalen Krebsregisters und den daraus resultierenden Hochrechnungen lässt sich zusammenfassend auch für die kommenden Jahre ein geringer Anstieg der Zahlen von Patienten mit neu diagnostizierten Nierentumoren erwarten.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 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/KennzahlenDaten/KennzahlenundFaustformelnGKV2001-2012120903.pdf>). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Cabozantinib für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	2.790 - 3.245	2.425 – 2.820
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 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.

Cabozantinib ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (Ipsen Pharma GmbH, 2016). Zur Abschätzung der Größe der Zielpopulation müssen die Häufigkeit von Nierenzellkarzinom-Erkrankungen in ihren verschiedenen Stadien im Allgemeinen und zusätzlich die anteilmäßige Häufigkeit der verschiedenen Vorbehandlungen berücksichtigt werden. Im vorliegenden Dossier werden diese Faktoren über die epidemiologischen Daten des RKI und über Daten aus dem Nierenzellkarzinom-Register der iomedico AG (iomedico AG, 2015; iomedico AG, 2017) abgebildet.

Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Zur Berechnung der Anzahl von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom wird von der Gesamtheit der Patienten mit der Diagnose ICD-10 C64 Nierentumor ausgegangen. Hierfür werden epidemiologische Inzidenzdaten des RKI zugrunde gelegt, anhand derer für das Jahr 2017 eine Prognose der Inzidenz berechnet wurde (Tabelle 3-C, (Ipsen Pharma GmbH, 2017)). Eine Ableitung über die berichteten Werte zur Prävalenz wäre prinzipiell möglich, erscheint aber aufgrund der Sensitivität dieser Daten auf veränderte Behandlungsmöglichkeiten und die kleinere Datenbasis nicht sinnvoll. Somit ergibt sich bei dieser Vorgehensweise aufgrund der Nichtberücksichtigung des prävalenten Patientenpools zu Beginn der Markteinführung keine nennenswerte Unterschätzung der Patientenzahl und mittel- bis langfristig dürfte dieses Vorgehen verlässlichere Zahlen liefern.

Tabelle 3-E: Basis der für das Jahr 2017 prognostizierten Fallzahlen der inzidenten Nierentumoren (ICD-10 C64) zur Herleitung der Zielpopulation

	Gesamt	Frauen	Männer
Prognostizierte Inzidenz für 2017	16.348	5.939	10.410

Quelle: (Ipsen Pharma GmbH, 2017), ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems version 10

Wie in Tabelle 3-E dargestellt, kann in Deutschland im Jahr 2017 von 16.348 inzidenten Patienten mit Tumorerkrankungen der Niere ausgegangen werden. Bei rund 90% dieser Gruppe liegt ein Nierenzellkarzinom vor (Robert Koch-Institut (RKI), 2015a). Davon wiederum weisen ca. 24% bei Diagnose eine Tumorerkrankung der Kategorie T3 oder T4 auf, die in der Regel mit einem fortgeschrittenen Stadium assoziiert wird (Robert Koch-Institut (RKI), 2015a). Dies sind 3.531 Patienten. Die meisten dieser Patienten werden nach aktuellen Leitlinien (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2017; European Association of Urology (EAU), 2017; National Comprehensive Cancer Center (NCCC), 2017) als Erstlinienbehandlung einer zielgerichteten Systemtherapie im Sinne der Indikation („Vorbehandlung“) von Cabozantinib zugeführt. In bestimmten Fällen ist im Stadium T3 als chirurgische Maßnahme auch eine radikale Nephrektomie eine Behandlungsmöglichkeit (National Comprehensive Cancer Center

(NCCC), 2017). Die Berechnung auf Basis der Stadien T3 und T4 stellt somit eine mögliche Überschätzung der Zielpopulation dar.

Zweitlinienpatienten nach VEGF-gerichteter Vorbehandlung

Zur Bestimmung der Anteile der verschiedenen Erstlinienbehandlungen wird als Datenquelle das Nierenzellkarzinom-Register der iomedico AG genutzt, welches Charakteristika und Therapiemodalitäten von Patienten onkologischer und urologischer Schwerpunktpraxen sowie Kliniken in ganz Deutschland sammelt (iomedico AG, 2015; iomedico AG, 2017). Es hat seit 2007 bis zum Auswertungszeitpunkt Q1/2016 insgesamt 1.314 Patienten aus 116 Zentren in seine Datenbank aufgenommen.

Aus den Verlaufsdaten des Registers geht hervor, dass von allen 450 Patienten, die eine Erstlinienbehandlung erhielten, für 248 Patienten eine Zweitlinienbehandlung nachweisbar ist. Weitere 42 Patienten könnten möglicherweise ebenfalls eine Zweitlinienbehandlung erhalten haben, waren aber nicht weiter im Register geführt worden („lost to follow-up“, 36 Patienten) oder hatten das 3-Jahreslimit der Nachverfolgungszeit überschritten (6 Patienten). Somit ergibt sich eine Zweitlinienbehandlungsquote von ca. 55,1 bis 64,4% (iomedico AG, 2015). Aus den Registerdaten geht nicht hervor, ob und wenn ja, wie sich die Zweitlinienbehandlungsquote in Abhängigkeit der Vortherapie unterscheidet. Aus diesem Grund ist für die Ableitung der Größe der Zielpopulation die gleiche Zweitlinienbehandlungsquote aus allen Erstlinienbehandlungen eingesetzt worden. In der Erstlinie wurden im Jahr 2016 91,3% der Patienten mit einer gegen VEGF-gerichteten Therapie (VEGFR-TKI und Bevacizumab) behandelt und somit beträgt der Anteil der Patienten, die eine gegen VEGF gerichtete Vortherapie erhalten haben, in der Zweitlinie 91,3% (iomedico AG, 2017).

Drittlinienpatienten

Da entsprechend der Indikation von Cabozantinib auch noch Patienten weiterer Behandlungslinien (z. B. Drittlinie) zur Behandlung in Frage kommen, sofern sie in einer vorhergehenden Linie mit einem gegen VEGF bzw. VEGFR gerichteten Wirkstoff (außer Cabozantinib) therapiert wurden, müssen diese auch in der Abschätzung der Patientenpopulation berücksichtigt werden. Die vorliegenden Daten aus dem Register erlauben nicht den Therapieverlauf einzelner Patienten zu verfolgen und somit den genauen Anteil dieser Patienten zu bestimmen. Die hohe Anti-VEGF-Therapiequote (>90%) in der Erstlinie lässt jedoch den Schluss zu, dass die allermeisten Patienten der Drittlinie in ihrer Vorbehandlung (in Erst- oder in Zweitlinie, oder in beiden Linien) mit einem Wirkstoff gegen VEGF oder VEGFR behandelt wurden. Deshalb wird die volle Drittlinienbehandlungsquote von 28,7 bis 33,1% bezogen auf die Erstlinienbehandlung (entsprechend 129 bis 149 von 450 im Register verfolgten Patienten) in die Zielpopulation eingeschlossen. Dies stellt eine Überschätzung dar, da damit auch eine gewisse Anzahl von Patienten berücksichtigt wurden, die z. B. in der Erstlinie mit Temsirolimus und in der Zweitlinie mit Nivolumab behandelt worden waren, deren genauer Anteil aber aus den vorhandenen Daten nicht bestimmt werden kann. Weiterhin ist in Zukunft mit einem erheblichen Anteil von Patienten zu rechnen, die in der Zweitlinie mit Cabozantinib behandelt werden und damit in der Drittlinie und späteren

Behandlungslinien nicht mehr zur Behandlung mit Cabozantinib in Frage kommen. Mit weiteren Behandlungslinien erhöht sich die Unsicherheit der Abschätzung von möglichen Vorbehandlungen zunehmend und die Patientenzahlen nehmen weiter ab. Entsprechend wurde auf den Einschluss weiterer Behandlungslinien verzichtet.

Schließlich wird aus der Gesamtzielpopulation der Anteil der in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) Versicherten bestimmt. Dazu wurde aus aktuellen Zahlen zum Bevölkerungsstand im Jahr 2017 (Statistisches Bundesamt (destatis), 2017) und den entsprechenden Zahlen der GKV-Versicherten ein GKV-Anteil von 86,9% errechnet (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2017).

