

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cabozantinib-L-malat (Cabometyx[®])

Ipsen Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 23.04.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Verzeichnis mit zusätzlichen Tabellen	3
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	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	47
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	57
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	59

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	43
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	55
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	56
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	57
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	58

Verzeichnis mit zusätzlichen Tabellen

	Seite
Tabelle 1-A: Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für die Subpopulation D1 auf Endpunktebene	16
Tabelle 1-B: Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für die Subpopulation D2 auf Endpunktebene	25
Tabelle 1-C: Risikofaktoren zur Klassifizierung der prognostischen Modelle	48
Tabelle 1-D: Ergebnisse der CheckMate 9ER-Studie (1): Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben	53
Tabelle 1-E: Ergebnisse der CheckMate 9ER-Studie (2): Gesamtansprechrates	54

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
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
ASK	Arzneistoffkatalog
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AXL	Growth arrest specific 6-Rezeptor
BICR	Verblindetes unabhängiges zentrales Review (blinded independent central review)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
EAU	European Association of Urology
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
EQ-5D-3L	European Quality of Life 5 Dimensions-3 level questionnaire
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale
ESMO	European Society for Medical Oncology
EuroQoL	International research group European Quality of Life
FKSI	Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease-Related Symptom Subscale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCC	Leberzellkarzinom
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Square

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
LS-MW	Least Square Means
MET	Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein
MW	Mittelwert
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
n.e.	Nicht erreicht
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrates
OS	Gesamtüberleben
PD	Programmed Cell Death
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PFS	Progressionsfreies Überleben
PT	Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
RCC	Nierenzellkarzinom
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TNM	Tumor Nodus Metastasen
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
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 1-2) 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:	Einsteinstr. 174 81677 München

Tabelle 1-2: 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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Cabozantinib-L-malat
Handelsname:	CABOMETYX®
ATC-Code:	L01EX07 (amtlicher ATC-Code für 2021) L01XE26 (Fachinformation)
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	41346
Pharmazentralnummer (PZN)	12358008, 12358020, 12358037
ICD-10-GM-Code	C64
Alpha-ID	I66606 (Adenokarzinom der Nierenzellen), I110002 (Angiosarkom der Niere), I23111 (Birch-Hirschfeld-Tumor), I19879 (Bösartige Neubildung der Niere), I105362 (Bösartige Neubildung des Nierenparenchyms), I127444 (Chromophobes Nierenzellkarzinom), I127450 (Ductus-Bellini-Karzinom), I23106 (Embryonales Adenohabdomyosarkom der Niere), I23107 (Embryonales Adenosarkom der Niere [Wilms-Tumor]), I23105 (Embryonales Nephroblastom), I24283 (Epinephrom), I66287 (Epitheliales Nephroblastom), I24279 (Grawitz-Tumor), I127446 (Hereditäres klarzelliges Nierenzellkarzinom), I127448 (Hereditäres papilläres Nierenzellkarzinom), I24284 (Hypernephroider Nierentumor), I24280 (Hypernephroides Nierenkarzinom), I24281 (Hypernephrom), I117250 (Klarzelliges Karzinom der Niere), I92841 (Klarzelliges Nierensarkom), I127445 (Klarzelliges Nierenzellkarzinom), I130111 (Klarzelliges papilläres Nierenzellkarzinom), I125388 (Klarzellsarkom der Niere), I19875 (Maligner Nierentumor), I23103 (Malignes Nephrom), I23109 (Manon-Nierendysembryom), I127443 (Medulläres Nierenkarzinom), I66288 (Mesenchymales Nephroblastom),

