

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

Cabozantinib-L-malat (Cabometyx®)

Ipsen Pharma GmbH

Modul 3 B

*Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei
nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder
hohem Risiko*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis mit zusätzlichen Tabellen	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	16
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	21
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	28
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	29
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	33
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	33
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	37
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	41
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	45
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	49
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	50
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	51
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	52
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	55
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	55
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	63
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	63
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	64
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	68
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	68
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	68

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	28
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	34
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	36
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	41
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	47
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

Tabellenverzeichnis mit zusätzlichen Tabellen

	Seite
Tabelle 3-A: TNM-Klassifikation nach Ljungberg et al., 2018.....	14
Tabelle 3-B: Stadieneinteilung nach Union for International Cancer Control (UICC)- Kriterien (DGHO, 2018)	15
Tabelle 3-C: Ergebnisse der CABOSUN-Studie (1): Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben.....	19
Tabelle 3-D: Ergebnisse der CABOSUN-Studie (2): Gesamtansprechrates.....	20
Tabelle 3-E: Beobachtete Inzidenz und 1-Jahresprävalenz von Nierentumoren in Deutschland (ICD-10 C64; Fallzahlen von 1999-2014)	24
Tabelle 3-F: Prognostizierte Fallzahlen der 1-Jahresinzidenz von Nierentumoren (ICD-10 C64; 2018–2023)	24
Tabelle 3-G: Prognostizierte Fallzahlen der 1-Jahresprävalenz von Nierentumoren (ICD-10 C64; 2018–2023)	25
Tabelle 3-H: Basis der für das Jahr 2018 prognostizierten Fallzahlen der inzidenten Nierentumoren (ICD-10 C64) zur Herleitung der Zielpopulation	27
Tabelle 3-I: Herleitung der Größe der Zielpopulation	27
Tabelle 3-J: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen	43
Tabelle 3-K: Empfohlene CABOMETYX-Dosisanpassungen beim Auftreten von Nebenwirkungen	56
Tabelle 3-L: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken.....	65
Tabelle 3-M: Zusammenfassung der geplanten Maßnahmen zur Risikominimierung	65
Tabelle 3-N: Laufende und geplante Studien des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung....	67

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C64, Deutschland 2013-2014 (RKI, 2017a)	23

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.
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DDD	Defined daily dose
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DKH	Deutsche Krebshilfe
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	Glutamytransferase
HR	Hazard ratio
ICD-10	International statistical classification of diseases and related health problems version 10
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
IU	International unit
KI	Konfidenzintervall
MDCK	Madin-Darby canine kidney
MDR	Multi drug resistance

Abkürzung	Bedeutung
MET	Mesenchymal-epithelial transition factor Protoonkogen-Rezeptortyrosinkinase
MRP	Multidrug resistance-associated protein
mTOR	Mechanistic target of rapamycin
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ORR	Objective response rate (Gesamtansprechrte)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
P-gp	P-Glykoprotein
PPES	Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom
PPI	Protonenpumpenhemmer
RCC	Renal cell carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
RPLS	Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom
RR	Relative risk (Relatives Risiko)
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	Tumor-Nodus-Metastase
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

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

Cabozantinib-L-malat (CABOMETYX®), im folgenden Cabozantinib genannt, „ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (*renal cell carcinoma*, RCC):

- bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko (siehe Abschnitt 5.1)
- bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskularer endothelialer Wachstumsfaktor).“ (Ipsen Pharma GmbH, 2018)

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf Cabozantinib in der Erstlinientherapie.

Aus dem betrachteten Anwendungsgebiet und dem Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (G-BA, 2017 siehe Abschnitt 3.1.2) ergeben sich folgende zweckmäßige Vergleichstherapien:

B1. Patienten mit mittlerem Risiko: Vergleichstherapie Kombinationstherapie mit Bevacizumab + Interferon-alfa oder Monotherapie mit Pazopanib oder Sunitinib

B2. Patienten mit hohem Risiko: Vergleichstherapie Temsirolimus

In der Zulassungsstudie A6181030 von Sunitinib, in der ein Wirksamkeitsvorteil von Sunitinib gegenüber Interferon-alfa bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom belegt wurde, waren Patienten mit günstigem (36 %), intermediärem (57 %) und ungünstigem Risikoprofil (7 %) nach Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)-Kriterien eingeschlossen (Motzer et al., 2007). Auf dieser Studie basieren die Empfehlungen für Sunitinib zur Behandlung nicht vorbehandelter Erwachsener mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom unabhängig vom Risikoprofil in der National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie (NCCN, 2018) und European Association of Urology Guideline (EAU)-Leitlinie (Ljungberg et al., 2016). Ipsen Pharma stimmt der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss zu, weist jedoch darauf hin, dass sich seit dem Beratungsgespräch am 30.11.2017 die Therapieempfehlungen der EAU-Leitlinie geändert hat. In der aktualisierten EAU-Leitlinie wird für die Erstlinienbehandlung von klarzelligem, fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigen Risikoprofil nach IMDC bevorzugt die Kombination Ipilimumab + Nivolumab (in Deutschland derzeit nicht zugelassen) und sekundär Cabozantinib, Sunitinib oder Pazopanib empfohlen (Ljungberg et al., 2018). Von der Verwendung von Temsirolimus bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil wird abgeraten (Ljungberg et al., 2018). Deshalb ist aus Sicht von Ipsen Pharma Sunitinib unabhängig vom Risikoprofil als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Mit der Studie CABOSUN liegt eine direkt vergleichende Studie von Cabozantinib gegenüber Sunitinib vor, in der ebenfalls Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil nach IMDC-Kriterien eingeschlossen sind. In Modul 4 ist beschrieben, dass in der CABOSUN-Studie von keiner Effektmodifikation durch Zugehörigkeit zu einer IMDC-Risikokategorie auszugehen ist, sodass die gezeigten Effekte auch für die Teilpopulation mit ungünstigem Risikoprofil gelten können.

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. 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 (G-BA, 2017). Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für Cabozantinib bestimmt (G-BA, 2017):

- 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 ≥ 3): Vergleichstherapie Temsirolimus

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben in Abschnitt 3.1.2 beruhen auf der Fachinformation zu Cabozantinib und der Niederschrift zum Beratungsgespräch und aktuellen Leitlinien in der Indikation Nierenzellkarzinom.

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), 2017. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-235. Data on file.*
- [2] Ipsen Pharma GmbH, 2018. *Fachinformation CABOMETYX™ 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten (Stand Mai 2018)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021250>, abgerufen am: 28.05.2018.
- [3] Ljungberg B., Albiges L., Bensalah K., Bex A., Giles R. H., Hora M., Kuczyk M. A., Lam T., Marconi L., Merseburger A. S., Powles T., Staehler M., Volpe A., Abu-Ghanem Y., Dabestani S., Fernandez-Pello Montes S., Hofmann F. und Tahbaz, R., 2018. *EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2018*. Verfügbar unter: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>, abgerufen am: 30.05.2018.
- [4] Ljungberg B., Albiges L., Bensalah K., Bex A., Giles R. H., Hora M., Kuczyk M. A., Lam T., Marconi L., Merseburger A. S., Powles T., Staehler M., Volpe A., Dabestani S., Fernandez-Pello Montes S., Hofmann F. und Tahbaz, R., 2016. *EAU-Guidelines Renal Cell Carcinoma 2016*. Verfügbar unter: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>, abgerufen am: 09.08.2017.
- [5] Motzer R. J., Hutson T. E., Tomczak P., Michaelson M. D., Bukowski R. M., Rixe O., Oudard S., Negrier S., Szczylik C., Kim S. T., Chen I., Bycott P. W., Baum C. M. und Figlin, Robert A., 2007. *Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma*. The New England Journal of Medicine 356 (2), S. 115–124.
- [6] National Comprehensive Cancer Network® (NCCN), 2018. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) – Kidney Cancer, Version 4.2018 – April 23, 2018. Data on File.*

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Epidemiologie und Verlauf

Der prozentuale Anteil von Nierenkarzinomen an allen neudiagnostizierten Krebserkrankungen in Deutschland liegt zwischen 2,4 % (bei Frauen) und 3,8 % (bei Männern) (RKI, 2017a). Knapp 96 % dieser auftretenden Nierenkarzinome sind Nierenzellkarzinome (RKI, 2017a). Mit einer 5-Jahreprävalenz von 36.200 betroffenen Männern und 21.900 Frauen sind Männer etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen (RKI, 2017a). Die altersstandardisierten Neuerkrankungsraten sind über die beobachteten Zeiträume weitgehend konstant. So lässt sich bezüglich der absoluten Erkrankungszahlen zwischen den Jahren 1999 bis 2014 bei Frauen eine leichte Steigerung um etwa 25 Fälle (0,47%) pro Jahr beobachten, die bei Männern bei etwa 113 Fälle (1,32 %) pro Jahr liegt (RKI, 2017a, 2017b). Das Nierenzellkarzinom ist in den meisten Fällen eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters (Abbildung 1). Bei Männern liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 67 Jahren, bei Frauen bei 72 Jahren (RKI, 2017a). Die klinische Prognose nach einer Nierenzellkarzinom-Diagnose ist in frühen Stadien im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen relativ günstig. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate lag 2013/14 bei 66 % (Männer) bis 68 % (Frauen). Die 10-Jahres-Überlebensrate wurde für 2013/2014 mit 51 % (Männer) bis 53 % (Frauen) angegeben (RKI, 2017a). Die Prognose hängt dabei wesentlich vom Stadium ab, in dem die Erkrankung erkannt wird. So zeigte sich ein relatives Überleben von 92,8 % nach 10 Jahren von Patienten im UICC-Stadium I (Union for International Cancer Control, Stadieneinteilung (siehe Tabelle 3-B)) 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 73,6 bzw. 58,8 % zurückgegangen. Bei Patienten des Stadiums IV betrug das relative 10-Jahres-Überleben nur noch 8,0 % (Tumorregister München, 2017).

Symptomatik

Klassische Symptome eines Nierenkarzinoms sind Hämaturie, Flankenschmerz und tastbare Raumforderung, sowie neu aufgetretene Varikozelen. Viele Karzinome bleiben jedoch über längere Zeit asymptomatisch. Daher wurden in den letzten Jahren bis zu 50 % der Nierenzellkarzinome zufällig im Rahmen von abdominalen Routineuntersuchungen entdeckt. Weitere mögliche Symptome sind unspezifische Anzeichen wie Gewichtsabnahme, Müdigkeit und Anämie. Metastasen-bedingte Symptome treten in Relation zur Lokalisation der Metastasen auf: so kann sich pulmonaler Befall durch Husten und Dyspnoe manifestieren (DGHO, 2018).

Ursachen

Die Pathophysiologie des Nierenzellkarzinoms ist durch die Dysregulation unterschiedlicher Stoffwechselwege gekennzeichnet. Histologisch lassen sich die Nierenzellkarzinome in verschiedene Kategorien aufteilen, wobei klarzellige Karzinome 75–80 % der Tumore ausmachen. In diesem dominierenden histologischen Subtyp kommt es zur Inaktivierung des von Hippel-Lindau Tumorsuppressorproteins (VHL) und der Hochregulierung von Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor (VEGFR), was die Angiogenese, die Proliferation, das Überleben und die Migration von Tumorzellen begünstigt (Choueiri et al., 2015; Choueiri et al., 2016). Die Inaktivierung des VHL-Gens alleine führt jedoch nicht zur Entstehung eines Nierenzellkarzinoms. Mutationen können sich auch in weiteren Genen finden. In einer Subgruppe des klarzelligen Nierenkarzinoms finden sich Alterationen im Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR)-Signalübertragungsweg (DGHO, 2018). 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 (Strigley 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., 2017; Ljungberg et al., 2018). Als nicht modifizierbarer Risikofaktor ist die terminale Niereninsuffizienz bekannt (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 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).

