

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Cabozantinib-L-malat (CABOMETYX®)*

Ipsen Pharma GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 04.06.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>7</b>
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	25

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	8
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

**Erweitertes Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1-A: Positive und negative Effekte von Cabozantinib gegenüber Sunitinib..... 17

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AXL	Synonym für growth arrest specific 6-Rezeptor (Rezeptortyrosinkinase)
c-MET	Mesenchymal-epithelial transition factor Protoonkogen-Rezeptortyrosinkinase (Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein)
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
FLT3	Fms-artige Tyrosinkinase 3
GAS6	Growth arrest specific 6
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HR	Hazard Ratio
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
IRC	Independent Review Committee
INR	International Normalized Ratio
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
KIT	auch: CD117, c-Kit oder Stammzellfaktor-Rezeptor; eine Rezeptortyrosinkinase
MER	Synonym für eine Protoonkogen-Tyrosinkinase
MET-IHC	Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor
MRP2	Multidrug resistance-associated protein 2
mTOR	Mechanistic target of rapamycin
NE	Nicht berechenbar bzw. nicht erreicht
NK	Natural killer
ORR	Gesamtansprechrage
OS	Gesamtüberleben
PD	Programmed cell death protein
PD-L	Programmed cell death Ligand
PFS	Progressionsfreies Überleben

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RCC	Renal cell carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RET	Rearranged during transfection Protoonkogen-Rezeptortyrosinkinase
RMP	Risikomanagement Plan
ROS1	Protoonkogen 1
RR	Relatives Risiko
RTK	Rezeptortyrosinkinase
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TIE-2	Angiopoietin-1-Rezeptor; Rezeptortyrosinkinase mit Immunglobulin- und EGFR-ähnlichen Domänen
TRKB	Tropomyosinrezeptorkinase B
TYRO3	Tyrosinproteinkinase-Rezeptor
UE	Unerwünschtes Ereignis
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor
VHL	Von Hippel-Lindau Tumorsuppressorprotein
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

<b>Name:</b>	Dr. med. Andreas Eitel
<b>Position:</b>	Market Access Manager
<b>Adresse:</b>	Willy-Brandt-Str. 3; 76275 Ettlingen
<b>Telefon:</b>	+49 (0) 7243 184-117
<b>Fax:</b>	+49 (0) 7243 184 39
<b>E-Mail:</b>	<a href="mailto:andreas.eitel@ipsen.com">andreas.eitel@ipsen.com</a>

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Cabozantinib-L-malat</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>CABOMETYX®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XE26</b>

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

Im dominierenden histologischen Subtyp, dem klarzelligem Nierenzellkarzinom, kommt es zur Inaktivierung des von Hippel-Lindau Tumorsuppressorproteins (VHL) und der Hochregulierung von vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor, VEGF) Rezeptoren (VEGFR), was die Angiogenese, die Proliferation, das Überleben und die Migration von Tumorzellen begünstigt. Cabozantinib ist ein kleines Molekül, das mehrere Rezeptortyrosinkinasen (RTK) hemmt, die an Tumorwachstum und Angiogenese, am pathologischen Knochenumbau, an Arzneimittelresistenz und der Entwicklung von Metastasen bei der Krebserkrankung beteiligt sind. Die Hemmwirkung von Cabozantinib wurde an verschiedenen Kinasen untersucht. Cabozantinib wurde dabei als Inhibitor von Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein (c-MET)- und VEGF-Rezeptoren identifiziert. Darüber hinaus hemmt Cabozantinib auch andere Tyrosinkinasen wie den GAS6-Rezeptor (AXL), Rearrangend during transfection Protoonkogen-Rezeptortyrosinkinase (RET), Protoonkogen 1 (ROS1), Tyrosinproteinkinase-Rezeptor (TYRO3), MER, den Stammzellfaktor-Rezeptor (KIT), TRKB, Fms-artige Tyrosinkinase-3 (FLT3) und Angiopoietin-1-Rezeptor; Rezeptortyrosinkinase mit Immunglobulin- und EGFR-ähnlichen Domänen (TIE-2).

