

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cabozantinib-L-malat (CABOMETYX®)

Ipsen Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 10.12.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

Tabellenverzeichnis

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

Erweitertes Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-A: Positive und negative Effekte von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care. 17

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AXL	Synonym für growth arrest specific 6-Rezeptor (Rezeptortyrosinkinase)
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)
BRAF	„proto-oncogene B-Raf“ oder „v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1“
BSC	Best Supportive Care
c-MET	Mesenchymal-epithelial transition factor Protoonkogen-Rezeptortyrosinkinase (Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein)
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events
CSF1	Koloniestimulierender Faktor 1
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
FGFR	Fibroblasten-Wachstumsfaktor Rezeptor
GAS6	Growth arrest specific 6
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Leberzellkarzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HR	Hazard Ratio
INR	International Normalized Ratio
KI	Konfidenzintervall
KIT	auch: CD117, c-Kit oder Stammzellfaktor-Rezeptor; eine Rezeptortyrosinkinase
MER	Synonym für eine Protoonkogen-Tyrosinkinase
MRP2	Multidrug resistance-associated protein 2
ORR	Gesamtansprechrates
OS	Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfreies Überleben
RET	Rearranged during transfection Protoonkogen-Rezeptortyrosinkinase

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
RMP	Risikomanagement Plan
RTK	Rezeptortyrosinkinase
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TIE-2	Angiopoietin-1-Rezeptor; Rezeptortyrosinkinase mit Immunglobulin- und EGFR-ähnlichen Domänen
UE	Unerwünschtes Ereignis
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Cabozantinib ist ein kleines Molekül, das mehrere Rezeptortyrosinkinasen (RTK) hemmt, die an Tumorwachstum und Angiogenese, am pathologischen Knochenumbau, an Arzneimittelresistenz und der Entwicklung von Metastasen bei der Krebserkrankung beteiligt sind. Die Hemmwirkung von Cabozantinib wurde an verschiedenen Kinasen untersucht. So wurde die inhibitorische Wirkung von Cabozantinib gegenüber RTK unter anderem am Hepatozyten-Wachstumsfaktor (HGF)-Rezeptor (mesenchymal-epithelial transition factor Protoonkogen-Rezeptortyrosinkinase, c-MET), dem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor Rezeptor (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) und dem growth arrest specific 6 (GAS6)-Rezeptor (AXL) gezeigt. In entarteten Zellen werden RTK häufig überexprimiert. Dies spielt eine zentrale Rolle beim Tumorwachstum, bei der Angiogenese sowie bei der Metastasierung vieler Krebserkrankungen einschließlich dem Leberzellkarzinom. So befinden sich die benannten RTK VEGFR, c-MET und AXL unter den deregulierten Signalwegen beim Leberzellkarzinom.

Eine andere in Deutschland zugelassene Therapieoption für das Leberzellkarzinom nach Sorafenib ist der Tyrosinkinase-Inhibitor Regorafenib, der in Deutschland aktuell nicht vertrieben wird.

Der oral zu verabreichende Tyrosinkinase-Inhibitor Regorafenib ist eine zielgerichtete Therapie, die die Signalweiterleitung durch den VEGF-Rezeptor inhibiert. Regorafenib hemmt verschiedene Proteinkinasen, die mit der Tumorangiogenese, Onkogenese, Metasta-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sierung und Tumormmunität in Zusammenhang stehen. Es ist ein Hemmer des VEGFR-2–3, des TIE-2, des KIT, des RET-Rezeptors, RAF-1, des Protoonkogens B-Raf (BRAF) und seiner onkogenen Mutation BRAFV600E, des platelet-derived growth factor-Rezeptoren (PDGFR), des Fibroblasten-Wachstumsfaktor Rezeptors (FGFR), und des koloniestimulierenden Faktors 1-Rezeptors (CSF1-Rezeptor).