Tabelle 3-F: Herleitung der Größe der Zielpopulation

	Patientenpopulation	Anteil	Patientenzahl (ggf. Spanne aus Unter- und Obergrenze)
(1)	1-Jahresinzidenz Nierentumor ICD-10 C64		16.348
(2)	- davon Nierenzellkarzinome	90%	14.713
(3)	- davon Stadium T3 oder T4	24%	3.531
(4)	- davon in Zweitlinie behandelt	55,1–64,4%	1.946 – 2.274
(5)	- davon <u>mit zielgerichteter Therapie gegen VEGF vorbehandelt</u>	91,3%	1.776 – 2.076
(6)	von (3) in Drittlinie behandelt	28,7–33,1%	1.013 – 1.169
	gesamte Zielpopulation ((5) plus (6))		2.790 – 3.245
	- davon GKV-Versicherte	86,9%	2.425 – 2.820
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems version 10; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor			

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 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 3-2: 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
Cabozantinib nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	gesamte Zielpopulation	erheblich	2.425 – 2.820
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Über die Jahre lässt sich die Einführung neuer, zielgerichteter Systemtherapien deutlich verfolgen. Während im Jahr 2007 in Erstlinie ein Großteil der Patienten mit den VEGFR-TKI Sunitinib (69,0%) und Sorafenib (15,7%), 2,6% mit dem Zytokin Interleukin-2 (in Kombination mit Interferon-alpha) und noch 10,4% mit Interferon-alpha behandelt wurden (iomedico AG, 2015), ist in den Folgejahren der Sunitinib- und Sorafenib-Anteil stetig zurückgegangen und die Behandlung mit Interleukin-2 ganz verschwunden. Im letzten vollständig ausgewerteten Berichtsjahr 2016 teilte sich die Erstlinienbehandlung wie folgt auf: Bevacizumab (mit Interferon als Kombinationsbehandlung) 7,8%, Pazopanib 48,7%, Sorafenib 0%, Sunitinib 33,9%, Temsirolimus 7,8%, Zytokine 0%, Sonstige 3,5%. Alle Patienten in Zweitlinie nach einer gegen VEGF-gerichteten Behandlung (VEGFR-TKI und Bevacizumab) sind somit anteilmäßig mit 91,3% vertreten (iomedico AG, 2017).

Entsprechend der Ergebnisse in Modul 4 besteht bei Patienten mit vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF in Zweitlinie für Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus ein erheblicher Zusatznutzen.

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.

Zur Erstellung des Abschnitts 3.2 wurde die aktuelle und zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms gültige S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Krebshilfe (DKH), die Leitlinie der European Society of Medical Oncology (ESMO) sowie die Leitlinien der European Association of Urology und des National Comprehensive Cancer Network (USA) zur Diagnostik und Behandlung des Nierenkarzinoms herangezogen. Des Weiteren wurde auf in den Leitlinien erwähnte Quellen zurückgegriffen. Darüber hinaus wurden zur Beschreibung der Erkrankung sowie des therapeutischen Bedarfs Übersichts- und Originalartikel mittels orientierender Recherchen gesucht (Recherchezeitraum: August 2017). Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

Für Angaben zu den aufgeführten Wirkstoffen wurden die Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe verwendet und davon ausgehend in den medizinischen Datenbanken verfügbare Originalarbeiten und Übersichtsartikel in orientierenden Recherchen gesucht (Recherchezeitraum August 2017). Zusätzlich wurden pharmakologische und medizinische Fachbücher herangezogen. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

Zur Beschreibung der Epidemiologie des Nierenzellkarzinoms und zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation wurde nach für Deutschland relevanten Datenquellen in medizinischen Datenbanken und auf den angegebenen Web-Seiten gesucht. Eine orientierende Recherche wurde auf <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> unter Verwendung der Begriffe „renal cell carcinoma“, „renal tumour“, „kidney carcinoma“, „kidney tumour“ und „prevalence“ und „Germany“ bzw. „renal cell carcinoma“, „renal tumour“, „kidney carcinoma“, „kidney tumour“ und „incidence“ und „Germany“ im August 2017 durchgeführt.

Zur Ableitung der Größe der Zielpopulation wurde auf öffentlich verfügbare Daten des RKI, des Statistischen Bundesamtes und des Bundesgesundheitsministeriums zurückgegriffen. Weiterhin wurde eine Recherche des iomedico Nierenzellkarzinom-Registers in Auftrag gegeben und als Grundlage zur Berechnung der Patientenpopulationen verwendet.

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] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). 2017. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.2. Stand: April 2017. Verfügbar: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-017Ol-1_S3_Nierenzellkarzinom_2017-04.pdf [Aufgerufen am 22.08.2017].
- [2] Bundesministerium für Gesundheit (BMG). 2017. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - Stand Juli 2017. Verfügbar: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juli_2017.pdf [Aufgerufen am 22.08.2017].
- [3] Choueiri, T. K., Escudier, B., Powles, T., et al. 2015. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine*, 373, 1814-23.
- [4] Choueiri, T. K., Escudier, B., Powles, T., et al. 2016. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 17, 917-27.
- [5] Clague, J., Lin, J., Cassidy, A., et al. 2009. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18, 801-7.
- [6] European Association of Urology (EAU) 2017. European Association of Urology - Guidelines Renal Cell Carcinoma. Update 2017.
- [7] European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, Supplement 5, v58-v68.
- [8] Exelixis International (UK) Ltd. 2015. Clinical Study Report XL184-308; A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy.
- [9] Exelixis International (UK) Ltd. 2016. XL184-308 Clinical Study Report - Addendum: A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy.
- [10] Exelixis International (UK) Ltd. 2017. XL184-308 Clinical Study Report Addendum2: A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy.
- [11] Heng, D. Y., Xie, W., Regan, M. M., et al. 2013. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol*, 14, 141-8.
- [12] iomedico AG 2015. Tumour registry advanced renal cell carcinoma RCC registry fifteenth interim report - 05/2015. 1-105.

- [13] iomedico AG 2017. Tumorregister: Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom - Eingesetzte Substanzen im zeitlichen Verlauf. Report Q1 2017. 6 Seiten.
- [14] Ipsen Pharma GmbH. 2016. Fachinformation Cabozantinib (CABOMETYX™) 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten, Stand: September 2016 Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 31.07.2017].
- [15] Ipsen Pharma GmbH 2017. Fallzahlen des Robert-Koch-Instituts 1996 - 2013 und Hochrechnung der Inzidenzen und Prävalenzen des Nierenkarzinoms (ICD-10 C64) für die Jahre 2017-2022 (data on file).
- [16] Kim, S. P., Alt, A. L., Weight, C. J., et al. 2011. Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort. *J Urol*, 185, 2035-9.
- [17] Lipworth, L., Tarone, R. E., Lund, L., et al. 2009. Epidemiologic characteristics and risk factors for renal cell cancer. *Clin Epidemiol*, 1, 33-43.
- [18] McDermott, D. F., Regan, M. M., Clark, J. I., et al. 2005. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 23, 133-41.
- [19] Motzer, R. J., Mazumdar, M., Bacik, J., et al. 2000. Effect of cytokine therapy on survival for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 18, 1928-35.
- [20] Motzer, R. J., Escudier, B., McDermott, D. F., et al. 2015. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine*, 373, 1803-13.
- [21] National Comprehensive Cancer Center (NCCC) 2017. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2.2017. *National comprehensive cancer network (NCCN)*.
- [22] Novara, G., Ficarra, V., Antonelli, A., et al. 2010. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? *Eur Urol*, 58, 588-95.
- [23] Robert Koch-Institut (RKI). 2015a. Krebs in Deutschland 2011/2012, 10. Ausgabe, 2015. Kapitel 3.21: Niere C64. Verfügbar: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c64_niere.pdf [Aufgerufen am 21.08.2017].
- [24] Robert Koch-Institut (RKI). 2015b. Krebs in Deutschland 2011/2012, 10. Ausgabe, 2015. Kapitel 2: Methodische Aspekte. Verfügbar: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_methoden.pdf [Aufgerufen am 18.08.2016].
- [25] Srigley, J. R., Delahunt, B., Eble, J. N., et al. 2013. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol*, 37, 1469-89.
- [26] Statistisches Bundesamt (destatis). 2017. Datenbankabfrage; Tabellen Code 12411-0005; Bevölkerung: Deutschland, Stichtag (31.12.2015). Verfügbar: <https://www-genesis.destatis.de/> [Aufgerufen am 22.08.2017].
- [27] Tumorregister München. 2017. ICD-10 C64: Nierenkarzinom - Survival. Verfügbar: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64_G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf [Aufgerufen am 22.08.2017].
- [28] Yang, J. C., Sherry, R. M., Steinberg, S. M., et al. 2003. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol*, 21, 3127-32.

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, so dass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 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 3-3: 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 (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Cabozantinib	nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	kontinuierlich täglich eine Filmtablette bis zum Therapieabbruch	kontinuierlich	365
zVT Everolimus	nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	kontinuierlich täglich, eine Tablette bis zum Therapieabbruch	kontinuierlich	365
zVT Nivolumab	nach Vorthherapie	1 x pro 14 Tage-Zyklus, kontinuierlich bis zum Therapieabbruch	26 ^a	1
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. a: auf ein Jahr hochgerechnet VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

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

Sowohl Cabozantinib als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie Everolimus werden kontinuierlich durch tägliche Gabe bis zum Therapieabbruch verabreicht. In den Fachinformationen wird gefordert, die Behandlung so lange fortzuführen, bis der Patient klinisch nicht mehr von der Behandlung profitiert oder eine nicht akzeptable Toxizität auftritt (Ipsen Pharma GmbH, 2016; Novartis Pharma GmbH, 2017). Nivolumab wird entsprechend der Fachinformation alle 14 Tage gegeben (Bristol-Myers-Squibb Pharma EEIG, 2017).