Andere derzeit in Deutschland zugelassene Optionen für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom sind:

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Zytokine (Interferon alpha, Interleukin-2): stimulieren Immunzellen wie Natural killer (NK)-Zellen, T- bzw. B-Lymphozyten und Makrophagen, werden aber kaum noch eingesetzt
- Tyrosinkinase-Inhibitoren (Axitinib (nicht für die Erstlinientherapie), Lenvatinib (in Kombination mit Everolimus nicht für die Erstlinientherapie), Pazopanib, Sorafenib (nur eingeschränkt für die Erstlinientherapie), Sunitinib, Tivozanib): inhibieren die Signalweiterleitung durch den VEGF-Rezeptor
- Anti-VEGF-Antikörper (Bevacizumab in Kombination mit Interferon-alpha): bindet an den Gefäßwachstumsfaktor VEGF und hemmt dadurch die Bindung von VEGF an entsprechende Rezeptoren
- Mechanistic target of rapamycin (mTOR)-Inhibitoren: Everolimus (nicht für die Erstlinientherapie), Temsirolimus: inhibieren den mTOR Signalweg
- Immun-Checkpoint-Inhibitoren: Nivolumab (nicht für die Erstlinientherapie): blockiert die Interaktion des programmed cell death (PD)-1-Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2. Dadurch werden T-Zellreaktionen einschließlich der Tumorabwehrreaktion potenziert

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
CABOMETRYX ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms ( <i>renal cell carcinoma</i> , RCC) <ul style="list-style-type: none"> <li>- bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko (siehe Abschnitt 5.1<sup>1</sup>)</li> <li>- [...]</li> </ul>	08.05.2018	B
a: Angabe „A“ bis „Z“. 1 Die Patienten mussten ein mittleres oder hohes Risiko aufweisen, wie es gemäß den Kategorien der Risikogruppen durch das International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) definiert wurde.		

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p>CABOMETYX ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (<i>renal cell carcinoma</i>, RCC)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- [...]</li> <li>- bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskularer endothelialer Wachstumsfaktor).</li> </ul>	09. September 2016
<p>Cabozantinib ist in anderer Darreichungsform und Wirkstärke und somit als Arzneimittel nicht austauschbar unter dem Handelsnamen COMETRIQ® am 21. März 2014 im zentralen Verfahren bei der EMA als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen worden (conditional approval). Die entsprechende Indikation lautet: „<i>Cometriq ist indiziert für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.</i>“</p>	21. März 2014

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
B1	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem Risiko	Kombinationstherapie mit Bevacizumab + Interferon-alfa oder Monotherapie mit Pazopanib oder Sunitinib
B2	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit hohem Risiko	Temsirolimus

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA, zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat am 30. November 2017 stattgefunden (Beratungsanforderung 2017-B-235). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 15. Dezember 2017 niedergelegt. Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für Cabozantinib bestimmt:

B1. Patienten mit intermediärer Prognose (IMDC-Score 1 oder 2): Vergleichstherapie Kombinationstherapie mit Bevacizumab + Interferon-alfa oder Monotherapie mit Pazopanib oder Sunitinib

B2. Patienten mit ungünstiger Prognose (IMDC-Score  $\geq$  3): Vergleichstherapie Temsirolimus

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

Der Nachweis des Zusatznutzens von Cabozantinib wird für die Population B1 gegenüber der zVT Sunitinib gezeigt und basiert auf den Ergebnissen der direktvergleichenden Studie CABOSUN, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Cabozantinib vs. Sunitinib bei 157 Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit fortgeschrittenem, metastasiertem RCC untersucht wurde, die nicht vorbehandelt waren und ein mittleres oder hohes Risiko nach IMDC-Kriterien aufwiesen. Für die Population B2 liegt keine direkt vergleichende Studie gegenüber der zVT Temsirolimus vor und die Durchführung eines indirekten Vergleichs war nicht möglich, da keine geeigneten Studien mit Temsirolimus identifiziert werden konnten.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

### **Patientenpopulation B1**

Für die Herleitung des Zusatznutzens wurde die Phase II Studie CABOSUN herangezogen. Wegen des offenen Designs der Studie wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und damit auch auf Endpunktebene als hoch bewertet. Insgesamt kann mit der Studie CABOSUN daher für alle erhobenen Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

#### ***Gesamtüberleben (OS) (Follow-up Analyse 01. Juli 2017)***

Die mediane Überlebensdauer [95%-KI] lag im Cabozantinib-Arm mit 26,6 [14,6, NE] Monaten deutlich über der des Sunitinib-Arms mit 21,2 [16,3; 27,4] Monaten. Es ergab sich im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für Tod um 20 % (HR [95%-KI]: 0,80 [0,53; 1,21]). Es wurde eine signifikante Effektmodifikation bezüglich des Subgruppenmerkmals MET-IHC-Status festgestellt. In der Subgruppe mit positivem MET-IHC Status zeigte sich im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für Tod um 71 % (HR [95%-KI]: 0,29 [0,15; 0,59]). In den Subgruppen mit negativem oder fehlendem MET-IHC Status zeigten sich numerisch entgegen gerichtete Effekte (MET-IHC Status negativ: HR [95%-KI]: 1,42 [0,75; 2,69]; MET-IHC Status fehlend: HR [95%-KI]: 2,85 [0,98; 8,33]). Die Ergebnisse für weitere Datenschnitte waren vergleichbar.