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
CABOMETYX ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms (<i>hepatocellular carcinoma</i> , HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.	12.11.2018	C
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>CABOMETRYX ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC)</p> <ul style="list-style-type: none"> - bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko (siehe Abschnitt 5.1) - bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskularer endothelialer Wachstumsfaktor). 	<p>08.Mai 2018</p> <p>09. September 2016</p>
<p>Cabozantinib ist in anderer Darreichungsform und Wirkstärke¹ und somit als Arzneimittel nicht austauschbar unter dem Handelsnamen COMETRIQ[®] am 21. März 2014 im zentralen Verfahren bei der EMA als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen worden (conditional approval). Die entsprechende Indikation lautet: „<i>Cometriq ist indiziert für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.</i>“</p>	<p>21. März 2014</p>
<p>EMA: European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)</p> <p>1: Im Fertigarzneimittel COMETRIQ[®] wird Cabozantinib (Cabozantinib [(2S)-2-hydroxybutandioat]) als Hartkapsel in den Wirkstärken 20 mg und 80 mg dargereicht, während CABOMETRYX[®] (Cabozantinib-L-malat) als Filmtablette in den Wirkstärken 20, 40 und 60 mg vermarktet wird. In der Studie XL184-010 konnte keine Bioäquivalenz zwischen Cabozantinib Tabletten (CABOMETRYX[®]) und Cabozantinib Kapseln (COMETRIQ[®]) gezeigt werden. Aufgrund dieser Studienergebnisse kam man in Beratungsgesprächen mit der europäischen Zulassungsbehörde zu dem Schluss, dass für die Formulierungen als Kapsel bzw. als Tablette getrennte Zulassungsverfahren durchzuführen sind und diese auch unter verschiedenen Handelsnamen vermarktet werden sollen.</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Behandlung des Leberzellkarzinoms bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	Best Supportive Care
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA, zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat am 16. August 2018 stattgefunden (Beratungsanforderung 2018-B-106). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 08. Oktober 2018 niedergelegt. Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für Cabozantinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Leberzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, bestimmt:

- Best Supportive Care (BSC)

Unter Best Supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Für die Herleitung des Zusatznutzens wurde die Phase III Studie CELESTIAL herangezogen. Die CELESTIAL-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte, zweiarmige Phase III-Studie mit zwei parallelen Gruppen – Cabozantinib+BSC und Placebo+BSC, deren Verzerrungspotential als gering eingestuft wurde. Insgesamt kann mit der Studie CELESTIAL daher ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Gesamtüberleben

Die mediane Überlebensdauer [95%-KI] lag bei der Interimanalyse (1. Juni 2017) im Cabozantinib+BSC-Arm mit 10,2 [9,1, 12,0] Monaten deutlich über der des Placebo+BSC-Arms mit 8,0 [6,8; 9,4] Monaten. Es ergab sich im Cabozantinib+BSC-Arm gegenüber dem Placebo+BSC-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für Tod um 24 % (Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,76 [0,63; 0,92]). Bei der Zusatzanalyse (1. Dezember 2017) lag die mediane Überlebensdauer [95%-KI] im Cabozantinib+BSC-Arm mit 10,3 [9,1, 11,6] Monaten deutlich über der des Placebo+BSC-Arms mit 8,2 [6,9; 9,6] Monaten. Es ergab sich im Cabozantinib+BSC-Arm gegenüber dem Placebo+BSC-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für Tod um 22 % (HR [95%-KI]: 0,78 [0,66; 0,93]). Die präspezifizierten Interaktionstests zeigten Hinweise auf mögliche Effektmodifikationen bezüglich des Subgruppenmerkmals Gegenwärtige Ätiologie der Erkrankung (per CRF): HCV (ohne HBV) (Zusatzanalyse 1. Dezember 2017: $p = 0,0362$). Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen zeigte sich in der Subgruppe mit der Ausprägung „nein“ im Cabozantinib+BSC-Arm gegenüber dem Placebo+BSC-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für Tod um 28 % (HR [95%-KI]: 0,72 [0,60; 0,88]). In der Subgruppe mit der Ausprägung „ja“ zeigten sich numerisch entgegengerichtete Effekte (HR [95%-KI]: 1,15 [0,78; 1,69]). Allerdings zeigt sich in der Interimanalyse (1. Juni 2017) keine signifikante Interaktion, so dass sich kein einheitliches Bild ergibt und der Effekt als Zufallseffekt klassifiziert wird.

Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt-Bewertung)

In der Interimanalyse (1. Juni 2017) lag die mediane progressionsfreie Überlebensdauer [95%-KI] im Cabozantinib+BSC-Arm bei 5,2 [4,0; 5,5] Monaten und im Placebo+BSC-Arm bei 1,9 [1,9; 1,9] Monaten. Im Cabozantinib+BSC-Arm ergab sich gegenüber dem Placebo+BSC-Arm eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Tod oder Progression um 56 % (HR [95%-KI]: 0,44 [0,36; 0,52]). In der Zusatzanalyse (1. Dezember 2017) ergaben sich vergleichbare Ergebnisse: Die mediane progressionsfreie Überlebensdauer [95%-KI] lag im Cabozantinib+BSC-Arm bei 4,9 [3,8; 5,5] Monaten und im Placebo+BSC-Arm bei 1,9 [1,9; 2,0] Monaten. Im Cabozantinib+BSC-Arm ergab sich gegenüber dem Placebo+BSC-Arm eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Tod oder Progression um 55 % (HR [95%-KI]: 0,45 [0,38; 0,54]). Die festgestellten Effektmodifikationen werden als nicht fazitrelevant eingestuft, da sich gleichgerichtete und jeweils statistisch signifikante Effekte zeigen bzw. als Zufallseffekt klassifiziert werden, da sich im zweiten Datenschnitt keine signifikante Interaktion ergab.