Die Kosten werden für Cabozantinib und die Vergleichstherapien auf eine Behandlungszeit von einem Jahr berechnet. Anhand der in der randomisierten klinischen Studien erhobenen Werte der durchschnittlichen Behandlungsdauer („duration of exposure“) wurde für Cabozantinib eine mittlere Behandlungsdauer von 232 Tage (114–350 Tage) und für Everolimus von (168 Tage; 48–287 Tage) errechnet (Exelixis International (UK) Ltd., 2015). Für Nivolumab wurde als mittleres progressionsfreies Überleben 4,6 Monate bzw. 140 Tage aus der Studie Check Mate 025 zur Zulassung abgeleitet (113–163 Tage, (Motzer et al.,

2015)). Daraus ergibt sich jedoch auch ein Ungleichgewicht im Kostenvergleich: Wirksamere, gut verträgliche Behandlungen wie Cabozantinib, die eine längere Behandlung ermöglichen, schlagen mit höheren Therapiekosten, bezogen auf die Gesamtbehandlungsdauer oder die Jahrestherapiekosten zu Buche (siehe auch Abschnitt 3.3.6).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Cabozantinib	nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	kontinuierlich täglich bis zum Therapieabbruch	365
zVT Everolimus	nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	kontinuierlich täglich bis zum Therapieabbruch	365
zVT Nivolumab	nach Vortherapie	1 x pro 14 Tage- Zyklus, kontinuierlich bis zum Therapieabbruch	26
<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> VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient und Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (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)
Cabozantinib	nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	365	1 Filmtablette à 60 mg ^a	21.900 mg
zVT Everolimus	nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	365	1 Tablette à 10 mg ^b	3.650 mg
zVT Nivolumab	nach Vortherapie	26	228,9 mg	5.951,4 mg
a: Die normale tägliche Dosis von Cabozantinib beträgt 60 mg. Eine Dosisreduktion auf 40 mg bzw. 20 mg ist in Abhängigkeit vom Schweregrad der zu behandelnden Nebenwirkungen möglich (Ipsen Pharma GmbH, 2016). b: Die normale tägliche Dosis von Everolimus beträgt 10 mg. Eine Dosisreduktion auf 5 mg ist in Abhängigkeit vom Schweregrad der zu behandelnden Nebenwirkungen möglich (Novartis Pharma GmbH, 2017). DDD: Defined daily dose; VEGF; Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor , zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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).

Cabozantinib wird in einer Dosis von einer Filmtablette à 60 mg einmal täglich eingenommen (Ipsen Pharma GmbH, 2016). Everolimus wird in einer Dosis von einer Tablette à 10 mg einmal täglich eingenommen (Novartis Pharma GmbH, 2017). Diese Tagesdosen multipliziert

mit der Anzahl der Tage pro Jahr (Abschnitt 3.3.1, Tabelle 3-4) ergeben den Jahresverbrauch pro Patient (Tabelle 3-5).

Für Nivolumab ist eine Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht vorgesehen (Bristol-Myers-Squibb Pharma EEIG, 2017). Die Einzeldosis in Abhängigkeit von Körpergewicht wurde auf Grundlage der durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ berechnet (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg) (Statistisches Bundesamt (destatis), 2017).

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

Geben Sie in Tabelle 3-6 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 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nicht-medikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: 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
Cabozantinib	9.004,93 € (CABOMETYX™, 30 Filmtabletten à 60 mg) ^a	8.492,16 €
Everolimus	14.051,64 € (Afinitor®, 90 Tabletten à 10 mg, N3) ^b	13.250,65 €
Nivolumab	534,88 € (Opdivo®, 40 mg, 1 Durchstechflasche) ^c 1.320,73 € (Opdivo®, 100 mg, 1 Durchstechflasche) ^d	504,10 € 1.246,44 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung a: Informationen aus der Lauer-Taxe vom 24.08.2017 (Lauer-Fischer, 2017a) b: Informationen aus der Lauer-Taxe vom 24.08.2017 (Lauer-Fischer, 2017b) c: Informationen aus der Lauer-Taxe vom 24.08.2017 (Lauer-Fischer, 2017c) d: Informationen aus der Lauer-Taxe vom 24.08.2017 (Lauer-Fischer, 2017d)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Den Kostenberechnungen wurden die in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Apothekenverkaufspreise (AVP) und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V zugrunde gelegt. Für unterlagengeschützte Präparate wurde ein Herstellerrabatt von 7% berücksichtigt. Als Apothekenabschlag wurde 1,77 € pro Packung für alle Arzneimittel eingesetzt.

Es wurden die kostengünstigsten Packungen in den erforderlichen Wirkstärken zur Darstellung der Einzeldosen ausgewählt.

Berechnung beispielhaft für Cabozantinib:

Der AVP beträgt 9.004,93 € pro Packung mit 30 Filmtabletten à 60 mg. Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) für diese Packung ist 7.300 €. Als Herstellerrabatt des pharmazeutischen Unternehmers werden 7% des ApU, also 511,00 € angesetzt; der Apothekenrabatt beträgt 1,77 €. Daraus ergeben sich GKV-Kosten pro Packung in Höhe von $9.004,93 - 511,00 - 1,77 = 8.492,16$ €.

Es besteht keine Bioäquivalenz zwischen dem Arzneimittel CABOMETYX™ in der Darreichungsform als Filmtablette und des bereits in der Indikation medulläres Schilddrüsenkarzinom zugelassenen Arzneimittels COMETRIQ® in der Darreichungsform als Hartkapsel (Ipsen Pharma GmbH, 2016; Nguyen et al., 2016; Ipsen Pharma GmbH, 2017). Deshalb wurde der Wirkstoff Cabozantinib-L-malat nach Beratungsgesprächen mit der

Zulassungsbehörde als neues Arzneimittel (CABOMETYX™) im Anwendungsgebiet fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom zugelassen (keine Typ-II-Variation) (European Medicines Agency (EMA), 2014).

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 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient
Cabozantinib	nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	Blutdruck	1x vor Behandlungsbeginn, 1, 2 und 4 Wochen danach und danach alle 4 Wochen	15
		Serum-Kreatinin	1x vor Behandlungsbeginn, danach alle 6 Wochen	9
		Schilddrüsenfunktion: TSH	1x vor Behandlungsbeginn und 8 Wochen nach Behandlungsbeginn, danach alle 3 Monate	5
		Leberfunktion: Bilirubin	1x vor Behandlungsbeginn, danach alle 6 Wochen	9
		Leberfunktion: ALT		9
		Leberfunktion: AST		9
		Leberfunktion: gamma-GT		9
		Proteinurie Teststreifen		9
zVT Everolimus	nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	Harnstoff	1x vor Behandlungsbeginn, danach alle 6 Wochen	9
		Serum-Kreatinin		9
		Proteinurie Teststreifen		9
		Nüchtern-Blutzucker	1x vor Behandlungsbeginn und 2 Wochen nach Behandlungsbeginn, danach alle 4 Wochen	14
		Cholesterin	1x vor Behandlungsbeginn, danach alle 4 Wochen	13
		Triglyzeride		13
		Differentialblutbild		13

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient
zVT Nivolumab	nach Vorthherapie	Infusionsbehandlung mit monoklonalem Antikörper	alle 2 Wochen	26
		Leberfunktion: Bilirubin	1x vor Behandlungsbeginn, danach alle 6 Wochen	9
		Leberfunktion: ALT		9
		Leberfunktion: AST		9
		Leberfunktion: gamma-GT		9
		Nierenfunktion: Harnstoff	1x vor Behandlungsbeginn, danach alle 6 Wochen	9
		Serum-Kreatinin		9
		Proteinurie Teststreifen		9
		Endokrine Funktionen: TSH	1x vor Behandlungsbeginn und 8 Wochen nach Behandlungsbeginn, danach alle 3 Monate	5
		Nüchtern-Blutzucker		5
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Glutamyltransferase; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Cabozantinib

Blutdruck: Bluthochdruck ist in der Fachinformation zu Cabozantinib als sehr häufig beobachtete Nebenwirkung benannt. Bei Patienten, die mit Cabozantinib behandelt werden, sollte regelmäßig der Blutdruck überprüft und gegebenenfalls mit Antihypertensiva eingestellt werden. Sollte trotz antihypertensiver Behandlung und einer Reduktion der Cabozantinib-Dosis ein dauerhaft stark erhöhter Blutdruck vorliegen, sollte Cabozantinib abgesetzt werden (Ipsen Pharma GmbH, 2016). Eine regelmäßige Kontrolle des Blutdrucks ist daher erforderlich. Es wird von Blutdruckmessungen vor Beginn der Behandlung, nach einer, zwei und vier Wochen und danach alle vier Wochen ausgegangen.

Bei einer Behandlungsdauer von einem Jahr ergibt dies 15 Blutdruckmessungen.

Nierenfunktion: Cabozantinib sollte bei Patienten mit leicht oder mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden. Cabozantinib wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe bisher nicht erwiesen sind (Ipsen Pharma GmbH, 2016). Es wird daher eine Überprüfung der Nierenfunktion (Serum-Kreatinin-Bestimmung) vor Behandlungsbeginn und danach im Abstand von sechs Wochen angesetzt.

Bei einer Behandlungsdauer von einem Jahr ergibt dies neun Bestimmungen.

Schilddrüsenfunktion: Unter Cabozantinib wurde als sehr häufige Nebenwirkung nach Einnahme der ersten Dosis ein Anstieg des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) über den Normalwert beobachtet (Ipsen Pharma GmbH, 2016). Eine Bestimmung des TSH-Wertes vor Beginn der Behandlung, nach acht Wochen und dann alle drei Monate ist daher angesetzt.