#### ***Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet durch Independent Review Committee (IRC) (finale Analyse: 15. September 2016)***

Die mediane progressionsfreie Überlebensdauer [95%-KI] lag im Cabozantinib-Arm bei 8,6 [6,8; 14,0] Monaten und im Sunitinib-Arm bei 5,3 [3,0; 8,2] Monaten. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Sunitinib-Arm eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Tod oder Progression um 52 % (HR [95%-KI]: 0,48 [0,31; 0,74]).

Die Ergebnisse bei Prüfarzt-Bewertung waren konsistent.

***Gesamtansprechen bewertet durch Independent Review Committee (IRC) (finale Analyse: 15. September 2016)***

Die Teilnehmer erreichten maximal ein partielles Ansprechen, davon 16 Teilnehmer (20 %) im Cabozantinib-Arm und 7 Teilnehmer (9 %) im Sunitinib-Arm. Die Gesamtansprechrate (ORR) zeigte numerische Vorteile zu Gunsten von Cabozantinib (RR [95%-KI]: 2,26 [0,98; 5,18]) und untermauern die Vorteile im PFS.

***Gesamtansprechen bewertet durch Prüfarzt (Follow-up Analyse 01. Juli 2017)***

Auf Basis der prüfarztbestätigten Bewertungen des Tumoransprechens für die Follow-up Analyse (Stand: 1. Juli 2017) erreichten zwei Teilnehmer im Cabozantinib-Arm ein vollständiges Ansprechen. Ein partielles Ansprechen erreichten im Cabozantinib-Arm mehr als doppelt so viele Patienten wie im Sunitinib-Arm (n=28 Patienten (35 %) vs. n=9 Patienten (12 %)). Die Gesamtansprechrate war im Cabozantinib-Arm statistisch signifikant höher als im Sunitinib-Arm (RR [95%-KI]: 3,07 [1,55; 6,08]).

***Unerwünschte Ereignisse (Follow-up Analyse 01. Juli 2017)***

Cabozantinib zeigte gegenüber Sunitinib eine numerische Reduktion des Risikos für mindestens ein schwerwiegendes UE (SUE) um 22 % (HR [95%-KI]: 0,78 [0,50; 1,23]). Das Risiko eines UE, das zum Therapieabbruch führt, war unter Cabozantinib gegenüber Sunitinib um 15 % (HR [95%-KI]: 0,86 [0,42; 1,73]) reduziert. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) betrug im Cabozantinib-Arm 2,4 [2,1; 3,7] Monate und im Sunitinib-Arm 2,1 [1,1; 2,5] Monate. Somit ergab sich im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für das Auftreten eines schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) um 19 % (HR [95%-KI]: 0,81 [0,56; 1,19]). Bezüglich spezifischer UE ergab sich im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos für das erste Auftreten einer schweren „Verringerung der Thrombozytenzahl“ (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (HR [95%-KI]: 0,10 [0,01; 0,84]). Das Risiko für das erste Auftreten eines schweren UE der SOC „Untersuchungen“ (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (HR [95%-KI]: 0,37 [0,18; 0,78]) und das Risiko für das erste Auftreten eines schweren UE der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  waren im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm ebenfalls statistisch signifikant verringert (HR [95%-KI]: 0,17 [0,04; 0,84]). Für weitere spezifische UE zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Angaben zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.

**Population B2**

In der CABOSUN-Studie sind die Ergebnisse für die Population B2 mit der Gesamtpopulation vergleichbar, für die sich ein Vorteil von Cabozantinib gegenüber Sunitinib gezeigt hat.

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
B1	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem Risiko	Ja
B2	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit hohem Risiko	Nein

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

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

**Population B1**

Tabelle 1-A: Positive und negative Effekte von Cabozantinib gegenüber Sunitinib.