Gesamtansprechen (Prüfarzt-Bewertung)

In der Interimanalyse (1. Juni 2017) ergaben sich auf Basis der Prüfarzt-Bewertungen folgende Ergebnisse: Kein Teilnehmer erreichte ein komplettes Ansprechen. Ein partielles Ansprechen gemäß RECIST Version 1.1 erreichten in der ITT-Population im Cabozantinib+BSC-Arm deutlich mehr Patienten als im Placebo+BSC -Arm (n=18 (4 %) vs. n=1 Patienten (0,4 %)). Die Gesamtansprechrate war im Cabozantinib+BSC-Arm statistisch signifikant höher als im Placebo+BSC-Arm (Odds Ratio (OR) [95%-KI]: 9,04 [1,2; 70,8]). Die Ergebnisse der Zusatzanalyse (1. Dezember 2017) sind mit denen der Interimanalyse (1. Juni 2017) vergleichbar: Kein Teilnehmer erreichte ein komplettes Ansprechen. Ein partielles Ansprechen gemäß RECIST Version 1.1 erreichten in der ITT-Population im Cabozantinib+BSC-Arm deutlich mehr Patienten als im Placebo+BSC-Arm (n=19 (4 %) vs. n=2 Patienten (0,8 %)). Die Gesamtansprechrate war im Cabozantinib+BSC-Arm statistisch signifikant höher als im Placebo+BSC-Arm (OR [95%-KI]: 5,05 [1,2; 21,9]). Für den Endpunkt Gesamtansprechrate ergaben sich keine signifikanten Interaktionen mit Subgruppenmerkmalen.

EQ-VAS

In der Interimanalyse (1. Juni 2017) lag die mediane Zeit bis zur definitiven Verschlechterung [95%-KI] im EQ-VAS um mindestens 7 mm bzw. um mindestens 10 mm im Cabozantinib+BSC-Arm bei 5,55 [4,01; 7,39] bzw. 5,59 [4,44; 7,43] Monaten und im Placebo+BSC-Arm bei 4,57 [3,02; 7,49] bzw. 4,60 [3,02; 9,20] Monaten. Im Cabozantinib+BSC-Arm ergab sich gegenüber dem Placebo+BSC-Arm kein statistisch signifikanter Unterschied für das Risiko einer definitiven Verschlechterung des EQ-VAS (HR [95%-KI]: 0,94 [0,73; 1,21] für 7 mm bzw. 0,96 [0,75; 1,24] für 10 mm). In der Zusatzanalyse (1. Dezember 2017) ergeben sich vergleichbare Ergebnisse: Die mediane Zeit bis zur definitiven Verschlechterung [95%-KI] im EQ-VAS um mindestens 7 mm bzw. um mindestens 10 mm lag im Cabozantinib+BSC-Arm bei 5,55 [4,63; 7,39] bzw. 5,59 [4,63; 7,39] Monaten und im Placebo+BSC-Arm bei 4,63 [3,75; 7,52] bzw. 5,55 [3,78; 9,56] Monaten. Im Cabozantinib+BSC-Arm ergab sich gegenüber dem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Placebo+BSC-Arm kein statistisch signifikanter Unterschied für das Risiko einer definitiven Verschlechterung des EQ-VAS (HR [95%-KI]: 0,98 [0,77; 1,24] für 7 mm bzw. 1,01 [0,79; 1,28] für 10 mm). Für den Endpunkt definitive Verschlechterung der EQ-VAS ergaben sich keine signifikanten Interaktionen mit Subgruppenmerkmalen.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden über den EQ-5D hinaus in der Studie nicht erhoben.

Unerwünschte Ereignisse

Cabozantinib+BSC zeigte gegenüber Placebo+BSC in der Zusatzanalyse (1. Dezember 2017) eine signifikante Erhöhung des Risikos für mindestens ein schweres UE (UE mit CTCAE-Schweregrad Grad ≥ 3) (HR [95%-KI]: 2,60 [2,13; 3,18]). Auch das Risiko für schwerwiegendes UE (SUE) (HR [95%-KI]: 1,31 [1,02; 1,69]) und das Risiko eines UE, das zum Therapieabbruch führt, (HR [95%-KI]: 1,64 [1,18; 2,28]) war unter Cabozantinib+BSC gegenüber Placebo+BSC erhöht. Die Ergebnisse der Interimanalyse (1. Juni 2017) waren vergleichbar.