Bei einer Behandlungsdauer von einem Jahr ergibt dies fünf Bestimmungen.

Leberfunktion: Bei Patienten mit leicht oder mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion ist eine Überwachung auf unerwünschte Ereignisse und bei Bedarf eine Dosisanpassung oder eine Dosisunterbrechung notwendig. Cabozantinib wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion empfohlen (Ipsen Pharma GmbH, 2016). Zur Überwachung der Leberfunktion sind daher regelmäßige Bestimmungen von Bilirubin, Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) und gamma-Glutamyltransferase (GT) erforderlich, einmal vor Behandlungsbeginn und danach alle sechs Wochen.

Dies ergibt jeweils neun Bestimmungen pro Jahr für jeden Leberwert.

Proteinurie: Unter Cabozantinib wurde als sehr häufige Nebenwirkung Proteinurie beobachtet. Der Urin sollte während der Cabozantinib-Behandlung regelmäßig auf Protein untersucht werden. Bei Patienten, die ein nephrotisches Syndrom entwickeln, sollte Cabozantinib abgesetzt werden. Eine Kontrolle des Urins auf Proteine mittels Teststreifen ist einmal vor Behandlungsbeginn und danach alle sechs Wochen angezeigt.

Bei einer Behandlungsdauer von einem Jahr ergibt dies neun Tests.

Everolimus

Nierenfunktion: Unter der Behandlung mit Everolimus kann es zu einem Anstieg des Serum-Kreatinin-Spiegels und zu Proteinurie kommen. Eine regelmäßige Bestimmung des Blutharnstoffspiegels, von Serum-Kreatinin und der Proteinwerte im Urin (einmal vor Behandlungsbeginn, danach alle sechs Wochen) ist daher erforderlich (Novartis Pharma GmbH, 2017).

Bei einer Behandlungsdauer von einem Jahr ergibt dies neun Bestimmungen.

Blutzucker: In klinischen Studien wurde über Hyperglykämie berichtet. Eine Überwachung der Nüchtern glukose vor Behandlungsbeginn mit Everolimus und danach in regelmäßigen

Intervallen wird empfohlen (Novartis Pharma GmbH, 2017). Es wird eine Bestimmung des Blutglukosewertes einmal vor Behandlungsbeginn, zwei Wochen nach Behandlungsbeginn und danach alle vier Wochen angesetzt.

Bei einer Behandlungsdauer von einem Jahr ergibt dies 14 Bestimmungen.

Serumlipide: Es wurde unter der Behandlung mit Everolimus über Dyslipidämie (einschließlich Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie) berichtet. Es wird die Überwachung von Cholesterin und der Triglyzeride im Blut vor Behandlungsbeginn mit Everolimus und danach in regelmäßigen Intervallen empfohlen (Novartis Pharma GmbH, 2017). Eine Bestimmung des Gesamtcholesterins sowie der Triglyceride wird vor Behandlungsbeginn und danach im regelmäßigen Abstand von vier Wochen angesetzt.

Bei einer Behandlungsdauer von einem Jahr ergibt dies 13 Bestimmungen.

Hämatologische Parameter: In klinischen Studien kam es zu einer Abnahme von Hämoglobin, Lymphozyten, neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten. Eine Kontrolle des Differentialblutbildes vor Behandlungsbeginn und danach in regelmäßigen Intervallen (angesetzt alle vier Wochen) wird empfohlen (Novartis Pharma GmbH, 2017).

Bei einer Behandlungsdauer von einem Jahr ergibt dies 13 Bestimmungen.

Nivolumab

Nivolumab wird alle zwei Wochen über einen Zeitraum von 60 Minuten intravenös infundiert. Über ein Jahr ergeben sich so 26 Infusionsbehandlungen.

Leberfunktion: Unter Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurde eine schwere Hepatitis beobachtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hepatitis wie ein Anstieg der Transaminasen und des Gesamtbilirubins überwacht werden (Bristol-Myers-Squibb Pharma EEIG, 2017).

Zur Überwachung der Leberfunktion sind daher regelmäßige Bestimmungen von Bilirubin, Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) und gamma-Glutamyltransferase (GT) erforderlich, einmal vor Behandlungsbeginn und danach alle sechs Wochen, insgesamt neun Tests pro Jahr.

Nierenfunktion: Unter der Behandlung mit Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Nephritis und Nierenfunktionsstörungen beobachtet. Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Nephritis oder Nierenfunktionsstörung zu überwachen (Bristol-Myers-Squibb Pharma EEIG, 2017).

Eine regelmäßige Bestimmung des Blutharnstoffspiegels, von Serum-Kreatinin und der Proteinwerte im Urin (einmal vor Behandlungsbeginn, danach alle sechs Wochen), insgesamt neun Tests pro Jahr, wird angesetzt.

Endokrine Funktionen: Unter Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Endokrinopathien, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz (einschließlich sekundärer Nebenniereninsuffizienz), Hypophysitis (einschließlich Hypophyseninsuffizienz), Diabetes mellitus und diabetische Ketoazidose beobachtet. Patienten sollten hinsichtlich klinischer Anzeichen und Symptome von Endokrinopathien und Hyperglykämie und Veränderungen der Schilddrüsenfunktion überwacht werden (zu Beginn der Behandlung, regelmäßig während der Behandlung und wenn es nach klinischer Beurteilung angezeigt ist) (Bristol-Myers-Squibb Pharma EEIG, 2017).

Eine Bestimmung des TSH-Wertes und des Blutzuckerwertes vor Beginn der Behandlung, nach acht Wochen und dann alle drei Monate, insgesamt fünf Bestimmungen, werden daher angesetzt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 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 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	EBM-Ziffer	Kosten pro Leistung in Euro
Blutdruckmessung	n. z.	0,00
Schilddrüsenfunktion TSH	32101	3,00
Leberfunktion Bilirubin	32058	0,25
Leberfunktion ALT	32070	0,25
Leberfunktion AST	32069	0,25
Leberfunktion gamma-GT	32071	0,25
Bestimmung Harnstoff	32065	0,25
Bestimmung Serum-Kreatinin	32066	0,25
Proteinurie Teststreifen	32030	0,50
Bestimmung Nüchtern-Blutzucker	32057	0,25
Gesamtcholesterin	32060	0,25
Triglyceride	32063	0,25
Differentialblutbild	32051	0,40
Intravasale Infusionstherapie mit monoklonalen Antikörperpräparaten (Dauer 60 Minuten)	02101	16,53
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Glutamyltransferase; n.z.: Nicht zutreffend; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Einzelkosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ergeben sich aus den im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) hinterlegten Werten (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2017). Blutdruckmessungen sind über die Behandlungspauschale abgegolten und werden nicht gesondert berechnet.

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der

Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Cabozantinib	nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	Blutdruckmessung (11x bzw. 15x) TSH (5x) Bilirubin (9x) ALT (9x) AST (9x) gamma-GT (9x) Serum-Kreatinin (9x) Proteinurie-Test (9x)	30,75 €	74.569 - 86.715 €
zVT Everolimus	nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	Harnstoff (9x) Serum-Kreatinin (9x) Proteinurie-Test (9x) Nüchtern-Blutzucker (14x) Differentialblutbild (13x) Cholesterin (13x) Triglyceride (13x)	24,20 €	58.685 - 68.244 €
zVT Nivolumab	nach Vorthherapie	Antikörperinfusion (26x) Bilirubin (9x) ALT (9x) AST (9x) gamma-GT (9x) Harnstoff (9x) Serum-Kreatinin (9x) Proteinurie-Test (9x) TSH (5x) Nüchtern-Blutzucker (5x)	461,78 €	1.119.817 - 1.302.220 €

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Glutamyltransferase; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 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 3.2.4, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-10: 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. Patienten- gruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Cabozantinib	nach vorange- gangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	103.352,03 €	250.628.673 - 291.452.725 €
zVT Everolimus	nach vorange- gangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	53.762,95 €	130.375.154 - 151.611.519 €
zVT Nivolumab	nach Vortherapie	78.597,64 €	190.599.277 - 221.645.345 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-1 , sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie			

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgte aus den oben dargestellten Populationsgrößen und den entsprechenden Arzneimittelnkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Beispielhaft die Berechnung der Behandlung mit Cabozantinib:

Eine Packung Cabozantinib für 30 Tage wird von der GKV mit 8.492,16 € erstattet. Daraus ergeben sich jährliche Arzneimittelnkosten von 103.321,28 € pro Patient. Hinzu kommen bei einer mittleren Behandlungsdauer von 232 Tagen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen mit kumulierten Kosten von 30,75 €. Insgesamt ergeben sich jährliche Jahrestherapiekosten von 103.352,03 € pro Patient. Bezogen auf eine Population von minimal 2.425 und maximal 2.820 Patienten ergeben sich für die Patienten mit vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF Jahrestherapiekosten von minimal **250.628.673 €** und maximal **291.452.725 €**.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Behandlung mit Cabozantinib sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist (Ipsen Pharma GmbH, 2016).