Endpunktkategorie	Positive Effekte	Negative Effekte
<b>Gesamtmortalität</b>	<u>Patienten mit einem positiven MET-IHC-Status</u> Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	
<b>Schwerwiegende bzw. schwere Symptome</b>	<u>Progressionsfreies Überleben</u> Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <u>Gesamtansprechrates</u> Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	
<b>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</b>	<u>Zeit bis zu CTCAE-Grad <math>\geq</math> 3 Untersuchungen</u> Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen <u>Zeit bis zu CTCAE-Grad <math>\geq</math> 3 Thrombozytenzahl vermindert</u> Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen <u>Zeit bis zu CTCAE-Grad <math>\geq</math> 3 Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u> Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	

CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;  
UE: Unerwünschtes Ereignis

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau ergeben sich drei positive und kein negativer Effekt bezüglich Mortalität und Morbidität von Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib. In den Endpunkten der Verträglichkeit gab es für schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen drei Vorteile und keine Nachteile von Cabozantinib gegenüber Sunitinib (Tabelle 1-A). Unter Abwägung der Nutzen- und Schadensaspekte ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib. Generell zeigen alle Auswertungen der finalen Analysen ähnliche Ergebnisse zu den Follow-up Analysen, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal MET-IHC-Status. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist oberstes Ziel der palliativen Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms und wird durch Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib bei Patienten mit positivem MET-IHC-Status signifikant verbessert, während sich bei Patienten mit negativem MET-IHC-Status kein Behandlungsunterschied zeigt. Demnach ergibt sich für Patienten mit positivem MET-IHC-Status ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen bezüglich des Gesamtüberlebens.

Aus Sicht der Ipsen Pharma GmbH stellen die Morbiditätsendpunkte PFS und ORR eine hohe klinische Relevanz für die Kontrolle des Krankheitsverlaufs beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom dar. Für beide Endpunkte zeigte Cabozantinib jeweils einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu Sunitinib. Für beide Endpunkte wird daher ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Sunitinib abgeleitet.

Bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit zeigt Cabozantinib bezüglich der schwerwiegenden Nebenwirkungen SUE, schwere UE und UE, die zum Therapieabbruch führen, keinen Unterschied gegenüber Sunitinib. Cabozantinib hat zudem einen Vorteil bezüglich dreier schwerer oder schwerwiegender Nebenwirkungen. Bezüglich Verträglichkeit ergibt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Der Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet sich in einem beträchtlichen Vorteil in relevanten Verträglichkeitsendpunkten ohne Nachteile in anderen Verträglichkeitsendpunkten für alle Patienten und einer erheblichen Verlängerung des Überlebens bei Patienten mit positivem MET-IHC-Status. Cabozantinib ist somit eine neue Therapieoption in der Erstlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit mittlerem Risiko, die eine nachhaltige und gegenüber der zVT Sunitinib bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens gezeigt hat. Cabozantinib deckt den therapeutischen Bedarf an Arzneimitteln im vorliegenden Anwendungsgebiet, indem es bei guter Verträglichkeit das Fortschreiten der Erkrankung wirksam aufhält.

**Population B2**

In der Population B2 konnte kein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Temsirolimus abgeleitet werden, da für die Teilpopulation der Patienten mit hohem Risiko keine entsprechende Studie vorliegt. Die Durchführung eines indirekten Vergleichs war nicht möglich, da für Temsirolimus keine geeignete Studie identifiziert werden konnte. Gegenüber Sunitinib zeigt sich wie auch für die Population B1 ein Vorteil.

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

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

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

Cabozantinib ist zugelassen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko. Unter fortgeschrittener Erkrankung versteht sich in der Regel die lokale Invasion von perirenal Geweben oder eine Besiedlung von Lymphknoten mit oder ohne Fernmetastasierung. Dies entspricht den Stadien III und IV. Prinzipiell kann auch in den Stadien III und IV eine chirurgische Resektion des Tumors mit kurativem Ziel zum Einsatz kommen. Dies nimmt, falls erfolgreich, Patienten von einer nachfolgenden Therapie mit Cabozantinib aus. Die Chancen auf eine vollständige Entfernung des Tumorgewebes sinken aber bei Patienten in diesen Stadien zunehmend und so können näherungsweise die Stadien III und IV als Ausgangspunkt zur Charakterisierung der Zielpopulation herangezogen werden (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.2.4). Bei Fortschreiten der Erkrankung empfehlen die gültigen Leitlinien eine zielgerichtete Systemtherapie. Sofern die Patienten ein mittleres oder hohes Risiko (mindestens ein Risikofaktor nach den IMDC-Kriterien) aufweisen, ist die Indikation für Cabozantinib gegeben.

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

Bisher in Deutschland als orale Monotherapie zugelassene zielgerichtete Therapieformen haben keine kurative Wirkung und verlängern das mittlere Gesamtüberleben nicht signifikant; die Mortalität bleibt weiterhin hoch. Somit besteht weiterhin ein großer medizinischer Bedarf an Wirkstoffen, die bei guter Verträglichkeit das Fortschreiten der Erkrankung wirksam aufhalten und die Überlebenszeit verlängern.