Behandlung

Eine radikale oder partielle Nephrektomie ist die einzig kurative Option zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms, diese ist jedoch hauptsächlich in den frühen Stadien der Erkrankung indiziert. Die Behandlung fortgeschrittener, metastasierter Nierenzellkarzinome ist fast immer palliativ. In diesem Fall ist eine systemische Therapie angezeigt. Die Empfehlungen der Leitlinien zur systemischen Erstlinienbehandlung sind in Abschnitt 3.2.2 dargestellt.

Diagnostik

Verdachtsdiagnosen auf Basis neu aufgetretener Symptome werden mittels hochauflösender bildgebender Diagnostik bestätigt: Sonographie der Nieren und des Abdomens, Computertomographie des Abdomens mit jodhaltigem Kontrastmittel oder Magnetresonanztomographie (MRT) mit jodfreiem Kontrastmittel bei Niereninsuffizienz oder Allergie gegen jodhaltige Kontrastmittel. Laboruntersuchungen prüfen den Status des Blutes und des Urins (DGHO, 2018). Der histologische Subtyp des Nierenzellkarzinoms wird nach WHO-Kriterien klassifiziert (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2017). Bei Bestätigung der Diagnose des Nierenzellkarzinoms ist die Ausbreitungsdiagnostik über CT (Thorax, Abdomen) sowie Skelettszintigraphie und Schädel-CT/-MRT angezeigt. (DGHO, 2018).

Klassifikation

Nierenzellkarzinome können in eine Vielzahl histopathologischer Subtypen differenziert werden (Ljungberg et al., 2018). Zur klinisch-wissenschaftlichen Klassifikation, Stadieneinteilung und Entscheidungsfindung ist in erster Linie das Tumor-Nodus-Metastase (TNM)-System gebräuchlich (Ljungberg et al., 2018). Sein prognostischer Wert wurde in mehreren Studien bestätigt (Kim et al., 2011; Novara et al., 2010). Es beschreibt die Tumorerkrankung auf Basis des Primärtumors (T), des Befalls regionärer Lymphknoten (N) und des Auftretens entfernter Metastasen (M) (Tabelle 3-A). Diese Befunde werden zu einer Einteilung in vier Stadien der Krankheitsschwere nach Union for International Cancer Control (UICC)-Kriterien kombiniert (DGHO, 2018) (Tabelle 3-B):

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 Ljungberg et al., 2018

T – Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Hinweis auf einen Primärtumor
T1	Tumor ≤ 7 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere (T1a): Tumor ≤ 4 cm, begrenzt auf die Niere (T1b): Tumor > 4 cm, aber ≤ 7 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor > 7 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere (T2a): Tumor > 7 cm, aber ≤ 10 cm in größter Ausdehnung (T2b): Tumor > 10 cm, begrenzt auf die Niere

T3	Tumor breitet sich in größere Venen aus oder infiltrierte direkt perirenales Gewebe, jedoch nicht in die ipsilaterale Nebenniere und nicht über die Gerota-Faszie (Fascia renalis) hinaus (T3a): Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Nierenvene oder ihre segmentalen Äste (mit muskulärer Wand) oder mit Infiltration des perirenales und/oder peripelvinen Fettgewebes, aber nicht über die Gerota-Faszie (Fascia renalis) hinaus (T3b): Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Vena cava unterhalb des Zwerchfells (T3c): Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Vena cava oberhalb des Zwerchfells oder mit Infiltration der Wand der Vena cava
T4	Tumor infiltrierte über die Gerota-Faszie hinaus (eingeschlossen die kontinuierliche Ausbreitung in die ipsilaterale Nebenniere)
Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in regionärem/n Lymphknoten
Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 3-B: Stadieneinteilung nach Union for International Cancer Control (UICC)-Kriterien (DGHO, 2018)

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium IV	T4	Beliebiges N	M0
	Beliebiges T	Beliebiges N	M1

Des Weiteren können prognostische Modelle Patienten unter Berücksichtigung prognostischer Risikofaktoren verschiedenen Risikoprofilen zuordnen. Das jeweilige Risikoprofil korreliert dabei mit entsprechend besseren oder schlechteren Prognoseaussichten bezüglich des Gesamtüberlebens und beeinflusst die Wahl einer patienten-spezifischen Therapie. Das gängigste prognostische Modell wurde vom International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) entwickelt (Heng et al., 2013). Die Klassifizierung erfolgt anhand des Vorhandenseins folgender Risikofaktoren:

- Karnofsky Performance Status < 80 %

- Zeitraum von Diagnose Nierenzellkarzinom bis zu Beginn der Systemtherapie (≤ 12 Monate)
- Hämoglobin niedriger als Normwert
- Korrigiertes Serumkalzium höher als der Normwert (>10 mg/dl)
- Neutrophilen-Anzahl höher als Normwert
- Thrombozyten höher als Normwert

Abhängig von der Anzahl der zutreffenden Risikofaktoren werden Patienten dem günstigen (0 Risikofaktoren), intermediären (1–2 Risikofaktoren) oder ungünstigen (≥ 3 Risikofaktoren) Risikoprofil zugeordnet

Zielpopulation von Cabozantinib

Cabozantinib ist zugelassen für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko (Ipsen Pharma GmbH, 2018a).

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. Bei lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom wird in der Regel eine radikale Nephrektomie (DGHO, 2018; Escudier et al., 2016; Ljungberg et al., 2018) empfohlen. Allerdings sinken die Chancen auf eine vollständige Entfernung des Tumorgewebes bei Patienten in diesen Stadien zunehmend. Bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (mRCC) stellt die Nephrektomie meistens nur eine unterstützende palliative Behandlungsform dar und eine zusätzliche systemische Behandlung ist notwendig (Ljungberg et al., 2018). Insofern können näherungsweise die Stadien III und IV als Ausgangspunkt zur Charakterisierung der Zielpopulation herangezogen werden (siehe auch Abschnitt 3.2.4).

Des Weiteren werden in der Zielpopulation nur Patienten berücksichtigt, die einem intermediären oder ungünstigen Risikoprofil nach IMDC Kriterien zuzuordnen sind und bei welchen somit ≥ 1 der definierten Risikofaktoren zutreffen.

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 (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 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 (Escudier et al., 2016; Ljungberg et al., 2018; Motzer et al., 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 (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2017; Motzer et al., 2000). Auch die Immuntherapie mit den Zytokinen Interleukin-2 oder Interferon-alfa in Monotherapie wird nicht mehr empfohlen, da klinische Studien bei bedeutenden Nebenwirkungen trotz verbesserter Ansprechraten keine Vorteile beim Gesamtüberleben gezeigt hatten (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2017; McDermott et al., 2005; Yang et al., 2003).

Als Erstlinientherapien sind gegenwärtig Substanzen aus den Wirkstoffklassen der Tyrosinkinase-Inhibitoren (Sunitinib, Pazopanib, Sorafenib (mit Einschränkungen) oder Tivozanib) und mTOR-Inhibitoren (Temsirolimus), sowie der Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab (in Kombination mit Interferon-alfa) zugelassen. Die Wahl des empfohlenen Wirkstoffes wird dabei hauptsächlich auf Basis der Risikoklassifizierung zu einem günstigen, intermediären oder ungünstigen Risikoprofil getroffen. Dabei werden Patienten wie bereits beschrieben abhängig vom Vorhandensein bestimmter Risikofaktoren den Risikoprofilen zugeordnet (Heng et al., 2013; Motzer et al., 2017).

Das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfiehlt in seiner Leitlinie bei nicht-resezierbarem, vorwiegend klarzelligem, fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom für die Erstlinie neben der Teilnahme an klinischen Studien mit starker Evidenz über alle Risikogruppen hinweg eine Behandlung mit Sunitinib oder Pazopanib. Für Patienten mit einem intermediären oder ungünstigen Risikoprofil wird bevorzugt die Kombination Ipilimumab + Nivolumab (in Deutschland derzeit nicht zugelassen) empfohlen, während in der ungünstigen Risikogruppe weiterhin auch Temsirolimus empfohlen wird. Cabozantinib wird für Patienten mit intermediärem oder ungünstigen Risikoprofil als Behandlungsalternative genannt (NCCN, 2018).

Die European Association of Urology (EAU) empfiehlt in ihrer Leitlinie für die Erstlinienbehandlung von klarzelligem, fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom bei Patienten mit günstigem Risikoprofil nach IMDC Sunitinib oder Pazopanib, bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigen Risikoprofil bevorzugt die Kombination Ipilimumab + Nivolumab (in Deutschland derzeit nicht zugelassen) und sekundär Cabozantinib, Sunitinib oder Pazopanib (Ljungberg et al., 2018). Von der Verwendung von Temsirolimus bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil wird abgeraten (Ljungberg et al., 2018).

Die Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) differenziert ebenfalls nach Risikogruppen. Basierend auf starker Evidenzlage wird für Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil vorrangig Sunitinib, Pazopanib und Bevacizumab + Interferon-alfa

empfohlen, während basierend auf relativ schwacher Evidenzlage für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil eine Behandlung mit Temezirolimus empfohlen wird, mit den Therapieoptionen Sunitinib, Sorafenib und Pazopanib (Escudier et al., 2016). Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) empfiehlt für Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil vorrangig Sunitinib, Pazopanib, Bevacizumab + Interferon-alfa, sowie Tivozanib und für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil Temezirolimus, mit der Option Sunitinib (DGHO, 2018). Die deutsche S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) empfiehlt Patienten mit günstigem und intermediärem Risikoprofil vorrangig Sunitinib, Pazopanib und Bevacizumab + Interferon-alfa, während für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil eine Behandlung mit Temezirolimus mit den Therapieoptionen Sunitinib und Pazopanib empfohlen wird (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2017).

In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu betonen, dass Tyrosinkinase-Inhibitoren 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 nach IMDC Kriterien (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 über dem Normwert, Hämoglobin unter dem Normwert, Neutrophile und Thrombozyten oberhalb des Normwertes und erhöhtes korrigiertes Serumkalzium (>10 mg/dl). Für die Zweitlinien-Behandlung stehen mit und Cabozantinib und Nivolumab Wirkstoffe zur Verfügung, die eine deutliche, signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens in klinischen Studien nachweisen konnten (Choueiri et al., 2015; Choueiri et al., 2016; Ljungberg et al., 2018; Motzer et al., 2015; Motzer et al., 2017).

Der Wirkstoff Cabozantinib ist ein oral verabreichter Multi-Target-Tyrosinkinase-Inhibitor, der mit hoher Affinität an verschiedene Tyrosinasen (mesenchymal-epithelial transition factor Protoonkogen-Rezeptortyrosinkinase (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 Antitumorwirkung von Cabozantinib beruht auf der spezifischen Hemmung dieser Tyrosinasen (siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2).

Basierend auf der Datenlage der klinischen Studie METEOR wurde am 9. September 2016 durch die Europäische Union die Zulassung von Cabozantinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF erteilt.

Für die Erstlinientherapie wurde der Antrag auf Marktzulassung (marketing authorization application) bei der European Medicines Agency (EMA) im August 2017 basierend auf den Ergebnissen der CABOSUN-Studie eingereicht.

In der pivotalen, globalen, randomisierten Phase-II-Studie CABOSUN (Choueiri et al., 2017a; Choueiri et al., 2017b) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Cabozantinib mit Sunitinib

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

bei 157 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärem oder ungünstigen Risiko entsprechend der IMDC-Kriterien verglichen. Als Endpunkte wurden unter anderem das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) (primärer Endpunkt), das Gesamtüberleben (overall survival, OS), die Gesamtansprechrate (objective response rate, ORR) (beides sekundäre Endpunkte) sowie Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte untersucht.