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Behandlung des Leberzellkarzinoms bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-A: Positive und negative Effekte von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care.

Endpunktkategorie	Positive Effekte	Negative Effekte
Gesamtmortalität	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	-
Schwerwiegende bzw. schwere Symptome	<u>Progressionsfreies Überleben</u> Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <u>Gesamtansprechrate</u> Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	-
Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen	-	<u>Zeit bis zum ersten schweren UE (UE mit CTCAE-Schweregrad Grad ≥ 3)</u> Hinweis auf einen geringeren Nutzen <u>Zeit bis zum ersten SUE</u> Hinweis auf einen geringeren Nutzen <u>Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führen</u> Hinweis auf einen geringeren Nutzen
CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis		

In der Gesamtschau ergeben sich positive Effekte (Mortalität und Morbidität) und negative Effekte (Verträglichkeit) von Cabozantinib im Vergleich zu Best Supportive Care (Tabelle 1-A).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Bei den Morbiditätseuropunkten Progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechen zeigte Cabozantinib jeweils einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu Best Supportive Care. Aus Sicht von Ipsen Pharma GmbH stellen die Endpunkte Progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechen eine hohe klinische Relevanz für die Kontrolle des Krankheitsverlaufs beim fortgeschrittenen Leberzellkarzinom dar. In der Gesamtschau der Morbiditätseuropunkte wird ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care in dieser Kategorie abgeleitet.

Bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit zeigt Cabozantinib bezüglich der schwerwiegenden Nebenwirkungen SUE, schwere UE und UE, die zum Therapieabbruch führen, einen erwartungsgemäß geringeren Nutzen im Vergleich zu Best Supportive Care. Bezüglich Verträglichkeit ergibt sich insgesamt ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen. Dabei waren

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die Ergebnisse zu beiden Analysezeitpunkten vergleichbar, was für eine hohe Robustheit der Ergebnisse spricht.

Somit ergibt sich insgesamt unter Abwägung der Nutzen- und Schadensaspekte für die Behandlung des Leberzellkarzinoms bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen für Cabozantinib im Vergleich zu Best Supportive Care. Dieser begründet sich in einem beträchtlichen Vorteil im Gesamtüberleben bei einem akzeptablen Verträglichkeitsprofil.

Cabozantinib ist somit eine neue Therapieoption in der Behandlung des Leberzellkarzinoms bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, die eine nachhaltige und gegenüber der zVT Best Supportive Care bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens gezeigt hat. Cabozantinib deckt den therapeutischen Bedarf an Arzneimitteln im vorliegenden Anwendungsgebiet, indem es bei einem akzeptablen Sicherheitsprofil das Fortschreiten der Erkrankung und den Tod wirksam verzögert.

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

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

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

Cabozantinib ist zugelassen zur Behandlung des Leberzellkarzinoms bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden. Bei Patienten der Zielpopulation handelt es sich um Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (Barcelona Clinic Liver Cancer(BCLC)-Stadium C.

Die Behandlung eines HCC orientiert sich am Erkrankungsstadium, Alter und Gesundheitszustand des Patienten und berücksichtigt operative und medikamentöse Therapien. Laut BCLC-Staging System werden im sehr frühen Stadium 0 und im frühen Stadium A eine Resektion, eine Lebertransplantation oder eine perkutane Ethanolinjektion beziehungsweise eine Radiofrequenz-Ablation vorgeschlagen. Das mediane Überleben beträgt in den BCLC-Stadien 0 und A ca. fünf Jahre und sinkt mit fortschreitendem BCLC-Stadium. Im BCLC-Stadium B beträgt das mediane Überleben noch zwischen 18 Monaten bei unbehandelten Patienten und 40 Monaten bei ausgewählten Patienten, in BCLC-Stadium C sechs bis acht Monate und in BCLC-D Stadium drei bis vier Monate. Die Behandlung eines HCC im intermediären Stadium B, fortgeschrittenen Stadium C oder im Terminalstadium D erfolgt rein palliativ, eine Genesung des Patienten kann hier nicht mehr erreicht werden. Im Stadium B wird als lokale Therapie, soweit angezeigt, die transarterielle Chemoembolisation (engl. transarterial chemoembolization, TACE) empfohlen. Aufgrund einer Vielzahl von Kontraindikationen ist die TACE nicht für alle Patienten in Stadium B geeignet und nicht alle BCLC-Stadium B Patienten profitieren gleichermaßen von einer TACE Behandlung. Patienten, die für eine TACE nicht (mehr) geeignet sind, sollen die nächstbeste Behandlung innerhalb des gleichen oder des nächsten BCLC-Stadiums erhalten. Für Patienten in BCLC-Stadium B ist dies die systemische Therapie. Im fortgeschrittenen Stadium C ist die systemische Behandlung mit Sorafenib die empfohlene Erstlinientherapie. Eine neue Option in der Erstlinienbehandlung ist Lenvatinib. Für die Zweitlinienbehandlung nennen die Leitlinien Regorafenib und Cabozantinib. Patienten in Stadium D sind nicht mehr für eine Tumor-gerichtete Therapie geeignet, sondern erhalten eine symptomatische Therapie im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sinne von Best Supportive Care (bestmögliche, unterstützende Behandlungsmaßnahmen, BSC).