In der randomisierten Phase-II-Studie CABOSUN lag das mediane PFS im Cabozantinib-Arm bei 8,6 Monaten vs. 5,3 Monate im Sunitinib-Arm (HR [95%-KI]: 0,48 [0,31; 0,74]). Die mediane Gesamtüberlebenszeit bei Patienten unter Cabozantinib war 26,6 Monate gegenüber

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

21,2 Monate bei Patienten unter Sunitinib (HR [95%-KI]: 0,80 [0,53; 1,21]), wobei der Unterschied bei Patienten mit positivem MET-IHC-Status ausgeprägter war (medianes Überleben nicht erreicht (Cabozantinib) vs. 16,3 Monate (Sunitinib); HR [95%-KI]: 0,29 [0,15; 0,59]). Das Verträglichkeitsprofil war gegenüber Sunitinib – dem aktuellen Therapiestandard – mindestens gleichwertig und für einige spezifische UE verbessert.

Mit Cabozantinib steht nun ein Wirkstoff zur Verfügung, der nicht nur eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens bei MET-IHC positiven Patienten nachweisen kann, sondern dies auch mit einem verlängerten PFS, einer höheren Gesamtansprechrate und guter Verträglichkeit verbindet. Dabei profitiert ein großer Anteil der Patienten von einer Cabozantinib-Therapie.

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
B1	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem Risiko	1.699 – 1.953
B2	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit hohem Risiko	543 – 624

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
B1	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem Risiko	Gesamte Population B1	beträchtlich	1.699 – 1.953
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
B1	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem Risiko	71.938,82 €	122.224.060,84 €– 140.496.521,97 €
B2	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit hohem Risiko	71.938,82 €	39.062.781,07 €– 44.889.825,76 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
161.286.841,91 €– 185.386.347,73€

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
B1	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem Risiko	Gesamte Population B1	71.938,82 €	122.224.060,84 €– 140.496.521,97 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
122.224.060,84 €– 140.496.521,97 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
B1	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem Risiko	Bevacizumab (Avas-tin® 25 mg/ml) + Interferon-alfa-2a	Gesamte Po-pulation B1	97.617,31 €	165.851.809,69 €– 190.646.606,43 €
B1	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem Risiko	Pazopanib (Votrient® 200/400 mg Film-tabletten	Gesamte Po-pulation B1	52.672,54 €	89.490.645,46 €– 102.869.470,62 €
B1	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem Risiko	Sunitinib (SUTENT® 12,5/25/37,5/ 50 mg Hart-kapseln	Gesamte Po-pulation B1	55.821,02 €	94.839.912,98 €– 109.018.452,06 €
B2	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit hohem Risiko	Temsirolimus (Torisel® 30 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung	Gesamte Po-pulation B2	60.399,04 €	32.796.678,72 €– 37.689.000,96 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Die empfohlene Dosis Cabozantinib beträgt 60 mg einmal täglich. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, bis der Patient klinisch nicht mehr von der Behandlung profitiert oder eine nicht akzeptable Toxizität auftritt. Cabozantinib-Tabletten sollen im Ganzen geschluckt und nicht zerdrückt werden. Die Patienten müssen angeleitet werden, mindestens 2 Stunden vor der Einnahme und bis 1 Stunde nach der Einnahme von Cabozantinib nichts zu essen.

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

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

Cabozantinib ist ein CYP3A4-Substrat. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Cabozantinib mit Substanzen, die starke CYP3A4-Inhibitoren sind. Die Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren zusammen mit Cabozantinib über einen längeren Zeitraum sollte vermieden werden. Die Anwendung von MRP2-Inhibitoren kann zu einem Anstieg der Cabozantinib-Plasmakonzentrationen führen. Arzneistoffe zur Bindung von Gallensalzen können die Resorption (oder Reabsorption) beeinträchtigen, so dass es möglicherweise zu einer verringerten Exposition kommt. Cabozantinib kann die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten P-gp-Substraten potenziell erhöhen.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung von Cabozantinib ist durch Plasmaprotein-Verdrängung eine Wechselwirkung mit Warfarin möglich. Bei dieser Kombination sollten die INR (International Normalized Ratio)-Werte kontrolliert werden.

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

**Informationen zum Risk Management Plan (RMP)**

Im RMP zu Cabozantinib werden folgende wichtige identifizierte Risiken genannt:

- Gastrointestinale Perforationen
- Gastrointestinale und nicht-gastrointestinale Fisteln
- Thromboembolische Ereignisse
- Blutungen (Grad  $\geq 3$ )
- Wundheilungsstörungen
- Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom
- Osteonekrose

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