Cabozantinib zeigte in klinischen Studien im Vergleich zu Everolimus ein verlängertes PFS und ein verlängertes Gesamtüberleben bei einem akzeptablen, vergleichbaren Verträglichkeitsprofil. Es kann daher von einer guten Akzeptanz bei Patienten mit Nierenzellkarzinom ausgegangen werden. Untersuchungen zur Adhärenz im klinischen Alltag liegen nicht vor. In den klinischen Studien des Entwicklungsprogramms ist bei 27% der Patienten ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse registriert worden (unter Everolimus: 30%). Es zeigte sich im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für einen Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses um 32% (HR [95%-KI]: 0,68 [0,51; 0,91]) (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.7).

Cabozantinib ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder anderen Bestandteilen des Fertigarzneimittels (Ipsen Pharma GmbH, 2016).

Neben Cabozantinib stehen im Anwendungsgebiet Zweitlinientherapie eine Reihe weiterer Wirkstoffe zur zielgerichteten Systemtherapie des Nierenzellkarzinoms zur Verfügung. Der behandelnde Arzt ist angehalten, entsprechend der Vorbehandlung eine Auswahl zu treffen. Cabozantinib wird somit nur bei einem Teil der Patienten zum Einsatz kommen.

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.

Aufgrund von Kontraindikationen und Patientenpräferenzen ist keine bedeutsame Verringerung des Versorgungsanteils durch Cabozantinib und damit der Jahrestherapiekosten zu erwarten. Durch Therapieabbrüche kann eine geringe Verminderung der Jahrestherapiekosten erwartet werden.

Aufgrund der Verfügbarkeit mehrerer Therapiealternativen im Anwendungsgebiet (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2017; European Association of Urology (EAU), 2017) stellen die in Tabelle 3-10 aufgeführten Therapiekosten eine deutliche Überschätzung der tatsächlich durch Cabozantinib entstehenden Kosten dar.

Eine weitere bedeutsame Überschätzung der Therapiekosten ergibt sich aus der Betrachtung der Kosten für eine Behandlungszeit eines ganzen Jahres. Die erwarteten tatsächlichen Behandlungszeiten sind allerdings wesentlich kürzer. Anhand der in randomisierten klinischen Studien erhobenen Werte der durchschnittlichen Behandlungsdauer („duration of exposure“) wurden für Cabozantinib eine mittlere Behandlungsdauer von 232 Tagen (114-350 Tage Standardabweichung (SD)) und für Everolimus von 168 Tagen (48-287 Tage SD) errechnet (Exelixis International (UK) Ltd., 2015). Für Nivolumab wurde als mittleres progressionsfreies Überleben 4,6 Monate bzw. ca. 140 Tage (113-163 Tage 95%-KI aus der Studie Check Mate 025 zur Zulassung abgeleitet (Motzer et al., 2015). Eine Berechnung der Therapiekosten bezogen auf diese mittlere Behandlungsdauer ist in Tabelle 3-G dargestellt.

Tabelle 3-G: Therapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie bezogen auf die mittlere Behandlungsdauer (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Mittlere Behandlungsdauer in Tagen	Therapiekosten pro Patient in Euro	Therapiekosten GKV insgesamt in Euro
Cabozantinib	nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	232 ^a	65.692,25 €	159.303.706 - 185.252.145 €
zVT Everolimus	nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	168 ^a	24.745,69 €	60.008.298 - 69.782.846 €
zVT Nivolumab	nach Vorthherapie	140 ^b	30.149,73 €	73.113.095 - 85.022.239 €
a: nach (Exelixis International (UK) Ltd., 2015; Exelixis International (UK) Ltd., 2016; Exelixis International (UK) Ltd., 2017) b: nach (Motzer et al., 2015) GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Diese Betrachtung zeigt, dass die tatsächlichen Behandlungskosten weit niedriger liegen als in Tabelle 3-10 dargestellt. Es ergibt sich jedoch auch ein deutliches Ungleichgewicht im Kostenvergleich: Wirksamere, gut verträgliche Behandlungen wie Cabozantinib, die eine längere Behandlung ermöglichen, schlagen mit höheren Therapiekosten, bezogen auf die Gesamtbehandlungsdauer oder die Jahrestherapiekosten zu Buche. Weniger wirksame Therapien, die nach kürzerer Behandlungszeit wegen Fortschreitens der Erkrankung abgebrochen werden, führen scheinbar zu geringeren Kosten, da nachfolgende Behandlungen in die Kostenrechnung nicht einfließen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Angaben zur Berechnung der Kosten der Therapie mit Cabozantinib und dem Vergleichswirkstoff beruhen auf den Angaben in den jeweiligen Fachinformationen.

Zur Berechnung der Behandlungsdauer wurden für Cabozantinib und Everolimus die Ergebnisse der durchschnittlichen Behandlungsdauer („duration of exposure“) aus der direkt vergleichenden METEOR-Studie verwendet (Exelixis International (UK) Ltd., 2015).

Aktuelle Arzneimittelpreise wurden am 24. Juli 2017 der Lauer-Taxe entnommen.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden entsprechend den Angaben in den Fachinformationen aufgenommen und über den EBM des Spitzenverbandes der Gesetzlichen Krankenkassen und den zugeordneten EBM-Kodierungen bepreist.

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] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). 2017. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.2. Stand: April 2017. Verfügbar: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-017Ol-1_S3_Nierenzellkarzinom_2017-04.pdf [Aufgerufen am 22.08.2017].

- [2] Bristol-Myers-Squibb Pharma EEIG. 2017. Fachinformation Nivolumab (OPDIVO®) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2017. Verfügbar: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020675> [Aufgerufen am 17.07.2017].
- [3] European Association of Urology (EAU) 2017. European Association of Urology - Guidelines Renal Cell Carcinoma. Update 2017.
- [4] European Medicines Agency (EMA) 2014. Follow Up Scientific Advice, Cabozantinib (XL 184); EMEA/H/C/4163/0000.
- [5] Exelixis International (UK) Ltd. 2015. Clinical Study Report XL184-308; A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy.
- [6] Exelixis International (UK) Ltd. 2016. XL184-308 Clinical Study Report - Addendum: A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy.
- [7] Exelixis International (UK) Ltd. 2017. XL184-308 Clinical Study Report Addendum2: A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy.
- [8] Ipsen Pharma GmbH. 2016. Fachinformation Cabozantinib (CABOMETYX™) 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten, Stand: September 2016 Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 31.07.2017].
- [9] Ipsen Pharma GmbH. 2017. Fachinformation Cabozantinib (COMETRIQ®) 20 mg/80 mg Hartkapseln, Stand: Januar 2017. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020217> [Aufgerufen am 31.07.2017].
- [10] Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). 2017. Einheitlicher Bewertungsmaßstab, Stand: 2. Quartal 2017. *Webpräsenz Kassenärztliche Bundesvereinigung* [Online]. Verfügbar: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_2._Quartal_2017.pdf [Aufgerufen am 24.08.2017].
- [11] Lauer-Fischer. 2017a. Preis-Info_ABDA-Stamm: CABOMETYX™ 60 mg Filmtabletten, Stand: 15.08.2017. Verfügbar: <https://www.lauer-fischer.de/lf/Seiten/WEBAPO-InfoSystem/WEBAPO-Infosystem.aspx> [Aufgerufen am 24.08.2017].
- [12] Lauer-Fischer. 2017b. Preis-Info_ABDA-Stamm: Afinitor® 10mg, Stand: 15.08.2017. Verfügbar: <https://www.lauer-fischer.de/lf/Seiten/WEBAPO-InfoSystem/WEBAPO-Infosystem.aspx> [Aufgerufen am 24.08.2017].
- [13] Lauer-Fischer. 2017c. Preis-Info_ABDA-Stamm: Opdivo® 40mg, Stand: 15.08.2017. Verfügbar: <https://www.lauer-fischer.de/lf/Seiten/WEBAPO-InfoSystem/WEBAPO-Infosystem.aspx> [Aufgerufen am 24.08.2017].
- [14] Lauer-Fischer. 2017d. Preis-Info_ABDA-Stamm: Opdivo® 100mg, Stand: 15.08.2017. Verfügbar: <https://www.lauer-fischer.de/lf/Seiten/WEBAPO-InfoSystem/WEBAPO-Infosystem.aspx> [Aufgerufen am 24.08.2017].
- [15] Motzer, R. J., Escudier, B., McDermott, D. F., et al. 2015. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine*, 373, 1803-13.
- [16] Nguyen, L., Benrimoh, N., Xie, Y., et al. 2016. Pharmacokinetics of cabozantinib tablet and capsule formulations in healthy adults. *Anti-cancer drugs*, 27, 669-78.

- [17] Novartis Pharma GmbH. 2017. Fachinformation Everolimus (Afinitor®) 2,5/5/10 mg Tabletten. Stand: Mai 2017. Stand: Mai 2017. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 18.07.2017].
- [18] Statistisches Bundesamt (destatis). 2017. Mikrozensus - Körpermaße nach Alter und Geschlecht, Stand: 2013. Verfügbar: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html> [Aufgerufen am 24.08.2017].

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 zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Cabozantinib wurden der Fachinformation CABOMETYX™ entnommen (Ipsen Pharma GmbH, 2016):

Es liegen keine weiteren Anforderungen an die Infrastruktur vor.