Alpha-ID	I127442 (Muzinöses tubuläres und spindelzelliges Karzinom der Niere), I19181 (Nephroblastom), I23104 (Nephrogenes Dysembryom), I19878 (Nephrom), I19515 (Nierenadenokarzinom), I69801 (Nierenembryom), I19873 (Nierenkarzinom), I19874 (Nierenkrebs), I19877 (Nierenmalignom), I20429 (Nierenparenchymkarzinom), I24282 (Nierenstruma), I19876 (Nierenzellkarzinom), I127447 (Papilläres Nierenzellkarzinom), I119473 (RCC [Nierenzellkarzinom]), I104921 (Renale bösartige Neubildung), I19514 (Renales Adenokarzinom), I97149 (Sarcoma clarcocellulare der Niere), I127449 (Tubulozystisches Nierenzellkarzinom), I23108 (Wilms-Adenosarkom), I23110 (Wilms-Tumor)
-----------------	---

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 1-4 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 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
CABOMETRYX ist in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1).	26.03.2021	D
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 1-5 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)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
CABOMETRYX ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.	12. November 2018

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>CABOMETRYX ist als Monotherapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom (RCC) indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko (siehe Abschnitt 5.1) <p>bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) (siehe Abschnitt 5.1).</p>	<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 (bedingte Zulassung). Die entsprechende Indikation lautet: „Cometriq ist indiziert für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.“</p>	<p>21. März 2014</p>
<p>EMA: European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde); HCC: Leberzellkarzinom; RCC: Nierenzellkarzinom</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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
D1	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit günstigem Risiko	Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib
D2	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit intermediärem und ungünstigem Risiko	Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur bei Patienten mit ungünstigem Risiko) oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder <u>Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib</u>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

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 13. Januar 2021 stattgefunden (Beratungsanforderung 2020-B-338). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 24. März 2021 niedergelegt. Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab bestimmt:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- D1. Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0): Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib
- D2. Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3): Vergleichstherapie Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

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 werden für die beiden Subpopulationen D1 und D2 die Ergebnisse der Phase III Studie CheckMate 9ER und jeweils ein indirekter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab und Axitinib in der Studie Keynote-426 herangezogen. Trotz des offenen Designs der Studien wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene und für die Endpunkte Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) als niedrig bewertet; für weitere Endpunkte (patientenberichtete Endpunkte und Verträglichkeit) als hoch bewertet. Insgesamt kann basierend auf der Evidenz für alle erhobenen Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.