Tabelle 3-C: Ergebnisse der CABOSUN-Studie (1): Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

Studie: CABOSUN	Cabozantinib			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI], p-Wert ^a	
Progressionsfreies Überleben (bewertet durch ein unabhängiges radiologisches Komitee)								
<i>Finaler Datenschnitt 15.09.2016</i>								
ITT-Population	79	43 (54)	8,6 [6,8; 14,0]	78	49 (63)	5,3 [3,0; 8,2]	0,48 [0,31; 0,74], 0,0008	
Gesamtüberleben								
<i>Finaler Datenschnitt 13.01.2017</i>								
ITT-Population	79	38 (48)	30,3 [14,6; NE]	78	45 (58)	21,0 [16,3; 27,0]	0,74 [0,47; 1,14], 0,1700	
<i>Follow-up Analyse 01.07.2017</i>								
ITT-Population	79	43 (54)	26,6 [14,6; NE]	78	47 (60)	21,2 [16,3; 27,4]	0,80 [0,53; 1,21], 0,2885	
a: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell und p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test (die Stratifizierungsfaktoren sind dieselben, die hinsichtlich der Randomisierung verwendet wurden).								
HR: Hazard ratio; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppenzuteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Todesfälle; NE: nicht bestimmbar.								

Der finale Datenschnitt ist entsprechend dem Studienbericht (Exelixis Inc., 2017) für die Endpunkte folgendermaßen definiert: Gesamtüberleben: 13. Januar 2017, alle anderen Endpunkte: 15. September 2016 (siehe auch Modul 4).

Cabozantinib weist eine 52 %-ige Verringerung der Tumorprogressionsrate im Vergleich zu Sunitinib auf (finaler Datenschnitt vom 15. September 2016 für den durch ein Unabhängiges radiologisches Komitee bewerteten primären Endpunkt PFS) (siehe Tabelle 3-C).

Für den Endpunkt OS zeigte sich sowohl für den finalen Datenschnitt (13. Januar 2017) als auch in der Follow-Up-Analyse (Datenschnitt: 1. Juli 2017) eine numerische Verlängerung des OS durch die Behandlung von Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib (siehe Tabelle 3-C).

Tabelle 3-D: Ergebnisse der CABOSUN-Studie (2): Gesamtansprechrates

Studie: CABOSUN		Cabozan- tinib	Sunitinib	Behandlungseffekt	
				OR [95%-KI] ^a	p-Wert ^b
				RR [95%-KI]	
				RD [95%-KI]	
Gesamtansprechen (bewertet durch ein unabhängiges radiologisches Komitee)					
<i>Finaler Datenschnitt 15. September 2016</i>					
ITT-Population	N	79	78		
	Bestätigtes komplettes Ansprechen	0 (0)	0 (0)		
	Bestätigtes partielles Ansprechen	16 (20)	7 (9)		
	Stabile Erkrankung	43 (54)	30 (38)		
	Fortschreitende Erkrankung	14 (18)	23 (29)		
	Nicht bewertbar oder fehlend	6 (8)	18 (23)		
	Gesamtansprechrates				
	N	79	78		
	n (%) [95%-KI]	16 (20) [12; 30,8]	7 (9) [3,7; 17,6]	2,58 [1,00; 6,67]	0,0511
				2,26 [0,98; 5,18]	0,0550
				11,3 [0,4; 22,2]	0,0464

a: OR, RR und RD sowie zugehörige KI wurden mit der SAS-Funktion Proc Freq geschätzt.
b: nicht stratifizierter p-Wert, der mit der SAS-Funktion Proc Logistic geschätzt wurde.
CR: Komplettes Ansprechen; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem speziellen Merkmal; OR: Odds Ratio; PR: partielles Ansprechen; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; SAS: Statistical analysis system; 95%-KI: 95-Konfidenzintervall

Die Gesamtansprechrates unterschied sich basierend auf der primären Analyse für den finalen Datenschnitt (15. September 2016) numerisch zwischen den Behandlungsarmen Cabozantinib und Sunitinib (RR [95%-KI]: 2,26 [0,98; 5,18]), d. h. die Wahrscheinlichkeit, ein Ansprechen im Cabozantinib-Arm zu zeigen, war über zweimal höher als im Sunitinib-Arm (siehe Tabelle 3-D). In beiden Studienarmen wurde als bestes Resultat „partielles Ansprechen“ erreicht. Im Cabozantinib-Arm zeigten 63 Patienten (80 %) und im Sunitinib-Arm 39 Patienten (50 %) eine Reduktion der Tumorgröße nach RECIST (Exelixis Inc., 2017).

Cabozantinib ist ein Wirkstoff, der die hemmende Wirkung unterschiedlicher Tyrosinkinase-Inhibitoren in sich vereint. Da er im Besonderen darauf hin optimiert wurde, dass er neben den VEGF-Rezeptoren auch weitere tumorassoziierte Rezeptortyrosinkinasen hemmt, ist zu erwarten, dass er unter anderem die VEGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor induzierte Resistenzentwicklung überwinden kann und der Entwicklung von Resistenzen von vornherein eine höhere Hürde entgegenstellt.

Somit stellt Cabozantinib eine äußerst wertvolle Behandlungsoption dar, die es dem behandelnden Arzt ermöglicht, Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom eine wirksame 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 über eine Auswertung regionaler Krebsregister statistisch erfasst (RKI, 2017a) und in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. in Berichtsform regelmäßig publiziert (RKI, 2017a). 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 aktuell von den Registern aus den Bundesländern Bayern, Brandenburg, Bremen, Hamburg, Mecklenburg-Vorpommern, Niedersachsen, Saarland, Sachsen, Schleswig-Holstein, Thüringen und dem Regierungsbezirk Münster (NRW) erfüllt, wobei wegen verspäteter Datenlieferung für die aktuelle Schätzung die Daten aus Bremen und dem Saarland nicht für die Referenzregion berücksichtigt werden konnten. 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 (RKI, 2017a).

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 (RKI, 2017a). 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 (RKI, 2017a).

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 2014 für die 1-Jahresprävalenz und für die Jahre 1999 bis 2013 für die 1-Jahresinzidenz vor (Tabelle 3-B).

Prävalenz

Für das letzte Jahr (2014), für welches Daten zur 5-Jahresprävalenz vorliegen, werden insgesamt 58.079 Fällen berechnet (RKI, 2017c). Dabei zeigt sich eine ungleiche Geschlechterverteilung – es entfallen 21.852 Fälle auf Frauen und 36.227 auf Männer (RKI, 2017c) – die möglicherweise auf eine unterschiedliche Exposition zu bekannten Risikofaktoren wie Rauchen oder Übergewicht zurückzuführen ist (RKI, 2017a). Als 1-Jahresprävalenz (2014) ergeben sich 13.305 Fälle (8.394 Männer und 4.911 Frauen) (RKI, 2017c). Eine lineare Extrapolation der vom RKI berichteten 1-Jahresprävalenzen ab der Einführung der zielgerichteten Therapien im Jahr 2007 bis zum Jahr 2014 ergibt für das Jahr 2018 für Frauen 4.858 Fälle und für Männer 8.787 Fälle, insgesamt 13.645 Fälle (Ipsen Pharma GmbH, 2018b).

Inzidenz

Für das letzte Jahr für welches Daten zur Inzidenz vorliegen (2014), wurden vom RKI insgesamt 14.956 inzidente Fälle berichtet, davon 5.476 Frauen und 9.480 Männer (RKI, 2017b). Für das Jahr 2018 prognostiziert das RKI eine Inzidenz von 9.900 Fällen bei Männern und 5.200 Fällen bei Frauen (RKI, 2017a). Eine lineare Extrapolation der vom RKI berichteten 1-Jahresinzidenzen ergibt für das Jahr 2018 für Frauen 6.003 Fälle und für Männer 10.266 Fälle, insgesamt 16.270 Fälle (Ipsen Pharma GmbH, 2018b).

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, RKI, 2017a).

je 100.000

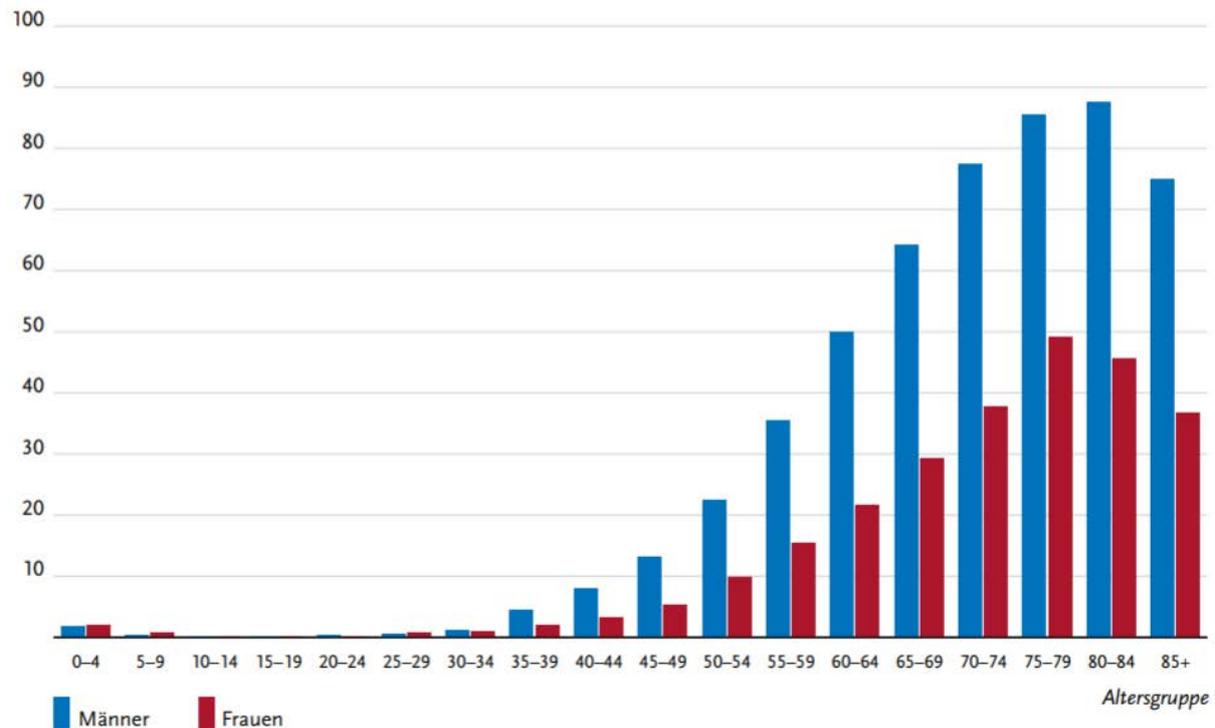


Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C64, Deutschland 2013-2014 (RKI, 2017a)

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 (RKI, 2017a).

Tabelle 3-E: Beobachtete Inzidenz und 1-Jahresprävalenz von Nierentumoren in Deutschland (ICD-10 C64; Fallzahlen von 1999-2014)

Jahr	1-Jahresprävalenz		1-Jahresinzidenz	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
1999	k. A.	k. A.	5102	7790
2000	k. A.	k. A.	4932	8050
2001	k. A.	k. A.	5260	8221
2002	k. A.	k. A.	5198	8035
2003	k. A.	k. A.	4956	8101
2004	4601	7403	5123	8266
2005	4761	7658	5284	8565
2006	4973	7880	5530	8829
2007	5015	7774	5590	8732
2008	5175	8134	5766	9161
2009	5302	8364	5919	9442
2010	5236	8362	5846	9426
2011	5063	8382	5660	9461
2012	5012	8454	5615	9548
2013	5009	8351	5595	9436
2014	4911	8394	5476	9480

Quelle: RKI, 2017b, 2017c, k. A. keine Angaben

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-F und Tabelle 3-G). Als Grundlage für die 1-Jahresinzidenz wurden die Daten von 1999 bis 2014 herangezogen.

Daraus ergeben sich für die Jahre 2018-2023 die in Tabelle 3-F dargestellten prognostizierten 1-Jahresinzidenzen.