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

CABOMETYX™ (Cabozantinib-L-malat)-Tabletten und COMETRIQ® (Cabozantinib[(2S)-2-hydroxybutandioat])-Kapseln sind nicht bioäquivalent und sollten nicht gegeneinander ausgetauscht werden (siehe Abschnitt 5.2 in der Fachinformation CABOMETYX™). Wenn ein Patient von Cabozantinib-Kapseln auf Cabozantinib-Tabletten umsteigen muss, sollte der Patient mit einer CABOMETYX-Dosis, die 60 mg nicht übersteigt, weiterbehandelt werden, oder mit der aktuellen COMETRIQ-Dosis (je nachdem, welche niedriger ist).

Die empfohlene Dosis CABOMETYX™ 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.

Zur Beherrschung vermuteter Nebenwirkungen können eine vorübergehende Unterbrechung der CABOMETYX-Therapie und/oder eine Dosisreduktion erforderlich sein (Tabelle 3-H). Wenn eine Dosisreduktion notwendig ist, empfiehlt sich eine Senkung zunächst auf 40 mg täglich, und danach auf 20 mg täglich. Dosisunterbrechungen werden zur Beherrschung von Toxizitäten des Grades 3 oder höher gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) oder bei nicht tolerierbaren Toxizitäten des Grades 2 empfohlen. Dosisreduktionen werden bei Ereignissen empfohlen, die im Fall ihres Fortbestehens zu einem schwerwiegenden oder nicht tolerierbaren Zustand führen würden.

Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis versäumt, soll die versäumte Dosis nicht mehr eingenommen werden, wenn der Zeitraum bis zur Einnahme der nächsten Dosis weniger als zwölf Stunden beträgt.

Tabelle 3-H: Empfohlene CABOMETYX-Dosisanpassungen beim Auftreten von Nebenwirkungen

Nebenwirkung und Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Grad-1- und Grad-2-Nebenwirkungen, die tolerierbar und leicht zu kontrollieren sind.	Dosisanpassung ist normalerweise nicht erforderlich. Die Einleitung supportiver Maßnahmen, falls indiziert, sollte erwogen werden.
Grad-2-Nebenwirkungen, die nicht tolerierbar sind und mit Dosisreduktion oder supportiven Maßnahmen nicht kontrolliert werden können.	Die Behandlung unterbrechen, bis die Nebenwirkung auf Grad ≤ 1 abgeklungen ist. Supportive Maßnahmen einleiten, falls indiziert. Die Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis sollte erwogen werden.
Grad-3-Nebenwirkungen (ausgenommen sind klinisch nicht relevante Laborwertabnormitäten)	Die Behandlung unterbrechen, bis die Nebenwirkung auf Grad ≤ 1 abgeklungen ist. Supportive Maßnahmen einleiten, falls indiziert. Die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufnehmen.
Grad-4-Nebenwirkungen (ausgenommen sind klinisch nicht relevante Laborwertabnormitäten)	Die Behandlung unterbrechen. Angemessene medizinische Versorgung anweisen. Wenn die Nebenwirkung auf Grad ≤ 1 abgeklungen ist, die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufnehmen. Wenn die Nebenwirkung nicht abklingt, CABOMETYX dauerhaft absetzen.
Hinweis: Toxizitätsgrade entsprechen den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).	

Begleitmedikation

Begleitmedikationen, bei denen es sich um starke Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)-Inhibitoren handelt, sind mit Vorsicht anzuwenden. Die begleitende Langzeitanwendung von starken CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 in der Fachinformation CABOMETYX™).

Die Wahl einer alternativen Begleitmedikation ohne oder mit einem nur minimalen Potenzial zur Induktion oder Inhibition von CYP3A4 ist in Erwägung zu ziehen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) wird für Cabozantinib keine spezielle Dosisanpassung empfohlen.

Ethnie

Es liegen nur wenige Erfahrungen mit der Anwendung von Cabozantinib bei nicht weißhütigen Patienten vor.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Cabozantinib sollte bei Patienten mit leicht oder mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Cabozantinib wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen, da Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe nicht erwiesen sind.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion beträgt die empfohlene Dosis 40 mg einmal täglich. Patienten sollten hinsichtlich unerwünschter Ereignisse überwacht werden und bei Bedarf sollte eine Dosisanpassung oder eine Therapieunterbrechung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2 in der Fachinformation CABOMETYX™). Cabozantinib wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion empfohlen, da Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe nicht erwiesen sind.

Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion

Über die Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion liegen nur begrenzte Daten vor. Daher können keine spezifischen Dosisempfehlungen gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cabozantinib bei Kindern und Jugendlichen im Alter von <18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

CABOMETYX™ ist zum Einnehmen. Die Tabletten sollen im Ganzen geschluckt und nicht zerdrückt werden. Die Patienten müssen angeleitet werden, mindestens zwei Stunden vor der Einnahme und bis eine Stunde nach der Einnahme von CABOMETYX™ nichts zu essen.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die meisten Ereignisse können früh im Verlauf der Behandlung auftreten, deshalb sollte der Arzt den Patienten in den ersten acht Wochen der Behandlung engmaschig überwachen, um zu entscheiden, ob Dosisanpassungen gerechtfertigt sind. Zu den Ereignissen, die im Allgemeinen früh auftreten, gehören Hypokalzämie, Hypokalämie, Thrombozytopenie, Hypertonie, palmo-plantare Erythrodysästhesie (PPES), Proteinurie und gastrointestinale (GI)

Ereignisse (abdominale Schmerzen, Schleimhautentzündung, Obstipation, Diarrhö, Erbrechen).

Dosisreduktionen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund einer Nebenwirkung traten bei 59,8% bzw. 70% der mit Cabozantinib behandelten Patienten in der zulassungsrelevanten klinischen Studie auf. Bei 19,3% der Patienten waren zwei Dosisreduktionen erforderlich. Die mediane Zeit bis zur ersten Dosisreduktion lag bei 55 Tagen, und bis zur ersten Therapieunterbrechung dauerte es 38 Tage.

Perforationen und Fisteln

Unter Cabozantinib wurden schwerwiegende Magen-Darm-Perforationen und Fisteln, manchmal tödlich, beobachtet. Patienten, die an einer entzündlichen Darmerkrankung (wie z. B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Peritonitis, Divertikulitis oder Appendizitis) leiden, bei denen der Tumor den GI-Trakt infiltriert hat, oder die unter Komplikationen eines vorausgegangenen chirurgischen Eingriffs im GI-Trakt leiden (insbesondere wenn diese mit Heilungsverzögerungen oder unvollständiger Heilung einhergehen), sollten vor Beginn der Cabozantinib-Therapie und in der Folge engmaschig auf Symptome für Perforationen und Fisteln, inklusive Abszesse, überwacht werden. Anhaltende bzw. wiederkehrende Diarrhö während der Behandlung kann ein Risikofaktor für die Entstehung von Analfisteln sein. Cabozantinib sollte bei Patienten mit einer Magen-Darm-Perforation oder Fistel, die nicht angemessen behandelt werden kann, abgesetzt werden.

Thromboembolische Ereignisse

Unter Cabozantinib wurden venöse Thromboembolien, inklusive Lungenembolie, und arteriellen Thromboembolien beobachtet. Cabozantinib sollte daher bei Patienten mit einem Risiko für Thromboembolien oder entsprechenden Ereignissen in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt oder eine andere klinisch signifikante arterielle thromboembolische Komplikation erleiden, muss Cabozantinib abgesetzt werden.

Blutungen

Unter Cabozantinib wurden schwere Blutungen beobachtet. Patienten mit einer Vorgeschichte von schweren Blutungen müssen vor Einleitung der Behandlung mit Cabozantinib sorgfältig untersucht werden. Bei Patienten, die schwere Blutungen haben oder ein Risiko dafür aufweisen, soll Cabozantinib nicht angewendet werden.

Wundheilungsstörungen

Unter Cabozantinib wurden Wundheilungsstörungen beobachtet. Die Behandlung mit Cabozantinib sollte nach Möglichkeit mindestens 28 Tage vor einem geplanten chirurgischen Eingriff, inklusive zahnärztlicher Eingriffe, beendet werden. Die Entscheidung zur Wiederaufnahme der Cabozantinib-Therapie nach der Operation sollte sich auf die klinische Beurteilung zur angemessenen Wundheilung stützen. Bei Patienten mit behandlungsbedürftigen Wundheilungsstörungen soll Cabozantinib abgesetzt werden.

Hypertonie

Unter Cabozantinib wurde Hypertonie beobachtet. Der Blutdruck sollte vor Beginn der Behandlung gut eingestellt sein. Während der Behandlung mit Cabozantinib sollten alle Patienten auf Hypertonie untersucht und bei Bedarf mit einer antihypertensiven Standardtherapie behandelt werden. Bei schwerer und trotz Antihypertensiva-Therapie persistierender Hypertonie sollte die Cabozantinib-Dosis reduziert werden.

Bei schwerer Hypertonie, die trotz Antihypertensiva-Therapie und Reduktion der Cabozantinib-Dosis fortbesteht, sollte Cabozantinib abgesetzt werden, ebenso bei Auftreten einer hypertensiven Krise.

Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom

Unter Cabozantinib wurden Fälle von palmar-plantarem Erythrodysästhesie-Syndrom (PPES) beobachtet. Bei Auftreten eines schweren PPES sollte eine Unterbrechung der Cabozantinib-Therapie in Erwägung gezogen werden. Sobald das PPES auf Grad 1 abgeklungen ist, sollte die Cabozantinib-Behandlung mit einer niedrigeren Dosis wieder aufgenommen werden.