Subpopulation D1 – Ableitung des Zusatznutzens für Patienten im Anwendungsgebiet

Für die Fragestellung D1 werden im Folgenden die Ergebnisse der CheckMate 9ER-Studie und des indirekten Vergleichs zu den einzelnen patientenrelevanten Endpunkten zusammengefasst und das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib und der vom G-BA festgelegten zVT Pembrolizumab + Axitinib für nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten mit günstigem Risiko dargestellt. Für die Ableitung eines Zusatznutzens werden die Ergebnisse der CheckMate 9ER-Studie zum Datenschnitt vom 10. September 2020 (für alle Endpunkte) und der Keynote-426-Studie des Datenschnitts vom 06. Januar 2020 (Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben) und vom 02. Januar 2019 (Verträglichkeit) herangezogen:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-A: Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für die Subpopulation D1 auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen
Mortalität		
Gesamtüberleben (ITT-Population)	<p>Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib HR [95 % KI]: 0,97 [0,47; 1,98]^a Mediane Überlebenszeiten (Monate): n. e. vs. n. e.</p> <p>Indirekter Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib HR [95 % KI]: 0,92 [0,37; 2,28] Mediane Überlebenszeiten (Monate): n. e. vs. keine Angabe</p>	<p><u>Mortalität:</u> Zusatznutzen nicht belegt</p>
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (ITT-Population)	<p>Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib HR [95 % KI]: 0,61 [0,38; 0,99]^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): 24,71 vs. 12,81</p> <p>Indirekter Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib HR [95 % KI]: 0,90 [0,60; 1,36] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): 24,71 vs. keine Angabe</p>	<p><u>Schwerwiegende bzw. schwere Symptome</u> Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar</p>
Lebensqualität		
Mittlere Veränderung des EQ-5D-3L Index	<p>Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib LS-MW [95 %-KI]: 0,04 [0,00; 0,07] Hedges's g [95 %-KI]: 0,33 [-0,01; 0,66]</p>	<p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt</p>
Mittlere Veränderung der EQ-5D VAS	<p>Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib LS-MW [95 %-KI]: 0,57 [-2,10; 3,23] Hedges's g [95 %-KI]: 0,06 [-0,27; 0,40]</p>	<p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	<u>Endpunktkategorie</u> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen
Mittlere Veränderung des FKSI-19	Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib LS-MW [95 %-KI]: 0,32 [-1,49; 2,14] Hedges's g [95 %-KI]: 0,05 [-0,29; 0,39]	<u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
Mittlere Veränderung des FKSI-DRS	Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib LS-MW [95 %-KI]: 0,46 [-0,17; 1,10] Hedges's g [95 %-KI]: 0,21 [-0,13; 0,55]	<u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse		
<i>Ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung</i>		
Zeit bis zum ersten SUE (Sicherheits-Population)	Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib Nachverfolgung: 30 Tage HR [95 % KI]: 1,78 [1,01; 3,15] ^b Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 19,58 vs. n. e. Nachverfolgung: 100 Tage HR [95 % KI]: 1,69 [0,98; 2,91] ^b Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 18,89 vs. n. e. Indirekter Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib HR [95 % KI]: 0,85 [0,43; 1,71] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 18,89 vs. 22,2	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum ersten schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3) (Sicherheits-Population)	Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib Nachverfolgung: 30 Tage HR [95 % KI]: 0,98 [0,67; 1,43] ^b Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 3,24 vs. 3,68 Nachverfolgung: 100 Tage HR [95 % KI]: 0,99 [0,68; 1,45] ^b	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	<u>Endpunktkategorie</u> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen
	Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 3,24 vs. 3,68 Indirekter Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib HR [95 % KI]: 0,89 [0,56; 1,43] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 3,24 vs. 2,8	
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten (Sicherheits-Population)	Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib Nachverfolgung: 30 Tage HR [95 % KI]: 2,42 [1,12; 5,22] ^b Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. Nachverfolgung: 100 Tage HR [95 % KI]: 2,53 [1,17; 5,45] ^b Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. Indirekter Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib HR [95 % KI]: 0,80 [0,32; 2,04] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad \geq 3 UE SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Sicherheits-Population)	Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib Nachverfolgung: 30 Tage HR [95 % KI]: 4,56 [1,00; 20,82] ^b Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. Nachverfolgung: 100 Tage HR [95 % KI]: 3,60 [1,00; 12,92] ^b Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad \geq 3 UE PT Lungenembolie (Sicherheits-Population)	Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib Nachverfolgung: 30 Tage HR [95 % KI]: 6,31 [0,77; 51,35] ^b Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	<u>Endpunktkategorie</u> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen
	Nachverfolgung: 100 Tage HR [95 % KI]: 6,90 [0,85; 56,10] ^b Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	
a: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell (Stratifizierungsfaktoren: PD-L1-Tumorexpression [$\geq 1\%$, $< 1\%$ oder unbestimmt] und Region [USA /Kanada /Westeuropa /Nordeuropa, Rest der Welt]) b: HR [95%-KI] aus Cox-Regressionsmodell ohne Stratifizierung Abkürzungen: CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; DRS: Disease-Related Symptoms; EQ-5D-3L: European Quality of Life 5 Dimensions-3 level questionnaire; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Squares (kleinste Quadrate), MW: Mittelwert; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed death-ligand 1; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale.		

Mortalität***Gesamtüberleben***

Das Ziel einer palliativen Krebstherapie ist in erster Linie die Verlängerung des Überlebens und stellt einen direkten klinischen Nutzen für den Patienten dar. Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen vor, wenn beispielsweise die Überlebensdauer verlängert ist.