Tabelle 3-F: Prognostizierte Fallzahlen der 1-Jahresinzidenz von Nierentumoren (ICD-10 C64; 2018–2023)

Jahr	Prognostizierte 1-Jahresinzidenz		
	Gesamt	Frauen	Männer
2018	16.270	6.003	10.266
2019	16.449	6.053	10.395
2020	16.628	6.103	10.524
2021	16.807	6.153	10.653
2022	16.986	6.203	10.782
2023	17.165	6.254	10.911

Quelle: Ipsen Pharma GmbH, 2018b; RKI, 2017b

Als Grundlage für die 1-Jahresprävalenz wurden die Daten von 2007 (Einführung neuer zielgerichteter Therapien) bis 2014 herangezogen.

Daraus ergeben sich für die Jahre 2018-2023 die in Tabelle 3-G prognostizierten 1-Jahresprävalenzen. Die im Vergleich zur Inzidenz geringere Prävalenz erklärt sich bei der oben erläuterten Berechnungsmethode für die Prävalenz aufgrund der relativ hohen Sterblichkeit für Patienten mit Nierenzellkarzinom.

Tabelle 3-G: Prognostizierte Fallzahlen der 1-Jahresprävalenz von Nierentumoren (ICD-10 C64; 2018–2023)

Jahr	Prognostizierte 1-Jahresprävalenz		
	Gesamt	Frauen	Männer
2018	13.645	4.858	8.787
2019	13.682	4.827	8.855
2020	13.719	4.796	8.923
2021	13.756	4.765	8.991
2022	13.793	4.734	9.059
2023	13.830	4.703	9.127

Quelle: Ipsen Pharma GmbH, 2018b; RKI, 2017c

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/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich

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

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 nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko	2.592 – 2.979	2.242 – 2.577
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium		

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 u.a. indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko (Ipsen Pharma GmbH, 2018a). Zur Abschätzung der Größe der Zielpopulation muss die Häufigkeit von Nierenzellkarzinom-Erkrankungen in ihren verschiedenen Stadien berücksichtigt werden. Im vorliegenden Dossier werden diese Faktoren über die epidemiologischen Daten des RKI abgeschätzt (RKI, 2017a, 2017b, 2017c).

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 wird die Schätzung der Inzidenz des RKI für das Jahr 2018 und eine Hochrechnung für das Jahr 2018 auf Basis der Inzidenzen der Jahre 1999 bis 2014 zugrunde gelegt (Ipsen Pharma GmbH, 2018b; RKI, 2017a, 2017b). 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-H: Basis der für das Jahr 2018 prognostizierten Fallzahlen der inzidenten Nierentumoren (ICD-10 C64) zur Herleitung der Zielpopulation

	Gesamt	Frauen	Männer
Prognostizierte Inzidenz für 2018	15.100	5.200	9.900
Hochrechnung auf Basis der Inzidenzen von 1999-2014	16.270	6.003	10.266

Quelle: Ipsen Pharma GmbH, 2018b; RKI, 2017a, 2017b

Wie in Tabelle 3-H dargestellt, kann in Deutschland im Jahr 2018 von 15.100 bis 16.270 inzidenten Patienten mit Tumorerkrankungen der Niere ausgegangen werden. Bei etwa 90 % (RKI, 2015) bis 96 % (RKI, 2017a) dieser Gruppe liegt ein Nierenzellkarzinom vor. Davon wiederum weisen ca. 24,3% bei Diagnose eine Tumorerkrankung der Kategorie T3 oder T4 auf, die in der Regel mit einem fortgeschrittenen Stadium assoziiert wird (RKI, 2017a). Dies sind 3.302 – 3.795 Patienten. Davon haben 78,5 % ein intermediäres oder ungünstiges Risiko nach IMDC-Kriterien (Ko et al., 2015). In bestimmten Fällen ist im Stadium T3 als chirurgische Maßnahme auch eine radikale Nephrektomie eine Behandlungsmöglichkeit (Motzer et al., 2017). Die Berechnung auf Basis der Stadien T3 und T4 stellt somit eine mögliche Überschätzung der Zielpopulation dar.

Schließlich wird aus der Gesamtzielpopulation der Anteil der in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) Versicherten bestimmt. Dazu wurde aus aktuellen Zahlen zum Bevölkerungsstand (Berichtsjahr 2016) (Destatis, 2018) und den entsprechenden Zahlen der GKV-Versicherten ein GKV-Anteil von 86,5 % errechnet (BMG, 2017).

Tabelle 3-I: Herleitung der Größe der Zielpopulation

	Patientenpopulation	Anteil	Patientenzahl (ggf. Spanne aus Unter- und Obergrenze)
(1)	1-Jahresinzidenz Nierentumor ICD-10 C64		15.100 – 16.270
(2)	- davon Nierenzellkarzinome	90 % – 96 %	13.590 – 15.619
(3)	- davon Stadium T3 oder T4	24,3 %	3.302 – 3.795
(4)	- mit intermediärem oder ungünstigen Risikoprofil nach IMDC	78,5 %	2.592 – 2.979
(5)	- davon Patienten in der GKV	86,5 %	2.242 – 2.577
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems version 10; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium			

Quellen: BMG, 2017; Destatis, 2018; Ipsen Pharma GmbH, 2018b; Ko et al., 2015; RKI, 2015, 2017a, 2017b

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 zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko	Mittleres Risiko	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	1.699 – 1.953
	Hohes Risiko	Kein Zusatznutzen belegt	543 – 624
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

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.

Etwa 75,8 % der Patienten in der Zielpopulation weisen ein intermediäres und 24,2 % ein ungünstiges Risikoprofil auf (Ko et al., 2015). Damit ergibt sich aus der in Tabelle 3-1 genannten GKV-Zielpopulation von 2.242 – 2.577 Patienten die genannte Aufteilung.

Entsprechend der Ergebnisse in Modul 4 besteht bei Patienten mit mittlerem Risiko für Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für Patienten mit hohem Risiko konnte ein Zusatznutzen gegenüber der zVT Temsirolimus nicht nachgewiesen werden. Gegenüber Sunitinib sind die Ergebnisse für Patienten mit mittlerem und hohem Risiko vergleichbar.

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

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

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: Juni 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 Juni 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 Juni 2017 durchgeführt.

Zur Ableitung der Größe der Zielpopulation wurde auf öffentlich verfügbare Daten des RKI, des Statistischen Bundesamtes und des Bundesgesundheitsministeriums zurückgegriffen.

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., 2017. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms:

Langversion 1.2 - April 2017. AWMF-Registernummer: 043/017-OL. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-01701-l_S3_Nierenzellkarzinom_2017-04.pdf, abgerufen am: 01.09.2017.

- [2] Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2017. *Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - Stand Juli 2017.* Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juli_2017.pdf, abgerufen am: 14.02.2018.
- [3] Choueiri T. K., Escudier B. und Powles, T., 2016. *Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial.* The Lancet Oncology 17 (n.a.), S. 917–927.
- [4] Choueiri T. K., Escudier B., Powles T., Mainwaring P. N., Rini B. I., Donskov F., Hammers H., Hutson T. E., Lee J.-L., Peltola K., Roth B. J., Bjarnason G. A., Géczi L., Keam B., Maroto P., Heng D. Y.C., Schmidinger M., Kantoff P. W., Borgman-Hagey A., Hessel C., Scheffold C., Schwab G. M., Tannir N. M. und Motzer, Robert J., 2015. *Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma.* The New England Journal of Medicine 373 (19), S. 1814–1823.
- [5] Choueiri T. K., Halabi S., Sanford B. L., Hahn O., Michaelson M. D., Walsh M. K., Feldman D. R., Olencki T., Picus J., Small E. J., Dakhil S., George D. J. und Morris, Michael J., 2017a. *Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial.* Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 35 (6), S. 591–597.
- [6] Choueiri T. K., Hessel C. und Halabi, Susan, 2017b. *CABOSUN Update Affirms PFS Advantage With Cabozantinib Over Sunitinib in Advanced RCC: Proceedings from the 2017 ESMO Congress; September 8-12, 2017; Madrid, Spain. Abstract LBA38.* Verfügbar unter: <http://www.onclive.com/conference-coverage/esmo-2017/cabosun-update-affirms-pfs-advantage-with-cabozantinib-over-sunitinib-in-advanced-rcc>, abgerufen am: 18.09.2017.
- [7] Clague J., Lin J., Cassidy A., Matin S., Tannir N. M., Tamboli P., Wood C. G. und Wu, Xifeng, 2009. *Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis.* Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 18 (3), S. 801–807.
- [8] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO), 2018. *Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) Leitlinie (Stand: Januar 2018).* Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@view/html/index.html>, abgerufen am: 20.03.2018.
- [9] Escudier B., Porta C., Schmidinger M., Rioux-Leclercq N., Bex A., Khoo V., Gruenvald V., Horwich A. und on behalf of the ESMO Guidelines Committee, 2016. *Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Annals of Oncology 27 (Supplement 5), S. v58-v68.
- [10] Exelixis Inc., 2017. *Clinical Study Report A031203 Randomized Phase II Study Comparing Cabozantinib (NSC #761968 and IND #116059) with Commercially Supplied Sunitinib in Subjects with Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. Data on File.*
- [11] Heng D. Y.C., Xie W., Regan M. M., Harshman L. C., Bjarnason G. A., Vaishampayan U. N., Mackenzie M., Wood L., Donskov F., Tan M.-H., Rha S.-Y.,

- Agarwal N., Kollmannsberger C., Rini B. I. und Choueiri, Toni K., 2013. *External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study*. The Lancet. Oncology 14 (2), S. 141–148.
- [12] Ipsen Pharma GmbH, 2018a. *Fachinformation CABOMETYX™ 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten (Stand Mai 2018)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021250>, abgerufen am: 28.05.2018.
- [13] Ipsen Pharma GmbH, 2018b. *Hochrechnung der Inzidenzen und Prävalenzen des Nierenkarzinoms (ICD-10 C64) für die Jahre 2018-2023*. Data on file.
- [14] Kim S. P., Alt A. L., Weight C. J., Costello B. A., Cheville J. C., Lohse C., Allmer C. und Leibovich, Bradley C., 2011. *Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort*. The Journal of urology 185 (6), S. 2035–2039.
- [15] Ko J. J., Xie W., Kroeger N., Lee J.-L., Rini B. I., Knox J. J., Bjarnason G. A., Srinivas S., Pal S. K., Yuasa T., Smoragiewicz M., Donskov F., Kanesvaran R., Wood L., Ernst D. S., Agarwal N., Vaishampayan U. N., Rha S.-Y., Choueiri T. K. und Heng, Daniel Y C, 2015. *The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study*. The Lancet Oncology 16 (3), S. 293–300.
- [16] Lipworth L., Tarone R. E. und Lund, L., 2009. *Epidemiologic characteristics and risk factors for renal cell cancer*. Journal of Clinical Epidemiology 1 (n.a.), S. 33–43.
- [17] Ljungberg B., Albiges L., Bensalah K., Bex A., Giles R. H., Hora M., Kuczyk M. A., Lam T., Marconi L., Merseburger A. S., Powles T., Staehler M., Volpe A., Abu-Ghanem Y., Dabestani S., Fernandez-Pello Montes S., Hofmann F. und Tahbaz, R., 2018. *EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2018*. Verfügbar unter: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>, abgerufen am: 30.05.2018.
- [18] McDermott D. F., Regan M. M., Clark J. I., Flaherty L. E., Weiss G. R., Logan T. F., Kirkwood J. M., Gordon M. S., Sosman J. A., Ernstoff M. S., Treter, Christopher P G, Urba W. J., Smith J. W., Margolin K. A., Mier J. W., Gollob J. A., Dutcher J. P. und Atkins, Michael B., 2005. *Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 23 (1), S. 133–141.
- [19] Motzer R. J., Escudier B., McDermott D. F., George S., Hammers H. J., Srinivas S., Tykodi S. S., Sosman J. A., Procopio G., Plimack E. R., Castellano D., Choueiri T. K., Gurney H., Donskov F., Bono P., Wagstaff J., Gaurer T. C., Ueda T., Tomita Y., Schutz F. A., Kollmannsberger C., Larkin J., Ravaud A., Simon J. S., Xu L.-A., Waxman I. M. und Sharma, Padmanee, 2015. *Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma*. The New England Journal of Medicine 373 (19), S. 1803–1813.
- [20] Motzer R. J., Jonasch E. und Agarwal, Neeraj, 2017. *Kidney Cancer, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network 15 (n.a.), S. 804–834.
- [21] Motzer R. J., Mazumdar M., Bacik J., Russo P., Berg W. J. und Metz, E. M., 2000. *Effect of cytokine therapy on survival for patients with advanced renal cell carcinoma*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 18 (9), S. 1928–1935.