Proteinurie

Unter Cabozantinib wurde Proteinurie beobachtet. Der Urin sollte während der Cabozantinib-Behandlung regelmäßig auf Protein untersucht werden. Bei Patienten, die ein nephrotisches Syndrom entwickeln, sollte Cabozantinib abgesetzt werden.

Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom

Das reversible posteriore Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS), auch bekannt unter der Bezeichnung posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES), wurde unter Cabozantinib beobachtet. Dieses Syndrom sollte bei jedem Patienten mit multiplen Symptomen, einschließlich Krampfanfällen, Kopfschmerzen, visuellen Störungen, Verwirrung oder veränderter Mentalfunktion, in Betracht gezogen werden. Die Cabozantinib-Behandlung muss bei Patienten mit RPLS abgesetzt werden.

Verlängerung des QT-Intervalls

Cabozantinib sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit einem verlängerten QT-Intervall in der Vorgeschichte, bei Patienten, die Antiarrhythmika einnehmen oder bei Patienten mit einer relevanten Vorerkrankung des Herzens, Bradykardie oder Elektrolytstörungen. Bei der Anwendung von Cabozantinib ist eine regelmäßige Überwachung mittels Elektrokardiogramm und Elektrolytuntersuchungen (Kalzium, Kalium und Magnesium im Serum) zu erwägen.

CYP3A4-Induktoren und -Inhibitoren

Cabozantinib ist ein CYP3A4-Substrat. Die gleichzeitige Anwendung von Cabozantinib mit dem starken CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol führte zu einem Anstieg des Cabozantinib-Plasmaspiegels. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Cabozantinib mit Substanzen, die starke CYP3A4-Inhibitoren sind. Die gleichzeitige Anwendung von Cabozantinib mit

dem starken CYP3A4-Induktor Rifampicin führte zu einer Abnahme des Cabozantinib-Plasmaspiegels. Deshalb sollte die Langzeitanwendung von starken CYP3A4-Induktoren mit Cabozantinib vermieden werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 in der Fachinformation CABOMETYX™).

P-Glykoprotein-Substrate

In einem bidirektionalen Assay-System mit MDCK-MDR1-Zellen erwies sich Cabozantinib als Inhibitor ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), aber nicht als Substrat von P-Glykoprotein (P-gp)-Transportaktivitäten.

Daher kann Cabozantinib die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten P-gp-Substraten potenziell erhöhen. Die Patienten sollten deshalb vor der Anwendung eines P-gp-Substrats (wie z. B. Fexofenadin, Aliskiren, Ambrisentan, Dabigatranetexilat, Digoxin, Colchicin, Maraviroc, Posaconazol, Ranolazin, Saxagliptin, Sitagliptin, Talinolol, Tolvaptan) während der Einnahme von Cabozantinib gewarnt werden (siehe Abschnitt 4.5 in der Fachinformation CABOMETYX™).

MRP2-Inhibitoren

Die Gabe von Multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2)-Inhibitoren kann zu einem Anstieg der Cabozantinib-Plasmakonzentration führen. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von MRP2-Inhibitoren (wie z. B. Cyclosporin, Efavirenz, Emtricitabin) mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5 in der Fachinformation CABOMETYX™).

Warnhinweis bezogen auf sonstige Bestandteile

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Effekte anderer Arzneimittel auf Cabozantinib

CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren

Die Gabe des starken CYP3A4-Inhibitors Ketoconazol (400 mg täglich über 27 Tage) an gesunde Probanden senkte die Cabozantinib-Clearance (um 29%) und erhöhte die Cabozantinib-Plasmaexposition (AUC) nach einer Einzeldosis um 38%. Deshalb muss bei der gleichzeitigen Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Itraconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Grapefruitsaft) vorsichtig vorgegangen werden.

Die Gabe des starken CYP3A4-Induktors Rifampicin (600 mg täglich über 31 Tage) an gesunde Probanden erhöhte die Cabozantinib-Clearance (4,3-fach) und senkte die Cabozantinib-Exposition im Plasma (AUC) nach Gabe einer Einzeldosis um 77%. Die Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren (wie z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital oder pflanzlichen Präparaten mit Johanniskraut [*Hypericum*

perforatum]) zusammen mit Cabozantinib über einen längeren Zeitraum sollte deshalb vermieden werden.

Arzneistoffe zur Regulierung des Magen-pH-Werts

Die gleichzeitige Anwendung des Protonenpumpenhemmers (PPI) Esomeprazol (40 mg täglich über 6 Tage) mit einer einmaligen Dosis von 100 mg Cabozantinib bei gesunden freiwilligen Probanden führte zu keiner klinisch signifikanten Wirkung auf die Cabozantinib-Plasmaexposition (AUC). Eine Dosisanpassung ist daher nicht angezeigt, wenn Arzneistoffe zur Regulierung des Magen-pH-Werts (wie z. B. PPI, H₂-Rezeptorantagonisten und Antazida) gleichzeitig mit Cabozantinib angewendet werden.

MRP2-Inhibitoren

In-vitro-Daten zeigen, dass Cabozantinib ein Substrat von MRP2 ist. Daher kann die Anwendung von MRP2-Inhibitoren zu einem Anstieg der Cabozantinib-Plasmakonzentrationen führen.

Arzneistoffe zur Bindung von Gallensalzen

Arzneistoffe zur Bindung von Gallensalzen wie Cholestyramin und Cholestagel können zu Wechselwirkungen mit Cabozantinib führen und die Resorption (oder Reabsorption) beeinträchtigen, so dass es möglicherweise zu einer verringerten Exposition kommt (siehe Abschnitt 5.2 in der Fachinformation CABOMETYX™). Die klinische Bedeutung dieser möglichen Wechselwirkungen ist nicht bekannt.

Effekt von Cabozantinib auf andere Arzneimittel

Die Wirkung von Cabozantinib auf die Pharmakokinetik von kontrazeptiven Steroiden wurde nicht untersucht. Da nicht gewährleistet werden kann, dass die kontrazeptive Wirkung unbeeinflusst bleibt, wird die Anwendung einer zusätzlichen Empfängnisverhütungsmethode, wie beispielsweise einer Barrieremethode, empfohlen.

P-Glykoprotein-Substrate

In einem bidirektionalen Assay-System mit MDCK-MDR1-Zellen erwies sich Cabozantinib als Inhibitor ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), aber nicht als Substrat von P-Glykoprotein -Transportaktivitäten. Daher kann Cabozantinib die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten P-gp-Substraten potenziell erhöhen. Die Patienten sollten deshalb zur Vorsicht geraten werden bei der Einnahme eines P-gp-Substrats (wie z. B. Fexofenadin, Aliskiren, Ambrisentan, Dabigatranetexilat, Digoxin, Colchicin, Maraviroc, Posaconazol, Ranolazin, Saxagliptin, Sitagliptin, Talinolol, Tolvaptan) während der Anwendung von Cabozantinib.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, dass sie während der Behandlung mit Cabozantinib eine Schwangerschaft vermeiden müssen. Partnerinnen von männlichen

Patienten, die mit Cabozantinib behandelt werden, müssen ebenfalls eine Schwangerschaft verhüten. Sowohl männliche als auch weibliche Patienten sowie deren Partner/innen müssen während der Therapie und für mindestens vier Monate nach Abschluss der Therapie effektive Empfängnisverhütungsmethoden anwenden. Da orale Kontrazeptiva wahrscheinlich nicht ausreichend sicher wirksam sind, sollten sie zusammen mit einer anderen Empfängnisverhütungsmethode, wie beispielsweise einer Barrieremethode, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5 in der Fachinformation CABOMETYX™).

Schwangerschaft

Es liegen keine Studien über die Anwendung von Cabozantinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Untersuchungen haben embryo-fetale und teratogene Wirkungen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 in der Fachinformation CABOMETYX™). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. CABOMETYX™ darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Cabozantinib aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Cabozantinib und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Wegen der potenziellen Gefahr für den Säugling sollten Mütter während der Behandlung mit Cabozantinib und für die Dauer von mindestens vier Monaten nach Abschluss der Therapie nicht stillen.

Fertilität

Über die Auswirkung auf die menschliche Fertilität liegen keine Daten vor. Auf der Grundlage von präklinischen Studienergebnissen ist eine Beeinträchtigung der Fertilität von Mann und Frau durch die Behandlung mit Cabozantinib wahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.3 in der Fachinformation CABOMETYX™). Sowohl Männern als auch Frauen sollte eine Beratung empfohlen werden. Vor Beginn der Behandlung ist eine Spermakonservierung in Erwägung zu ziehen.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cabozantinib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Cabozantinib ist mit Nebenwirkungen wie Erschöpfung und Schwäche assoziiert. Daher wird beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen zur Vorsicht geraten.

Überdosierung

Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung mit Cabozantinib und mögliche Symptome einer Überdosierung sind nicht bekannt.

Im Fall einer vermuteten Überdosierung sollten Cabozantinib ausgesetzt und supportive Maßnahmen eingeleitet werden. Die Stoffwechselfparameter sollten durch klinische Laboruntersuchungen mindestens einmal wöchentlich oder klinisch angemessen kontrolliert

werden, um mögliche Hinweise auf Veränderungen beurteilen zu können. Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Überdosierung sollten symptomatisch behandelt werden.