Cabozantinib (Cabometyx[®]), ein oraler Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK)-Inhibitor, wird gemäß Fachinformation als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, angewendet. Die Zielpopulation umfasst daher Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Dies sind Patienten in BCLC-Stadium B und C.

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

Neben Best Supportive Care ist im Anwendungsgebiet nur Regorafenib zugelassen, das aber seit 2016 nicht mehr in Vertrieb ist. Damit besteht weiterhin ein großer medizinischer Bedarf an Wirkstoffen, die bei guter Verträglichkeit das Fortschreiten der Erkrankung wirksam aufhalten und die Überlebenszeit verlängern.

In der pivotalen, globalen, randomisierten Phase-III-Studie CELESTIAL (XL184-309) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Cabozantinib+BSC mit Placebo+BSC bei 707 Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom nach Vorbehandlung mit Sorafenib verglichen. Als Endpunkte wurden unter anderem das Gesamtüberleben (overall survival, OS) (primärer Endpunkt), progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS), die Gesamtansprechrates (objective response rate, ORR) (beides sekundäre Endpunkte) sowie Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte untersucht. Es wurde ein signifikant verbessertes medianes Gesamtüberleben von Cabozantinib+BSC-Arm mit 10,2 Monaten (95 % Konfidenzintervall [KI] 9,1–12,0 Monate) gegenüber 8,0 Monate im Placebo+BSC-Arm (95 % KI 6,8–9,4 Monate) beobachtet (HR = 0,76; 95 % KI 0,63–0,92). Auch das mediane PFS war zum gleichen Zeitpunkt mit 5,2 Monate im Cabozantinib-Arm (95% KI 4,0–5,5 Monate) gegenüber 1,9 Monaten im Placebo-Arm (95% KI 1,9–1,9 Monate) signifikant verlängert (HR = 0,44; 95 % KI 0,36–0,52). Die Gesamtansprechrates war 4 % (18 Fälle mit einem partiellen Ansprechen) im Cabozantinib+BSC-Arm und < 1 % (1 Fall mit partiellem Ansprechen) im Placebo+BSC-Arm (p=0,009). Im Cabozantinib+BSC-Arm zeigten 300 Patienten (64 %) und im BSC-Arm 79 Patienten (33 %) eine stabile Erkrankung oder ein partielles Ansprechen. Das Verträglichkeitsprofil war insgesamt akzeptabel.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Somit stellt Cabozantinib eine wertvolle Behandlungsoption dar, die es dem behandelnden Arzt ermöglicht, auf den weiterhin großen Bedarf bei Patienten mit Leberzellkarzinom nach Sorafenib zu reagieren und ihnen eine wirksame Behandlung mit akzeptablem Verträglichkeitsprofil anzubieten.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Behandlung des Leberzellkarzinoms bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	1.281 – 4.901

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Behandlung des Leberzellkarzinoms bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	Gesamte Population C	Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen	1.281 – 4.901

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
C	Behandlung des Leberzellkarzinoms bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	71.938,82 €	92.153.628,42 €– 352.572.156,82 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
92.153.628,42 €– 352.572.156,82 €

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Behandlung des Leberzellkarzinoms bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	Gesamte Population C	71.938,82 €	92.153.628,42 €– 352.572.156,82 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
92.153.628,42 €– 352.572.156,82 €

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
C	Behandlung des Leberzellkarzinoms bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	Best Supportive Care	Gesamte Population C	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einer verringerten Exposition kommt. Cabozantinib kann die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten P-gp-Substraten potenziell erhöhen.

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

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

Informationen zum Risk Management Plan (RMP)

Im RMP zu Cabozantinib werden folgende wichtige identifizierte Risiken genannt:

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

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