- [22] National Comprehensive Cancer Network® (NCCN), 2018. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) – Kidney Cancer, Version 4.2018 – April 23, 2018. Data on File.*
- [23] Novara G., Ficarra V., Antonelli A., Artibani W., Bertini R., Carini M., Cosciani Cunico S., Imbimbo C., Longo N., Martignoni G., Martorana G., Minervini A., Mirone V., Montorsi F., Schiavina R., Schiavina R., Simeone C., Serni S., Simonato A., Siracusano S., Volpe A. und Carmignani, Giorgio, 2010. *Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed?* European Urology 58 (4), S. 588–595.
- [24] Robert-Koch-Institut (RKI), 2015. *Krebs in Deutschland 2011/2012, 10.Ausgabe.* Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 05.09.2017.
- [25] Robert-Koch-Institut (RKI), 2017a. *Krebs in Deutschland 2013/2014, 11.Ausgabe.* Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 05.01.2018.
- [26] Robert-Koch-Institut (RKI), 2017b. *Krebsregisterdaten Niere C64 - Fallzahlen Inzidenz 1999 bis 2014.* Verfügbar unter: www.krebsdaten.de/abfrage, abgerufen am: 08.01.2018.
- [27] Robert-Koch-Institut (RKI), 2017c. *Krebsregisterdaten Niere C64 - Fallzahlen Prävalenz 2004 bis 2014.* Verfügbar unter: www.krebsdaten.de/abfrage, abgerufen am: 08.01.2018.
- [28] Srigley J. R., Delahunt B., Eble J. N., Egevad L., Epstein J. I., Grignon D., Hes O., Moch H., Montironi R., Tickoo S. K., Zhou M. und Argani, Pedram, 2013. *The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia.* The American journal of surgical pathology 37 (10), S. 1469–1489.
- [29] Statistisches Bundesamt (Destatis), 2018. *Datenbankabfrage; Tabellen Code 12411-0005; Bevölkerung: Deutschland, Stichtag (31.12.2011, 31.12.2012, 31.12.2013, 31.12.2014, 31.12.2015, 31.12.2016).* Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=CD402EFF9A87B65557CE23EBCC8155C4.tomcat_GO_1_2?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1518605154845&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12411-0005&auswahltext=%23Z-31.12.2016%2C31.12.2015%2C31.12.2014%2C31.12.2013%2C31.12.2012%2C31.12.2011&werteabruf=Werteabruf, abgerufen am: 14.02.2018.
- [30] Tumorregister München, 2017. *ICD-10 C64: Nierenkarzinom - Survival.* Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64__G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf, abgerufen am: 05.01.2018.
- [31] Yang J. C., Sherry R. M., Steinberg S. M., Topalian S. L., Schwartzentruber D. J., Hwu P., Seipp C. A., Rogers-Freezer L., Morton K. E., White D. E., Liewehr D. J., Merino M. J. und Rosenberg, Steven A., 2003. *Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer.* Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 21 (16), S. 3127–3132.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 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.

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

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 pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cabozantinib (CABOMETYX [®] , 20, 40, 60 mg, Filmtabletten) (Ipsen Pharma GmbH, 2018)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko	kontinuierlich: einmal täglich 60 mg	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)				
Patienten mit intermediärer Prognose (IMDC-Score 1-2)				
Bevacizumab (Avastin [®] 25 mg/ml) + Interferon-alfa-2a (Roferon [®] -A), (Roche Pharma AG, 2016, 2017))	Anwendung in Kombination mit Interferon-alfa-2a zur First-Line Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom	a) Zyklisch: Bevacizumab 10 mg/kg alle 2 Wochen b) Interferon-alfa-2a 9 Mio. I.E. 3×/Woche	a) 26 Tage b) 156 Tage	1
Pazopanib (Votrient [®] 200/400 mg Filmtabletten, (Novartis Pharma, 2018))	Erstlinien-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	kontinuierlich: einmal täglich 800 mg	365	1
Sunitinib (SUTENT [®] 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln, (Pfizer Pharma GmbH, 2018a))	Behandlung fortgeschrittener/metastasierter Nierenzellkarzinome (mRCC) bei Erwachsenen	Zyklisch: 50 mg einmal täglich für 4 Wochen gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause (4/2-Schema), Behandlungszyklus von 6 Wochen	8 Zyklen pro Jahr (entsprechend 224 Behandlungstagen pro Jahr)	1
Patienten mit ungünstiger Prognose (IMDC-Score ≥ 3)				
Temsirolimus (Torisel [®] 30 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung, (Pfizer Pharma GmbH, 2018b))	First-Line Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei erwachsenen Patienten, die mindestens 3 von 6 prognostischen Risikofaktoren aufweisen	kontinuierlich: einmal wöchentlich 25 mg	52	1

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<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>				

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

Angaben zum Behandlungsmodus mit Cabozantinib

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-3 für Cabozantinib entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Cabometyx® (Ipsen Pharma GmbH, 2018).

Entsprechend der Fachinformation wird empfohlen, Cabozantinib kontinuierlich einmal täglich als orale 60 mg Filmtablette zu verabreichen und die Behandlung „bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten“ fortzuführen (Ipsen Pharma GmbH, 2018). Bei auftretenden Nebenwirkungen wird eine vorübergehende Unterbrechung und/oder Dosisreduktion empfohlen. Es wird im Folgenden von der Standarddosierung als konservativer Abschätzung ausgegangen. Eine maximale Therapiedauer wird in der Fachinformation von Cabozantinib nicht angegeben. Für die Berechnung wird daher von einer jährlichen Behandlungsdauer von 365 Tagen ausgegangen.

Angaben zum Behandlungsmodus mit der Kombination Bevacizumab + Interferon-alfa-2a

Laut Fachinformation Bevacizumab Avastatin® (Roche Pharma AG, 2017) richtet sich die Dosis für Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom nach dem Körpergewicht. Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg/kg alle zwei Wochen. Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortzuführen. Für die Berechnung wird daher von einer jährlichen Behandlungsdauer von 26 Tagen ausgegangen.

Gemäß der Fachinformation von Interferon-alfa-2a, Roferon-A® (Roche Pharma AG, 2016) wird das Arzneimittel in der Regel für diese Indikation mit 9 Mio. I. E. dreimal wöchentlich bis zur Progression der Krankheit oder bis zu 12 Monaten subkutan verabreicht. Wenn die Roferon-A® Dosierung von 9 Mio. I. E. dreimal wöchentlich nicht vertragen wird, kann die Dosierung bis zur Minimaldosierung von 3 Mio. I. E. dreimal wöchentlich reduziert werden. Für die Berechnung wird von einer jährlichen Behandlungsdauer von 156 Tagen ausgegangen. Es wird im Folgenden von der Standarddosierung als konservativer Abschätzung ausgegangen.

Angaben zum Behandlungsmodus mit Pazopanib

Die empfohlene Dosis von Pazopanib beträgt laut Fachinformation von Votrient® (Novartis Pharma, 2018) für die Behandlung des Nierenzellkarzinoms 800 mg einmal täglich. Eine maximale Therapiedauer wird in der Fachinformation von Pazopanib nicht angegeben. Für die Berechnung wird daher von einer jährlichen Behandlungsdauer von 365 Tagen ausgegangen.

Angaben zum Behandlungsmodus mit Sunitinib

Sunitinib wird bei Erwachsenen zur Behandlung fortgeschrittener/metastasierter Nierenzellkarzinome (mRCC) eingesetzt (Pfizer Pharma GmbH, 2018a). Gemäß Fachinformation wird eine Behandlung nach dem „4/2-Schema“ empfohlen, d. h. die einmal tägliche Gabe von Sunitinib für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Therapiepause. Ein vollständiger Behandlungszyklus umfasst damit sechs Wochen. Dies entspricht acht bis neun Therapiezyklen pro Jahr. Für die Berechnung werden 224 Behandlungstage in 8 Zyklen à sechs Wochen angenommen. Eine Dosisescalation oder -reduktion wird in Abhängigkeit von der Wirksamkeit und Sicherheit empfohlen. Es wird im Folgenden von der Standarddosierung als konservativer Abschätzung ausgegangen.

Angaben zum Behandlungsmodus mit Temsirolimus

Gemäß Fachinformation wird Temsirolimus einmal wöchentlich mit 25 mg über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten als Infusion verabreicht Torisel® (Pfizer Pharma GmbH, 2018b). Die Behandlung mit Torisel® sollte so lange fortgeführt werden, bis der Patient keinen klinischen Nutzen mehr von der Therapie hat oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Für die Berechnung wird daher von einer jährlichen Behandlungsdauer von 52 Tagen ausgegangen.

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	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Cabozantinib			
Cabozantinib (CABOMETYX®, 20, 40, 60 mg, Filmtabletten (Ipsen Pharma GmbH, 2018))	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko	kontinuierlich: ein- mal täglich 60 mg	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)			
Patienten mit intermediärer Prognose (IMDC-Score 1-2)			
Bevacizumab (Avastin® 25 mg/ml) + Interferon-alfa- 2a (Roferon®-A), (Roche Pharma AG, 2016, 2017))	Anwendung in Kombination mit Interferon-alfa-2a zur First-Line Behandlung von erwachsenen Pa- tienten mit fortgeschrittenem	a) Zyklisch: Beva- cizumab 10 mg/kg alle 2 Wochen	a) 26 Tage b) 156 Tage

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom	b) Interferon-alfa-2a 9 Mio. I.E. 3-mal pro Woche	
Pazopanib (Votrient® 200/400 mg Filmtabletten, (Novartis Pharma, 2018))	Erstlinien-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	kontinuierlich: einmal täglich 800 mg	365
Sunitinib (SUTENT®12,5/ 25/37,5/50 mg Hartkapseln, (Pfizer Pharma GmbH, 2018a))	Behandlung fortgeschrittener/metastasierter Nierenzellkarzinome (mRCC) bei Erwachsenen	Zyklisch: 50 mg einmal täglich für 4 aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause (4/2-Schema), Behandlungszyklus von 6 Wochen	224 Tage (8 Zyklen)
Patienten mit ungünstiger Prognose (IMDC-Score \geq 3)			
Temsirolimus (Torisel® 30 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung, (Pfizer Pharma GmbH, 2018b))	First-Line Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei erwachsenen Patienten, die mindestens 3 von 6 prognostischen Risikofaktoren aufweisen	kontinuierlich: einmal wöchentlich: 25 mg über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten als Infusion.	52
<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>			

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 zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel: Cabozantinib				
Cabozantinib (CABOMETYX®, 20, 40, 60 mg, Filmtabletten (Ipsen Pharma GmbH, 2018))	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko	365	60 mg (eine Filmtablette)	60 mg × 365 Tage = 21.900 mg (365 Filmtabletten)
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)				
Patienten mit intermediärer Prognose (IMDC-Score 1-2)				
Bevacizumab (Avasatin® 25 mg/ml) + Interferon-alfa-2a (Roferon®-A), (Roche Pharma AG, 2016, 2017))	Anwendung in Kombination mit Interferon-alfa-2a zur First-Line Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom	a) 26 b) 156	a) 10 mg/kg × 76,3 kg = 763 mg (2 Durchstechflaschen á 400 mg (16 ml)) b) 9 Mio. I.E. (1 Fertigspritze)	a) 10 mg/kg × 76,3 kg × 26 Tage = 763 mg × 26 Tage = 19.838 mg (52 Durchstechflaschen á 400 mg (16 ml)) b) 9 Mio. I. E. × 156 Tage = 1.404 Mio. I.E. (156 Fertigspritzen)
Pazopanib (Votrient® 200/400 mg Filmtabletten, (Novartis Pharma, 2018))	Erstlinien-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	365	800 mg (zwei Filmtabletten á 400 mg)	800 mg × 365 Tage = 292.000 mg (730 Filmtabletten á 400 mg)
Sunitinib (SUTENT® 12,5/25/37,5/ 50 mg Hartkapseln, (Pfizer Pharma GmbH, 2018a))	Behandlung fortgeschrittener/metastasierter Nierenzellkarzinome (mRCC) bei Erwachsenen	224	50 mg	50 mg × 224 Tage = 11.200 mg (224 Hartkapseln)
Patienten mit ungünstiger Prognose (IMDC-Score ≥ 3)				
Temsirolimus (Torisel® 30 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung, (Pfizer Pharma GmbH, 2018b))	First-Line Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei erwachsenen Patienten, die mindestens 3 von 6 prognostischen Risikofaktoren aufweisen	52	25 mg	25 mg × 52 Tage = 1.300 mg (52 Durchstechflaschen á 30 mg)

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).