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

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen als die zuvor genannten vor.

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.

Cabozantinib (CABOMETYX™) ist ein Arzneimittel, das der besonderen und eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Abschnitt 3.4.1: Dosierung und Art der Anwendung). Die Behandlung mit CABOMETYX™ sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist (Ipsen Pharma GmbH, 2016).

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

Nicht zutreffend. Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein 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.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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.

Der Risk-Management-Plan (RMP) zu Cabozantinib (CABOMETYX™) enthält Informationen zu Sicherheitsbedenken, die im Zusammenhang mit einer Anwendung von CABOMETYX™ identifiziert worden sind, und führt die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung auf (Ipsen Pharma GmbH, 2017). Tabelle 3-I gibt einen Überblick über die wichtigen identifizierten Risiken, wichtigen potentiellen Risiken und wichtigen fehlenden Informationen.

Tabelle 3-I: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	Gastrointestinale Perforationen Gastrointestinale und nicht-gastrointestinale Fisteln Thromboembolische Ereignisse Blutungen Wundheilungsstörungen Hypertonie Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom Diarrhoe Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom Hypothyreose Osteonekrose Proteinurie
Wichtige potentielle Risiken	Verlängerung des QT-Intervalls Nierenversagen Lebertoxizität Fertilitätsstörungen Teratogenität Fehldosierungen Karzinogenität
Fehlende Informationen	Pädiatrische Patienten (<18 Jahre) Schwangerschaft oder Stillzeit Patienten mit Herzerkrankungen Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen

Eine Zusammenfassung der geplanten routinemäßigen und zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung der genannten Sicherheitsbedenken liefert Tabelle 3-J.

Tabelle 3-J: Zusammenfassung der geplanten Maßnahmen zur Risikominimierung der wichtigsten Risiken

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Identifizierte Risiken		
Gastrointestinale Perforationen	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.4 und 4.8 und in der Packungsbeilage. Verschreibungspflichtiges Medikament. Abschnitt 4.2 SmPC: „Die Behandlung mit CABOMETYX sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.“	keine
Gastrointestinale und nicht-gastrointestinale Fisteln	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.4 und 4.8 und in der Packungsbeilage. Verschreibungspflichtiges Medikament. Abschnitt 4.2 SmPC: „Die Behandlung mit CABOMETYX sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.“	keine
Thromboembolische Ereignisse	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.4 und 4.8 und in der Packungsbeilage. Verschreibungspflichtiges Medikament. Abschnitt 4.2 SmPC: „Die Behandlung mit CABOMETYX sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.“	keine
Blutungen	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.4 und 4.8 und in der Packungsbeilage. Verschreibungspflichtiges Medikament. Abschnitt 4.2 SmPC: „Die Behandlung mit CABOMETYX sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.“	keine
Wundheilungsstörungen	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.4 und in der Packungsbeilage. Verschreibungspflichtiges Medikament. Abschnitt 4.2 SmPC: „Die Behandlung mit CABOMETYX sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.“	keine
Hypertonie	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.4 und 4.8 und in der Packungsbeilage. Verschreibungspflichtiges Medikament. Abschnitt 4.2 SmPC: „Die Behandlung mit CABOMETYX sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.“	keine

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<i>werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.“</i>	
Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.4 und 4.8 und in der Packungsbeilage. Verschreibungspflichtiges Medikament. Abschnitt 4.2 SmPC: <i>„Die Behandlung mit CABOMETYX sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.“</i>	keine
Diarrhoe	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.4 und 4.8 und in der Packungsbeilage. Verschreibungspflichtiges Medikament. Abschnitt 4.2 SmPC: <i>„Die Behandlung mit CABOMETYX sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.“</i>	keine
Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.4 und 4.8 und in der Packungsbeilage. Verschreibungspflichtiges Medikament. Abschnitt 4.2 SmPC: <i>„Die Behandlung mit CABOMETYX sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.“</i>	keine
Hypothyreose	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.8 und in der Packungsbeilage. Verschreibungspflichtiges Medikament. Abschnitt 4.2 SmPC: <i>„Die Behandlung mit CABOMETYX sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.“</i>	keine
Osteonekrose	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.8 und in der Packungsbeilage. Verschreibungspflichtiges Medikament. Abschnitt 4.2 SmPC: <i>„Die Behandlung mit CABOMETYX sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.“</i>	keine
Proteinurie	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.4 und 4.8 und in der Packungsbeilage. Verschreibungspflichtiges Medikament. Abschnitt 4.2 SmPC: <i>„Die Behandlung mit CABOMETYX sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.“</i>	keine

Potentielle Risiken		
Verlängerung des QT-Intervalls	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.4 und 5.1. Verschreibungspflichtiges Medikament. Abschnitt 4.2 SmPC: „Die Behandlung mit CABOMETYX sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.“	keine
Nierenversagen	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2 und 4.8 und in der Packungsbeilage. Verschreibungspflichtiges Medikament. Abschnitt 4.2 SmPC: „Die Behandlung mit CABOMETYX sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.“	keine
Lebertoxizität	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2 und 4.8 und in der Packungsbeilage. Verschreibungspflichtiges Medikament. Abschnitt 4.2 SmPC: „Die Behandlung mit CABOMETYX sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.“	keine
Fertilitätsstörungen	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.6 und 5.3 und in der Packungsbeilage. Verschreibungspflichtiges Medikament. Abschnitt 4.2 SmPC: „Die Behandlung mit CABOMETYX sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.“	keine
Teratogenität	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.5, 4.6 und 5.3 und in der Packungsbeilage. Verschreibungspflichtiges Medikament. Abschnitt 4.2 SmPC: „Die Behandlung mit CABOMETYX sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.“	keine
Fehldosierungen	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2 und in der Packungsbeilage. Verschreibungspflichtiges Medikament. Abschnitt 4.2 SmPC: „Die Behandlung mit CABOMETYX sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.“	keine
Karzinogenität	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 5.3. Verschreibungspflichtiges Medikament. Abschnitt 4.2 SmPC: „Die Behandlung mit CABOMETYX sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.“	keine

Fehlende Informationen		
Pädiatrische Patienten (<18 Jahre)	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2 und 5.3 und in der Packungsbeilage 4.2. Verschreibungspflichtiges Medikament. Abschnitt 4.2 SmPC: „Die Behandlung mit CABOMETYX sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.“	keine
Schwangerschaft oder Stillzeit	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.6 und in der Packungsbeilage. Verschreibungspflichtiges Medikament. Abschnitt 4.2 SmPC: „Die Behandlung mit CABOMETYX sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.“	keine
Patienten mit Herzerkrankungen	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2. Verschreibungspflichtiges Medikament. Abschnitt 4.2 SmPC: „Die Behandlung mit CABOMETYX sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.“	keine
Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2. Verschreibungspflichtiges Medikament. Abschnitt 4.2 SmPC: „Die Behandlung mit CABOMETYX sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.“	keine
Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2. Verschreibungspflichtiges Medikament. Abschnitt 4.2 SmPC: „Die Behandlung mit CABOMETYX sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.“	keine
SmPC: Summary of Product Characteristics		

Tabelle 3-K gibt einen Überblick über laufende und geplante Studien des Pharmakovigilanzplans nach der Zulassung.

Tabelle 3-K: Laufende und geplante Studien des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung

Studie/Aktivität Typ, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Adressierte Sicherheits- bedenken	Status (geplant, laufend)	Datum für Einreichung des Interim- oder finalen Berichts (geplant oder tatsächlich)
Prospective non interventional study of cabozantinib tablets in adults with advanced renal cell carcinoma following prior vascular endothelial growth factor (VEGF)- targeted therapy (Kategorie 3)	Primäres Ziel: Beobachtung der Dosisunterbrechungen, Dosisreduktionen oder der Abbrüche der Studienmedikation Cabozantinib aufgrund von UE in der klinischen Praxis der Zweit- oder Folgelinientherapie Sekundäres Ziel: Untersuchung der Therapie von Cabozantinib im klinischen Alltag, Erfassung aller Behandlungsassoziierten UE, Wirksamkeitsendpunkte PFS und Tumoransprechen im klinischen Alltag, Untersuchung des Managements aller behandlungsassoziierten UE während der Behandlung (Hospitalisierungen, Operationen, Notaufnahmen, intensivmedizinische Aufenthalte, Begleitmedikationen, Arzt- und Pflegebesuche, ungeplante Laboruntersuchungen)	Risiko-Nutzen- Abwägung von Cabometyx unter Berücksichtigung der identifizierten Risiken	geplant	Interimsbericht geplant für Q1/2019
PFS: Progressionsfreies Überleben; UE: Unerwünschtes Ereignis				

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen liegen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten vor.

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 liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben für Abschnitt 3.4 wurden der Fachinformation und dem RMP zu Cabozantinib (CABOMETYX) entnommen (Ipsen Pharma GmbH, 2016; Ipsen Pharma GmbH, 2017).

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] Ipsen Pharma GmbH. 2016. Fachinformation Cabozantinib (CABOMETYX™) 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten, Stand: September 2016 Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 31.07.2017].
- [2] Ipsen Pharma GmbH. 2017. CABOMETYX™ Risk Management Plan Version 2.0, Stand: April 2017.