In der CheckMate 9ER-Studie wurden in Population D1 mit günstigem Risiko nach IMDC zum Datenschnitt 10. September 2020 im Cabozantinib + Nivolumab-Arm 15 (20,3 %) Todesfälle und im Sunitinib-Arm 15 (20,8 %) Todesfälle verzeichnet. Die mediane Überlebensdauer lag im Cabozantinib + Nivolumab-Arm bei n. e. [n. e., n. e.] Monaten und im Sunitinib-Arm bei n. e. [28,35; n. e.] Monaten. Es ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für Tod um 3 % (HR [95%-KI]: 0,97 [0,47; 1,98]).

Im indirekten Vergleich nach Bucher zeigte sich eine numerische Reduktion des Risikos für Tod von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib mit dem Brückenkomparator Sunitinib. Das HR [95%-KI] von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib lag für die Population D1 bei 0,92 [0,37; 2,28]).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D1 nicht belegt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben ist aufgrund der aus der Krankheitsprogression entstehenden körperlichen und psychosozialen Belastungen für die Betroffenen relevant und wird in onkologischen Studien neben dem Gesamtüberleben von der EMA als eigenständiger und patientenrelevanter, primärer Endpunkt anerkannt. Der primäre Endpunkt Progressionsfreies Überleben wurde in der CheckMate 9ER-Studie als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache (je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat) operationalisiert und schließt somit die Mortalität mit ein.

In der CheckMate 9ER-Studie wurden in Population D1 mit günstigem Risiko nach IMDC zum Datenschnitt 10. September 2020 im Cabozantinib + Nivolumab-Arm 31 (41,9 %) Ereignisse und im Sunitinib-Arm 37 (51,4 %) Ereignisse verzeichnet. Die mediane Dauer lag im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 24,71 [13,08; n.e.] Monaten deutlich über der im Sunitinib-Arm mit 12,81 [9,56; 18,46] Monaten. Es ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 39 % (HR [95%-KI]: 0,61 [0,38; 0,99]).

Im indirekten Vergleich nach Bucher zeigte sich eine numerische Reduktion des Risikos für Progression oder Tod von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib mit dem Brückenkomparator Sunitinib. Das HR [95%-KI] von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib lag für die Population D1 bei 0,90 [0,60; 1,36]).

Ipsen Pharma GmbH ist bekannt, dass die Anerkennung des Progressionsfreien Überlebens innerhalb des G-BA kontrovers diskutiert wird, vertritt jedoch die Ansicht, dass das Progressionsfreie Überleben einen validen, patientenrelevanten Endpunkt darstellt und zieht dieses daher zur Ableitung des Zusatznutzens heran. In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EQ-5D-3L Index / EQ-5D VAS

Der EQ-5D ist ein von der internationalen Forschungsgruppe (International research group European Quality of Life, EuroQoL) entwickeltes verlässliches und validiertes Messinstrument mit guter Evidenz für die selbstberichtete Lebensqualität. Er besteht aus einem deskriptiven Teil (EQ-5D-3L) und einer visuellen Analogskala (EQ-5D VAS). Der deskriptive Teil EQ-5D-3L Index beschreibt die Lebensqualität von Erwachsenen auf fünf Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Aktivitäten, Schmerz/körperliche Beschwerden, Angst/Depression). Die EQ-5D VAS erlaubt den Patienten ihre eigene Lebensqualität im Wertebereich von 0 (schlechtestes annehmbares Befinden) bis 100 (bestes annehmbares

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Befinden) anzukreuzen. Die EQ-5D VAS stellt somit ein allgemeines quantitatives Maß für die Gesundheit eines Patienten entsprechend seiner eigenen Beurteilung dar.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität EQ-5D-3L Index ergab sich zum Datenschnitt 10. September 2020 kein signifikanter Unterschied in den LS-Means (least square means) zwischen den Behandlungsgruppen (LS-MW [95 %-KI]: 0,04 [0,00; 0,07]; Hedges's g [95 %-KI]: 0,33 [-0,01; 0,66]). Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität EQ-5D VAS ergab sich zum Datenschnitt 10. September 2020 kein signifikanter Unterschied in den LS-Means (least square means) zwischen den Behandlungsgruppen (LS-MW [95 %-KI]: 0,57 [-2,10; 3,23]; Hedges's g [95 %-KI]: 0,06 [-0,27; 0,40]).