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient waren die Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel und die aus der angenommenen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient und Jahr. Die Auswahl der für die Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgte durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag. Für Bevacizumab, welches individuell entsprechend dem Körpergewicht dosiert wird, wurden Durchschnittswerte für Erwachsene in Deutschland unter Verwendung von Daten des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes berechnet (Destatis, 2018). Danach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen 76,3 kg. Die Annahme eines einheitlichen durchschnittlichen Körpergewichts folgt ebenfalls der Spruchpraxis des G-BA, zu Zwecken der Standardisierung keine Differenzierung des Körpergewichts in Abhängigkeit von der Erkrankung zu berücksichtigen.

Bei der Berechnung der erforderlichen Mengen wurde der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, eventuell entstehenden Verwurf rechnerisch mit einzubeziehen.

Ergänzend dargestellt werden die Angaben zu DDD-Festlegungen, die der amtlichen ATC / DDD-Klassifizierung des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation (DIMDI) entnommen wurden (DIMDI, 2018).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Cabozantinib

Laut Fachinformation wird Cabozantinib kontinuierlich in einer Dosis von einmal 60 mg täglich (je 1 Tablette à 60 mg) verabreicht (Ipsen Pharma GmbH, 2018). Dies entspricht 365 Tabletten pro Jahr.

Daraus ergibt sich ein jährlicher Durchschnittsverbrauch von 21.900 mg (entsprechend 365 DDD, unter Berücksichtigung der amtlich festgelegten DDD von 60 mg (DIMDI, 2018)).

$60 \text{ mg} \times 1 \text{ Tablette pro Tag} \times 365 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 21.900 \text{ mg (365 Filmtabletten)}$.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch der Kombination Bevacizumab + Interferon-alfa-2a

Die empfohlene Dosis von Bevacizumab Avastatin[®] beträgt laut Fachinformation (Roche Pharma AG, 2017) 10 mg/kg alle zwei Wochen. Bei Bezug auf das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener in Deutschland von 76,3 kg (Destatis, 2018) ergibt sich eine Dosis von je 763 mg, für die je Behandlungstag zwei Durchstechflaschen zu 400 mg (16 ml) (entsprechend 800 mg) benötigt werden.

Daraus ergibt sich unter Berücksichtigung des Verwurfs ein jährlicher Durchschnittsverbrauch von 20.800 mg (entsprechend 462,22 DDD, unter Berücksichtigung der amtlich festgelegten DDD von 45 mg (DIMDI, 2018)):

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

$2 \times 400 \text{ mg}$ Durchstechflaschen pro Behandlungstag $\times 26$ Behandlungstage pro Jahr =
20.800 mg (52 Durstechflaschen á 400 mg)

Gemäß der Fachinformation von Interferon-alfa-2a, Roferon-A® (Roche Pharma AG, 2016) werden je 9 Mio. I.E. in einer Fertigspritze dreimal wöchentlich verabreicht.

Daraus ergibt sich ein jährlicher Durchschnittsverbrauch von 1.404 Mio. I.E. (entsprechend 702 DDD, unter Berücksichtigung der amtlich festgelegten DDD von 2 Mio. I.E. (DIMDI, 2018)):

9 Mio. I.E. (1 Fertigspritze) pro Behandlungstag $\times 156$ Behandlungstage pro Jahr =
1.404 Mio. I.E. (156 Fertigspritzen)

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Pazopanib

Laut Fachinformation wird Pazopanib kontinuierlich in einer Dosis von einmal 800 mg täglich (2 Tabletten á 400 mg) verabreicht (Novartis Pharma, 2018). Dies entspricht 730 Tabletten pro Jahr.

Daraus ergibt sich ein jährlicher Durchschnittsverbrauch von 292.000 mg (entsprechend 365 DDD, unter Berücksichtigung der amtlich festgelegten DDD von 0,8 g (DIMDI, 2018)):

$(400 \text{ mg} \times 2 \text{ Tabletten pro Tag}) \times 365$ Behandlungstage pro Jahr = 292.000 mg
(730 Tabletten).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Sunitinib

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Sunitinib wird entsprechend den Angaben der Fachinformation berechnet. Die empfohlene Dosierung von 50 mg Sunitinib einmal täglich als orale Gabe für 4 aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause (4/2-Schema) umfasst damit einen kompletten Behandlungszyklus von sechs Wochen. Dies entspricht acht bis neun Zyklen pro Jahr. Für die Berechnung wird von 224 Behandlungstagen in 8 Zyklen ausgegangen. Laut Fachinformation wird Sunitinib kontinuierlich in einer Dosis von einmal 50 mg täglich (je 1 Hartkapsel á 50 mg) verabreicht (Pfizer Pharma GmbH, 2018a). Dies entspricht 28 Hartkapseln pro Zyklus und 224 Hartkapseln pro Jahr.

Daraus ergibt sich ein jährlicher Durchschnittsverbrauch von 11.200 mg (entsprechend 320 DDD, unter Berücksichtigung der amtlich festgelegten DDD von 35 mg (DIMDI, 2018)):

$50 \text{ mg} \times 1 \text{ Hartkapsel pro Tag} \times 224$ Behandlungstage pro Jahr = 11.200 mg (224 Hartkapseln)

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Temsirolimus

Gemäß Fachinformation wird Temsirolimus einmal wöchentlich in einer Dosis von 25 mg pro Gabe als Infusion verabreicht (Pfizer Pharma GmbH, 2018b). Dies entspricht 1.300 mg pro Jahr (unter Berücksichtigung des Verwurfs ergeben sich 1.560 mg entsprechend 52 Durchstechflaschen á 30 mg). Dies entspricht unter Berücksichtigung der amtlich festgelegten DDD von 7,1 mg (DIMDI, 2018) 219,72 DDD:

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

30 mg pro Durchstechflaschen pro Behandlungstag × 52 Behandlungstage pro Jahr = 1.560 mg (52 Durstechflaschen á 30 mg)

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 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: 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 (Cabometyx [®] , Ipsen Pharma), PZN 12358008	6.269,32 €(20 mg Filmtabletten, 30 Stück)	5.912,78 € [1,77 €; 354,77 €]
Cabozantinib (Cabometyx [®] , Ipsen Pharma), PZN 12358020	6.269,32 €(40 mg Filmtabletten, 30 Stück)	5.912,78 € [1,77 €; 354,77 €]
Cabozantinib (Cabometyx [®] , Ipsen Pharma), PZN 12358037	6.269,32 €(60 mg Filmtabletten, 30 Stück)	5.912,78 € [1,77 €; 354,77 €]
Bevacizumab (Avastin [®] , Roche Ph.), PZN 03159646	472,18 €(100 mg Infusionslösungskonzentrat, 1 Stück)	435,32 € [1,77 €; 35,09 €]
Bevacizumab (Avastin [®] , Roche Ph.), PZN 03159652	1.683,06 €(400 mg Infusionslösungskonzentrat, 1 Stück)	1.553,68 € [1,77 €; 127,61 €]
Interferon-alfa-2a (Roferon [®] -A, Roche Pharma), PZN 08544840	242,86 €(3.000.000 I.E. Fertigspritzen, 6 Stück)	228,25 € [1,77 €; 12,84 €]
Interferon-alfa-2a (Roferon [®] -A, Roche Pharma), PZN 08544863	1.135,59 €(3.000.000 I.E. Fertigspritzen, 30 Stück)	1.071,55 € [1,77 €; 62,27 €]
Interferon-alfa-2a (Roferon [®] -A, Roche Pharma), PZN 08544900	1.669,17 €(4.500.000 I.E. Fertigspritzen, 30 Stück)	1.575,35 € [1,77 €; 92,05 €]
Interferon-alfa-2a (Roferon [®] -A, Roche Pharma), PZN 08543378	454,68 €(6.000.000 I.E. Fertigspritzen, 6 Stück)	428,34 € [1,77 €; 24,57 €]
Interferon-alfa-2a (Roferon [®] -A, Roche Pharma), PZN 08543390	2.143,07 €(6.000.000 I.E. Fertigspritzen, 30 Stück)	2.022,18 € [1,77 €; 119,12 €]
Interferon-alfa-2a (Roferon [®] -A, Roche Pharma), PZN 08543409	648,22 €(9.000.000 I.E. Fertigspritzen, 6 Stück)	611,17 € [1,77 €; 35,28 €]

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

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
Interferon-alfa-2a (Roferon [®] -A, Roche Pharma), PZN 08543421	3.053,65 €(9.000.000 I.E. Fertigspritzen, 30 Stück)	2.880,76 € [1,77 €; 171,12 €]
Pazopanib (Votrient [®] , Novartis Pharma), PZN 06431764	1.179,83 €(200 mg Filmtabletten, 30 Stück)	1.113,35 € [1,77 €; 64,71 €]
Pazopanib (Votrient [®] , Novartis Pharma), PZN 06431770	3.456,75 €(200 mg Filmtabletten, 90 Stück)	3.260,84 € [1,77 €; 194,14 €]
Pazopanib (Votrient [®] , Novartis Pharma), PZN 06431787	2.323,59 €(400 mg Filmtabletten, 30 Stück)	2.192,39 € [1,77 €; 129,43 €]
Pazopanib (Votrient [®] , Novartis Pharma), PZN 06431793	4.589,88 €(400 mg Filmtabletten, 60 Stück)	4.329,25 € [1,77 €; 258,86 €]
Sunitinib (Sutent [®] , Pfizer Pharma), PZN 04991105	1.914,67 €(12,5 mg Hartkapseln, 30 Stück)	1.765,78 € [1,77 €; 147,12 €]
Sunitinib (Sutent [®] , Pfizer Pharma), PZN 04991140	3.681,11 €(25 mg Hartkapseln, 30 Stück)	3.392,30 € [1,77 €; 287,04 €]
Sunitinib (Sutent [®] , Pfizer Pharma), PZN 04991192	7.214,01 €(50 mg Hartkapseln, 30 Stück)	6.645,36 € [1,77 €; 566,88 €]
Temsirolimus (Torisel [®] , Pfizer Pharma), PZN 02652474	1.145,08 €(30 mg Infusionslösungskonzentrat, 1 Stück)	1.080,52 € [1,77 €; 62,79 €]
1 Rabatt nach § 130 SGB V 2 Rabatt nach § 130a SGB V GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter Stand Lauer-Taxe: 15.04.2018 Quelle: Lauer-Fischer, 2018a, 2018b, 2018c, 2018d, 2018e, 2018f		

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

Die Angaben in Tabelle 3-6 stellen die Apothekenabgabepreise zu patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Apothekenabgabepreise (Stand: 15.04.2018 der Lauer-Taxe entsprechend WEBAPO[®] InfoSystem) der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis gewählt. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zur Ermittlung der Kosten wurden zudem folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte auf den jeweiligen Apothekenabgabepreis in Anrechnung gebracht:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V

- Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V

Alle Rabatte wurden der Lauer-Taxe entnommen.

In die in der Lauer-Taxe veröffentlichten Apothekenabgabepreise „Taxe-Verkaufspreis (gesetzlich)“, die für die Berechnung herangezogen werden, sind auf Basis der Nutzenbewertung verhandelte Rabatte nach § 130b SGB V bereits eingerechnet.

Tabelle 3-J: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Gabe	Anzahl pro Patient und Jahr	Kosten pro Patient und Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cabozantinib	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)					
Patienten mit intermediärer Prognose (IMDC-Score 1-2)					
Bevacizumab+Interferon-alfa-2a	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €	1	26	1.846,00 €
Pazopanib	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
Sunitinib	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
Patienten mit ungünstiger Prognose (IMDC-Score ≥ 3)					
Temsirolimus	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	1	52	4.212,00 €

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen kalkuliert (u.a. G-BA, 2014a, 2014b, 2014c, 2018a).

Zur Erläuterung führt der G-BA dazu an:

„Die Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht

repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe“ (G-BA, 2018b)

Die Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe wurde zum 01.10.2015 geändert (GKV-SV und DAV, 2009, 2015). Die pauschalen Zuschläge sind nun wie folgt abzurechnen (GKV-SV und DAV, 2009, 2015): „[...] Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 Euro abrechnungsfähig. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 Euro abrechnungsfähig. [...]“

Nachfolgend wird für die berücksichtigten Wirkstoffe dargelegt, ob und warum ein Zuschlag für die Berechnung berücksichtigt wurde. Grundlage waren jeweils die Fachinformationen der Wirkstoffe.

Cabozantinib: Cabozantinib wird oral in Tablettenform verabreicht. Ein Zuschlag für die Herstellung von Zubereitungen entfällt daher.

Bevacizumab+Interferon-alfa-2a: Die intravenöse Verabreichung von **Bevacizumab** in der für den Patienten benötigten Menge erfolgt nach Verdünnung des Konzentrates. Es ist in jedem Fall die vorherige Überführung in ein Infusionsbehältnis unter aseptischen Bedingungen erforderlich. Besonders im Hinblick auf die Asepsis, sollte die Zubereitung durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten Herstellungspraxis durchgeführt werden (Roche Pharma AG, 2017). Daher wird für die Kostenberechnung der pauschale Zuschlag für die Herstellung einer Antikörper-haltigen Zubereitung von 71,00 € berücksichtigt. **Interferon-alfa-2a** wird parenteral in Fertigspritzen verabreicht. Ein Zuschlag für die Herstellung von Zubereitungen entfällt daher.

Pazopanib: Pazopanib wird oral in Tablettenform verabreicht. Ein Zuschlag für die Herstellung von Zubereitungen entfällt daher.

Sunitinib: Sunitinib wird oral in Tablettenform verabreicht. Ein Zuschlag für die Herstellung von Zubereitungen entfällt daher.

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

Temsirolimus: Temsirolimus Die intravenöse Verabreichung des Wirkstoffes in der für den Patienten benötigten Menge erfolgt nach Verdünnung. Es ist in jedem Fall die vorherige Überführung in ein Infusionsbehältnis aus Glas, Polyolefin oder Polyethylen erforderlich (Pfizer Pharma GmbH, 2018b). Daher wird für die Kostenberechnung der pauschale Zuschlag für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen von 81,00 € berücksichtigt.

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 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 Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Cabozantinib (CABOMETYX®, 20, 40, 60 mg, Filmtabletten (Ipsen Pharma GmbH, 2018))	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit	Entfällt	Entfällt	Entfällt

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	mittlerem oder hohem Risiko			
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)				
Patienten mit intermediärer Prognose (IMDC-Score 1-2)				
Bevacizumab (Avastin® 25 mg/ml) + Interferon-alfa-2a (Roferon®-A), (Roche Pharma AG, 2016, 2017))	Anwendung in Kombination mit Interferon-alfa-2a zur First-Line Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom	Entfällt	Entfällt	Entfällt
Pazopanib (Votrient® 200/400 mg Filmtabletten, (Novartis Pharma, 2018))	Erstlinien-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	Entfällt	Entfällt	Entfällt
Sunitinib (SUTENT® 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln, (Pfizer Pharma GmbH, 2018a))	Behandlung fortgeschrittener/metastasierter Nierenzellkarzinome (mRCC) bei Erwachsenen	Entfällt	Entfällt	Entfällt
Patienten mit ungünstiger Prognose (IMDC-Score ≥ 3)				
Temsirolimus (Torisel® 30 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung, (Pfizer Pharma GmbH, 2018b))	First-Line Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei erwachsenen Patienten, die mindestens 3 von 6 prognostischen Risikofaktoren aufweisen	Entfällt	Entfällt	Entfällt
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; mg: Milligramm; RCC: renal cell carcinoma; mRCC: metastasierter Nierenzellkarzinom; 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.

Neben den Tabelle 3-J angeführten Kosten für die Zubereitung der parenteralen Lösungen für Bevacizumab und Temezirolimus werden keine weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation berücksichtigt. Damit wird der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, der als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z. B. Blutbildbestimmungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms hinausgehen, werden nicht berücksichtigt (G-BA, 2016, 2017a, 2017b, 2017c, 2018b).

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	Kosten pro Leistung in Euro
Entfällt	Entfällt

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

Wie oben beschrieben, werden neben den Tabelle 3-J angeführten Kosten für die Zubereitung der parenteralen Lösungen für Bevacizumab und Temezirolimus keine weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation berücksichtigt.

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.

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

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
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Cabozantinib (CABOMETYX®, 20, 40, 60 mg, Filmtabletten (Ipsen Pharma GmbH, 2018))	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko	Entfällt	Entfällt	Entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)				
Patienten mit intermediärer Prognose (IMDC-Score 1-2)				
Bevacizumab (Avastin® 25 mg/ml) + Interferon-alfa-2a (Roferon®-A), (Roche Pharma AG, 2016, 2017))	Anwendung in Kombination mit Interferon-alfa-2a zur First-Line Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom	Entfällt	Entfällt	Entfällt
Pazopanib (Votrient® 200/400 mg Filmtabletten, (Novartis Pharma, 2018))	Erstlinien-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	Entfällt	Entfällt	Entfällt
Sunitinib (SUTENT® 12,5/25/37,5/ 50 mg Hartkapseln, (Pfizer Pharma GmbH, 2018a))	Behandlung fortgeschrittener/metastasierter Nierenzellkarzinome (mRCC) bei Erwachsenen	Entfällt	Entfällt	Entfällt
Patienten mit ungünstiger Prognose (IMDC-Score ≥ 3)				
Temsirolimus (Torisel® 30 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung, (Pfizer Pharma GmbH, 2018b))	First-Line Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei erwachsenen Patienten, die mindestens 3 von 6 prognostischen Risikofaktoren aufweisen	Entfällt	Entfällt	Entfällt

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

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
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; 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 3.2.3, 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 sollen 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. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Cabozantinib (CABOMETYX [®] , 20, 40, 60 mg, Filmtabletten (Ipsen Pharma GmbH, 2018))	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko	71.938,82 €	Gesamte Zielpopulation: 161.286.841,91 €– 185.386.347,73 € Population B1: 122,224,060.84 €– 140,496,521.97 € Population B2: 39,062,781.07 €– 44,889,825.76 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)			
Patienten mit intermediärer Prognose (IMDC-Score 1-2)			
Bevacizumab (Avastin [®] 25 mg/ml) + Interferon-alfa-2a (Roferon [®] -A), (Roche Pharma AG, 2016, 2017))	Anwendung in Kombination mit Interferon-alfa-2a zur First-Line Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom	97.617,31 €	Population B1: 165.851.809,69 €– 190.646.606,43 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Pazopanib (Votrient® 200/400 mg Filmtabletten, (Novartis Pharma, 2018))	Erstlinien-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	52.672,54 €	Population B1: 89.490.645,46 €– 102.869.470,62 €
Sunitinib (SUTENT®12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln, (Pfizer Pharma GmbH, 2018a))	Behandlung fortgeschrittener/metastasierter Nierenzellkarzinome (mRCC) bei Erwachsenen	55.821,02 €(G-BA, 2018a)	Population B1: 94.839.912,98 €– 109.018.452,06 €
Patienten mit ungünstiger Prognose (IMDC-Score ≥ 3)			
Temsirolimus (Torisel® 30 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung, (Pfizer Pharma GmbH, 2018b))	First-Line Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei erwachsenen Patienten, die mindestens 3 von 6 prognostischen Risikofaktoren aufweisen	60.399,04 €	Population B2: 32.796.678,72 €– 37.689.000,96 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			
1 Enthält die Kosten für Bevacizumab (80.791,36 €), Interferon-alpha-2a (14.979,95 €) und den Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (1.846,00 €)			
2 Enthält die Kosten für Temsirolimus (56.187,04 €) und den Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (4.212,00 €)			

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, 2018).

Cabozantinib zeigte in klinischen Studien im Vergleich zu Sunitinib ein verlängertes PFS und ein numerisch 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 der klinischen Studie für die Erstlinientherapie ist bei 21 % der Patienten ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse registriert worden (unter Sunitinib: 22 %). Es zeigte sich im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für einen Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (Finaler Datenschnitt 15. September 2016: HR [95% KI]: 0,85 [0,42; 1,73], Follow-Up Analyse (Datenschnitt 1. Juli 2017): HR [95% KI]: 0,86 [0,43; 1,70]) (siehe Modul 4).

Cabozantinib ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder anderen Bestandteilen des Fertigarzneimittels (Ipsen Pharma GmbH, 2018).

Neben Cabozantinib stehen im Anwendungsgebiet Erstlinientherapie eine Reihe weiterer Wirkstoffe zur zielgerichteten Systemtherapie des Nierenzellkarzinoms zur Verfügung. 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 der Verfügbarkeit mehrerer Therapiealternativen im Anwendungsgebiet (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2017; DGHO, 2018; Escudier et al., 2016; Ljungberg et al., 2018; NCCN, 2018) 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 nämlich wesentlich kürzer. Anhand der in randomisierten klinischen Studien erhobenen Werte der durchschnittlichen Behandlungsdauer („duration of exposure“) wurden für Cabozantinib eine mittlere Behandlungsdauer von 6,5 Monaten (Spanne: 0,2-28,7 Monate) und für Sunitinib von 3,1 Monaten (Spanne: 0,2-25,5 Monate) errechnet (Exelixis Inc., 2017). Es ergibt sich dadurch 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 Fortschreiten 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 den Vergleichswirkstoffen beruhen auf den Angaben in den jeweiligen Fachinformationen.

Aktuelle Arzneimittelpreise wurden am 20. April 2018 der Lauer-Taxe entnommen (Stand: 15.04.2018).

Neben den Kosten für die Zubereitung der parenteralen Lösungen für Bevacizumab und Temsirolimus werden keine weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation berücksichtigt. Damit wird der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, der als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z. B. Blutbildbestimmungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms hinausgehen, werden nicht berücksichtigt (G-BA, 2016, 2017a, 2017b, 2017c, 2018b).

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., 2017. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: Langversion 1.2 - April 2017. AWMF-Registernummer: 043/017-OL*. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-01701-1_S3_Nierenzellkarzinom_2017-04.pdf, abgerufen am: 01.09.2017.

[2] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO), 2018. *Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) Leitlinie (Stand: Januar 2018)*. Verfügbar unter:

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@view/html/index.html>, abgerufen am: 20.03.2018.

- [3] Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2018. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018*. Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klasi/downloadcenter/atcddd/version2018/atc-ddd-amtlich-2018.pdf>, abgerufen am: 20.04.2018.
- [4] Escudier B., Porta C., Schmidinger M., Rioux-Leclercq N., Bex A., Khoo V., Gruenvald V., Horwich A. und on behalf of the ESMO Guidelines Committee, 2016. *Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5), S. v58-v68.
- [5] Exelixis Inc., 2017. *Clinical Study Report A031203 Randomized Phase II Study Comparing Cabozantinib (NSC #761968 and IND #116059) with Commercially Supplied Sunitinib in Subjects with Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. Data on File*.
- [6] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014a. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Radium-223-dichlorid*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2007/2014-06-19_AM-RL-XII_Radium-223_2014-01-01-D-094_BAnz.pdf, abgerufen am: 28.01.2016.
- [7] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014b. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Siltuximab*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2118/2014-12-04_AM-RL-XII_Siltuximab_2014-06-15-D-119_BAnz.pdf, abgerufen am: 28.01.2016.
- [8] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014c. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Trastuzumab Emtansin*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2008/2014-06-19_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_2014-01-01-D-084_BAnz.pdf, abgerufen am: 28.01.2016.
- [9] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet): Vom 20. Oktober 2016*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2731/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_Nierenzellkarzinom_D-230_BAnz.pdf, abgerufen am: 18.05.2018.
- [10] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017a. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom): Vom 20. April 2017*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2919/2017-04-20_AM-RL-XII_Cabozantinib-D-263_BAnz.pdf, abgerufen am: 16.01.2018.
- [11] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017b. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a*

SGB V – Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom): Vom 16. März 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2878/2017-03-16_AM-RL-XII_Lenvatinib_D-257_BAnz.pdf, abgerufen am: 16.01.2018.

- [12] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017c. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Axitinib (Ablauf der Befristung): Vom 21. September 2017. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/283/#tab/beschluesse>, abgerufen am: 16.01.2018.*
- [13] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2018a. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tivozanib: 19. April 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3291/2018-04-19_AM-RL-XII_Tivozanib_D-323.pdf, abgerufen am: 20.04.2018.*
- [14] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2018b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tivozanib: 19. April 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4941/2018-04-19_AM-RL-XII_Tivozanib_D-323_TrG.pdf, abgerufen am: 20.04.2018.*
- [15] GKV-Spitzenverband (GKV-SV) und Deutscher Apothekerverband (DAV), 2009. *Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung). Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20100101_Hilfstaxe_11521.pdf, abgerufen am: 29.01.2016.*
- [16] GKV-Spitzenverband (GKV-SV) und Deutscher Apothekerverband (DAV), 2015. *Hilfstaxe Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen: Änderungsfassung mit Stand 1. Oktober 2015. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage_3_der_Hilfstaxe_Stand_01102015.pdf, abgerufen am: 29.01.2016.*
- [17] Ipsen Pharma GmbH, 2018. *Fachinformation CABOMETYXTM 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten (Stand Mai 2018). Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021250>, abgerufen am: 28.05.2018.*
- [18] Lauer-Fischer, 2018a. *Bevacizumab: Lauer-Taxe Auszug. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/>, abgerufen am: 20.04.2018.*
- [19] Lauer-Fischer, 2018b. *Cabozantinib: Lauer-Taxe Auszug. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/>, abgerufen am: 20.04.2018.*
- [20] Lauer-Fischer, 2018c. *Interferon-alfa-2a: Lauer-Taxe Auszug. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/>, abgerufen am: 20.04.2018.*
- [21] Lauer-Fischer, 2018d. *Pazopanib: Lauer-Taxe Auszug. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/>, abgerufen am: 20.04.2018.*
- [22] Lauer-Fischer, 2018e. *Sunitinib: Lauer-Taxe Auszug. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/>, abgerufen am: 20.04.2018.*
- [23] Lauer-Fischer, 2018f. *Temsirolimus: Lauer-Taxe Auszug. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/>, abgerufen am: 20.04.2018.*

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

- [24] Ljungberg B., Albiges L., Bensalah K., Bex A., Giles R. H., Hora M., Kuczyk M. A., Lam T., Marconi L., Merseburger A. S., Powles T., Staehler M., Volpe A., Abu-Ghanem Y., Dabestani S., Fernandez-Pello Montes S., Hofmann F. und Tahbaz, R., 2018. *EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2018*. Verfügbar unter: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>, abgerufen am: 30.05.2018.
- [25] National Comprehensive Cancer Network® (NCCN), 2018. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) – Kidney Cancer, Version 4.2018 – April 23, 2018. Data on File*.
- [26] Novartis Pharma, 2018. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Votrient® 200 mg Filmtabletten / Votrient® 400 mg Filmtabletten: (Stand: Januar 2018)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/pdf/014815>, abgerufen am: 16.05.2018.
- [27] Pfizer Pharma GmbH, 2018a. *Fachinformation SUTENT® 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln: (Stand: Februar 2018)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/pdf/009871>, abgerufen am: 16.05.2018.
- [28] Pfizer Pharma GmbH, 2018b. *Fachinformation Torisel® 30 mg Konzentrat und Verdünnungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung: (Stand: März 2018)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010635>, abgerufen am: 16.05.2018.
- [29] Roche Pharma AG, 2016. *Fachinformation Roferon®-A: (Stand: Dezember 2016)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/pdf/000153>, abgerufen am: 16.05.2018.
- [30] Roche Pharma AG, 2017. *Fachinformation Avastin®: (Stand: Juni 2017)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/pdf/008726>, abgerufen am: 16.05.2018.
- [31] Statistisches Bundesamt (Destatis), 2018. *Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: Ergebnisse des Mikrozensus 2013*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>, abgerufen am: 26.05.2018.

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, 2018):

Es liegen keine weiteren Anforderungen an die Infrastruktur vor.

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Die empfohlene Dosis CABOMETRYX 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 CABOMETRYX-Therapie und/oder eine Dosisreduktion erforderlich sein (siehe Tabelle 3-K). 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 12 Stunden beträgt.

Tabelle 3-K: Empfohlene CABOMETRYX-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.

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

Nebenwirkung und Schweregrad	Anpassung der Behandlung
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 CYP3A4-Inhibitoren handelt, sind mit Vorsicht anzuwenden. Die begleitende Langzeitanwendung von starken CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation von 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 weißhäutigen 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 der Fachinformation von 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 2 Stunden vor der Einnahme und bis 1 Stunde nach der Einnahme von CABOMETYX nichts zu essen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation von 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 Erythrodyästhesie-Syndrom (PPES), Proteinurie und gastrointestinale (GI) Ereignisse (abdominale Schmerzen, Schleimhautentzündung, Obstipation, Diarrhö, Erbrechen).

Bei RCC nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF traten Dosisreduktionen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund einer Nebenwirkung bei 59,8 % bzw. 70 % der mit Cabozantinib behandelten Patienten in der zulassungsrelevanten klinischen Studie (METEOR) 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.

Bei nicht vorbehandeltem RCC traten in der klinischen Studie (CABOSUN) Dosisreduktionen und Therapieunterbrechungen bei 46 % bzw. 73 % der mit Cabozantinib behandelten Patienten auf.

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 Gastrointestinal (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 und Sepsis, 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 arterielle 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 Krampfanfälle, Kopfschmerzen, visuelle Störungen, Verwirrung oder veränderte 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 EKG 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 der Fachinformation von CABOMETYX).

P-Glykoprotein-Substrate

In einem bidirektionalen Assaysystem 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 der Fachinformation von CABOMETYX).

MRP2-Inhibitoren

Die Gabe von 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 der Fachinformation von 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, sodass es möglicherweise zu einer verringerten Exposition kommt (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation von 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.

Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung von Cabozantinib (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation von CABOMETYX) ist durch Plasmaprotein-Verdrängung eine Wechselwirkung mit Warfarin möglich. Bei dieser Kombination sollten die INR (International Normalized Ratio)-Werte kontrolliert werden.

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 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 4 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 der Fachinformation von 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 der Fachinformation von 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 4 Monate 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 der Fachinformation von 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.

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 für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des

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

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. Die folgenden Informationen sind dem Bewertungsbericht des CHMP entnommen (EMA, 2018).

Tabelle 3-L gibt einen Überblick über die wichtigen identifizierten Risiken, wichtigen potentiellen Risiken und wichtigen fehlenden Informationen.

Tabelle 3-L: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	Gastrointestinale Perforationen Gastrointestinale und nicht-gastrointestinale Fisteln Thromboembolische Ereignisse Blutungen Wundheilungsstörungen Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom Osteonekrose
Wichtige potentielle Risiken	Nierenversagen Lebertoxizität Embryotoxizität
Fehlende Informationen	Pädiatrische Patienten (<18 Jahre) Schwangerschaft oder Stillzeit Patienten mit Herzerkrankungen Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen Kanzerogenität

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

Tabelle 3-M: Zusammenfassung der geplanten Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Gastrointestinale Perforationen	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2 und 4). Verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Gastrointestinale und nicht-gastrointestinale Fisteln	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2 und 4). Verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Thromboembolische Ereignisse	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2 und 4). Verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Blutungen	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2 und 4). Verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Wundheilungsstörungen	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2 und 4). Verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 4). Verschreibungspflichtiges Medikament.	keine

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

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Osteonekrose	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2 und 4.8 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2 und 4). Verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Nierenversagen	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2, 4.8 und 5.2 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2 und 4). Verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Lebertoxizität	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2 und 4.8 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2 und 4). Verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Embryotoxizität	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2, 4.5, 4.6 und 5.3 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2). Verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre)	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2 und 5.3 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2). Verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Schwangerschaft oder Stillzeit	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.6 und 5.3 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2). Verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Patienten mit Herzerkrankungen	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2. Verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2). Verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2). Verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
Karzinogenität	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 5.3. Verschreibungspflichtiges Medikament.	keine
SmPC: Summary of Product Characteristics		

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

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

Studie/Aktivität Typ, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Adressierte Sicherheits- bedenken	Meilensteine	Fälligkeitsda- tum
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)	<p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beobachtung der Dosisunterbrechungen, Dosisreduktionen oder der Abbrüche der Studienmedikation Cabozantinib aufgrund von UEs in der klinischen Praxis der Zweit- oder Folgelinientherapie <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Therapie von Cabozantinib zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms im klinischen Alltag • Erfassung aller nicht-schwerwiegenden und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die nach Behandlungsbeginn auftreten • Wirksamkeitsendpunkte PFS und Tumoransprechen im klinischen Alltag, • Untersuchung des Managements aller behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse während der Behandlung (Hospitalisierungen, Operationen, Notaufnahmen, intensivmedizinische Aufenthalte, Begleitmedikationen, Arzt- und Pflegebesuche, ungeplante Laboruntersuchungen) 	Risiko-Nutzen- Abwägung von Cabometyx unter Berücksichtigu ng der identifi- zierten und potentiellen Risiken	<ol style="list-style-type: none"> 1. Einreichung des Protokolls beim PRAC 2. Genehmigung durch das PRAC 3. Studienbeginn 4. Studienende 5. Bericht zum Fortschritt 6. Zwischenbericht 7. Finaler Bericht 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Eingereicht am 24. April 2017 2. 12. Oktober 2017 3. Geplant für März 2018 (Einschluss erster Patient) 4. Geplant für Dezember 2020 (Abschluss letzter Patient) 5. Geplant für Dezember 2018 6. Geplant für Dezember 2019 7. Geplant für Dezember 2021

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 aktualisierten CHMP-Bewertungsbericht zu Cabozantinib (CABOMETYX) entnommen (EMA, 2018; Ipsen Pharma GmbH, 2018).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

- [1] European Medicines Agency (EMA), 2018. *CHMP extension of indication variation assessment report*. Invented name: CABOMETYX. *Data on file*.
- [2] Ipsen Pharma GmbH, 2018. *Fachinformation CABOMETYXTM 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten (Stand Mai 2018)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021250>, abgerufen am: 28.05.2018.