Für einen indirekten Vergleich lagen keine geeigneten Daten vor.

Für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität EQ-5D-3L Index und EQ-5D VAS ist ein Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D1 nicht belegt.

FKSI-19

Der FKSI-19 ist ein spezifisch auf Nierenkrebs ausgerichteter Fragebogen bestehend aus 19 Items, in welchem der Patient die Symptomatik und Lebensqualität des fortgeschrittenen Nierenkrebses selbst evaluiert. Der FKSI-19 wird ausführlich in der Publikation von Rothrock et al. 2013 als Weiterentwicklung (Ergänzung) der patientenrelevanten und validierten Fragebögen FKSI-15 und FKSI-DRS beschrieben. Rao et al. 2009 beschreiben ebenfalls die Entwicklung des FKSI-19 und zeigen die gute Vergleichbarkeit zwischen dem Renal Cell Carcinoma – Symptom Index (RCC-SI) mit dem FKSI-19. Darüber hinaus werden dem FKSI-19 im Vergleich zum RCC-SI Vorteile zugesprochen, da mit weniger und besser bzw. klarer formulierten Fragen dasselbe Ausmaß der krankheitsbezogenen Symptome abgefragt werden kann.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität FKSI-19 ergab sich zum Datenschnitt 10. September 2020 kein signifikanter Unterschied in den LS-Means (least square means) zwischen den Behandlungsgruppen (LS-MW [95 %-KI]: 0,32 [-1,49; 2,14]; Hedges's g [95 %-KI]: 0,05 [-0,29; 0,39]).

Für einen indirekten Vergleich lagen keine geeigneten Daten vor.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität FKSI-19 ist ein Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D1 nicht belegt.

FKSI-DRS

Der Fragebogen FKSI-DRS (9-Item-Version) stellt eine Subskala aus dem Lebensqualitätsfragebogen FKSI-19 dar. Die aus dem FKSI-Fragebogen entnommene Teilmenge besteht aus 9 Fragen, welche die vorwiegend im Zusammenhang mit Nierenkrebs stehenden Symptome aufgreifen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität FKSI-DRS ergab sich zum Datenschnitt 10. September 2020 kein signifikanter Unterschied in den LS-Means (least square means) zwischen den Behandlungsgruppen (LS-MW [95 %-KI]: 0,46 [-0,17; 1,10]; Hedges's g [95 %-KI]: 0,21 [-0,13; 0,55]).

Für einen indirekten Vergleich lagen keine geeigneten Daten vor.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität FKSI-DRS ist ein Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D1 nicht belegt.

Verträglichkeit

Die vorliegenden Ergebnisse basieren auf der Sicherheits-Population zum Datenschnitt: 10. September 2020. Generell zeigen diese Auswertungen ähnliche Ergebnisse zu den Ergebnissen des vorigen Datenschnitts, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht.

SUE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

In der CheckMate 9ER-Studie in Population D1 mit günstigem Risiko nach IMDC trat bis zum 10. September 2020 bei 35 Patienten (47,3 %) (30 Tage Nachverfolgungsperiode) bzw. 36 Patienten (48,6 %) (100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 19 Patienten (26,8 %) (30 Tage Nachverfolgungsperiode) bzw. 21 Patienten (29,6 %) (100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Sunitinib-Arm mindestens ein SUE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher und die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 19,58 [14,16; n. e.] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 18,33 [14,16; 23,66] Monaten (100 Tage Nachverfolgung) kürzer als im Sunitinib-Arm mit n. e. [24,61; n. e.] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines SUE (HR [95%-KI]: 1,78 [1,01; 3,15]) bei einer Nachverfolgungsperiode von 30 Tagen und 1,69 [0,98; 2,91]) bei einer Nachverfolgungsperiode von 100 Tagen).

Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ist die Nachverfolgungsperiode für den Vergleich Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib 100 Tage während sie für den Vergleich Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib 90 Tage ist, was einen Effekt zuungunsten von Cabozantinib + Nivolumab haben könnte.

Im indirekten Vergleich nach Bucher für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse lag das HR [95%-KI] von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für die Population D1 bei 0,85 [0,43; 1,71] und zeigte damit eine numerische Reduktion.

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines SUE der Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gemäß AM-NutzenV als nicht belegt.

Schwere UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung))

In der CheckMate 9ER-Studie in Population D1 mit günstigem Risiko nach IMDC trat bis zum 10. September 2020 bei 58 Patienten (78,4 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 51 Patienten (71,8 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Sunitinib-Arm mindestens ein schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher, jedoch die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 3,24 [2,40; 8,08] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgungsperiode) kürzer als im Sunitinib-Arm mit 3,68 [2,07; 5,68] Monaten (30 Tage Nachverfolgungsperiode) bzw. 3,68 [2,07; 5,78] Monaten (100 Tage Nachverfolgungsperiode). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm kein signifikanter Unterschied im Risiko für das Auftreten eines schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (HR [95%-KI]: 0,98 [0,67; 1,43] bei einer Nachverfolgungsperiode von 30 Tagen und HR [95%-KI]: 0,99 [0,68; 1,45] bei einer Nachverfolgungsperiode von 100 Tagen).

Im indirekten Vergleich wird eine Nachverfolgungsperiode von 30 Tagen betrachtet, da dieser Zeitraum für beide Studien verfügbar ist.

Im indirekten Vergleich nach Bucher für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) von Cabozantinib + Nivolumab mit Pembrolizumab + Axitinib über den Brückenkomparator Sunitinib zeigte sich eine numerische Reduktion (HR [95%-KI]: 0,89 [0,56; 1,43]) für Nachverfolgungsperioden von jeweils 30 Tagen.

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3) der Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gemäß AM-NutzenV als nicht belegt.

UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

In der CheckMate 9ER-Studie in Population D1 mit günstigem Risiko nach IMDC trat bis zum 10. September 2020 bei 24 Patienten (32,4 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 9 Patienten (12,7 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Sunitinib-Arm ein UE, das zum Therapieabbruch führt (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher und die mediane Zeit [95%-KI] bis zum UE, das zum Therapieabbruch führt, im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit n. e. [21,95; n. e.] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgungsperiode) kürzer als im Sunitinib-Arm mit n. e. [n. e.; n. e.] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgungsperiode). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für mindestens ein UE, die zum Therapieabbruch führt (HR [95%-KI]: 2,42 [1,12; 5,22] bei einer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nachverfolgungsperiode von 30 Tagen und 2,53 [1,17; 5,45] bei einer Nachverfolgungsperiode von 100 Tagen).

Im indirekten Vergleich wird eine Nachverfolgungsperiode von 30 Tagen betrachtet, da dieser Zeitraum für beide Studien verfügbar ist.

Im indirekten Vergleich nach Bucher für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, von Cabozantinib + Nivolumab mit Pembrolizumab + Axitinib über den Brückenkompator Sunitinib zeigte sich in Population D1 eine numerische Reduktion (HR [95%-KI]: 0,80 [0,32; 2,04]) für Nachverfolgungsperioden von jeweils 30 Tagen.

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führen, der Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab AM-NutzenV als nicht belegt.

UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT

Im Weiteren werden jene UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT beschrieben, für die sich statistisch signifikante Unterschiede (p-Wert $<0,05$) ergaben und für die die Hazard Ratio und ihr Konfidenzintervall schätzbar war. Für einen indirekten Vergleich liegen keine Daten für die Subpopulationen vor.

SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 10 Patienten (13,5 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 2 Patienten (2,8 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für mindestens ein Ereignis der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (HR [95%-KI]: 4,56 [1,00; 20,82]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 11 Patienten (14,9 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 2 Patienten (4,2 %) im Sunitinib-Arm mindestens eine SOC Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums auf. Die mediane Zeit [95%-KI] wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für mindestens eine SOC Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (HR [95%-KI]: 3,60 [1,00; 12,92]).

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt für den Endpunkt Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 UE SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums der Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gemäß AM-NutzenV als nicht belegt.

PT Lungenembolie

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 7 Patienten (9,5 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 1 Patient (1,4 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein PT

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

„Lungenembolie“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten PT „Lungenembolie“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für mindestens ein PT „Lungenembolie“ (HR [95%-KI]: 6,31 [0,77; 51,35]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 7 Patienten (9,5 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 1 Patient (1,4 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein PT Lungenembolie auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten PT „Lungenembolie“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Erhöhung des Risikos für mindestens ein PT „Lungenembolie“ (HR [95%-KI]: 6,90 [0,85; 56,10]).

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt für den Endpunkt Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 Lungenembolien der Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gemäß AM-NutzenV als nicht belegt.

Subpopulation D2 – Ableitung des Zusatznutzens für Patienten im Anwendungsgebiet

Für die Fragestellung D2 werden im Folgenden die Ergebnisse der CheckMate 9ER-Studie und des indirekten Vergleichs zu den einzelnen patientenrelevanten Endpunkten zusammengefasst und das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib und der vom G-BA festgelegten zVT Pembrolizumab + Axitinib für nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risiko dargestellt. Für die Ableitung eines Zusatznutzens werden die Ergebnisse der CheckMate 9ER-Studie zum Datenschnitt vom 10. September 2020 (für alle Endpunkte) und der Keynote-426 Studie des Datenschnitts vom 06. Januar 2020 (Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben) und vom 02. Januar 2019 (Verträglichkeit) herangezogen:

Tabelle 1-B: Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für die Subpopulation D2 auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI]	<u>Endpunktkategorie</u> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen
Mortalität		
Gesamtüberleben (ITT-Population)	<p>Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib</p> <p>HR [95 % KI]: 0,62 [0,45; 0,84]^a</p> <p>Mediane Überlebenszeiten (Monate): n. e. vs. 29,47</p> <p>Indirekter Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib</p>	<p><u>Mortalität:</u></p> <p>Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab</p> <p>Ausmaß: nicht-quantifizierbar</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI]	<u>Endpunktkategorie</u> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen
	HR [95 % KI]: 0,98 [0,66; 1,46] Mediane Überlebenszeiten (Monate): n. e. vs. keine Angabe	
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (ITT-Population)	<p>Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib HR [95 % KI]: 0,51 [0,40; 0,64]^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): 16,49 vs. 7,03</p> <p>Indirekter Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib HR [95 % KI]: 0,74 [0,54; 1,01] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): 16,49 vs. keine Angabe</p>	<p><u>Schwerwiegende bzw. schwere Symptome</u> Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar</p>
Lebensqualität		
Mittlere Veränderung des EQ-5D-3L Index	<p>Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib LS-MW [95 %-KI]: 0,05 [0,02; 0,07] Hedges's g [95 %-KI]: 0,28 [0,09; 0,47]</p>	<u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
Mittlere Veränderung der EQ-5D VAS	<p>Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib LS-MW [95 %-KI]: 3,97 [2,00; 5,94] Hedges's g [95 %-KI]: 0,32 [0,13; 0,51]</p>	<u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> Zusatznutzen nicht belegt
Mittlere Veränderung des FKSI-19	<p>Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib LS-MW [95 %-KI]: 3,08 [1,87; 4,29] Hedges's g [95 %-KI]: 0,40 [0,21; 0,59]</p>	<p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar</p>
Mittlere Veränderung des FKSI-DRS	<p>Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib LS-MW [95 %-KI]: 1,52 [1,02; 2,02] Hedges's g [95 %-KI]: 0,48 [0,29; 0,67]</p>	<p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI]	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse		
<i>Ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung</i>		
Zeit bis zum ersten SUE (Sicherheits-Population)	<p>Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib Nachverfolgung: 30 Tage HR [95 % KI]: 0,89 [0,67; 1,17]^b Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 21,22 vs. n. e.</p> <p>Nachverfolgung: 100 Tage HR [95 % KI]: 0,89 [0,69; 1,16]^b Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 16,82 vs. 19,25</p> <p>Indirekter Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib HR [95 % KI]: 0,82 [0,57; 1,18] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 16,82 vs. keine Angabe</p>	<p><u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt</p>
Zeit bis zum ersten schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3) (Sicherheits-Population)	<p>Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib Nachverfolgung: 30 Tage HR [95 % KI]: 0,86 [0,70; 1,06]^b Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 4,37 vs. 2,76</p> <p>Nachverfolgung: 100 Tage HR [95 % KI]: 0,85 [0,69; 1,04]^b Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 4,37 vs. 2,76</p> <p>Indirekter Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib HR [95 % KI]: 0,96 [0,72; 1,26] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 4,37 vs. keine Angabe</p>	<p><u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt</p>
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten (Sicherheits-Population)	<p>Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib Nachverfolgung: 30 Tage HR [95 % KI]: 1,46 [0,99; 2,15]^b</p>	<p><u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI]	<u>Endpunktkategorie</u> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen
	<p>Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.</p> <p>Nachverfolgung: 100 Tage HR [95 % KI]: 1,47 [1,01; 2,13]^b</p> <p>Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.</p> <p>Indirekter Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib HR [95 % KI]: 0,80 [0,47; 1,37]</p> <p>Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. keine Angabe</p>	
Zeit bis zu SUE SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Sicherheits-Population)	<p>Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib Nachverfolgung: 30 Tage HR [95 % KI]: 0,14 [0,03; 0,62]^b</p> <p>Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.</p> <p>Nachverfolgung: 100 Tage HR [95 % KI]: 0,18 [0,05; 0,61]^b</p> <p>Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.</p>	<p><u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u></p> <p>Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab</p> <p>Ausmaß: nicht-quantifizierbar</p>
Zeit bis zu SUE PT Anämie (Sicherheits-Population)	<p>Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib Nachverfolgung: 100 Tage HR [95 % KI]: 0,16 [0,04; 0,72]^b</p> <p>Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.</p>	<p><u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u></p> <p>Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab</p> <p>Ausmaß: nicht-quantifizierbar</p>
Zeit bis zu SUE SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Sicherheits-Population)	<p>Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib Nachverfolgung: 30 Tage HR [95 % KI]: 0,59 [0,25; 1,35]^b</p> <p>Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.</p> <p>Nachverfolgung: 100 Tage HR [95 % KI]: 0,48 [0,23; 1,00]^b</p> <p>Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.</p>	<p><u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u></p> <p>Zusatznutzen nicht belegt</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI]	<u>Endpunktkategorie</u> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen
Zeit bis zu SUE SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Sicherheits-Population)	Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib Nachverfolgung: 30 Tage HR [95 % KI]: 0,32 [0,10; 1,02] ^b Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. Nachverfolgung: 100 Tage HR [95 % KI]: 0,35 [0,12; 1,02] ^b Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 UE SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Sicherheits-Population)	Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib Nachverfolgung: 30 Tage HR [95 % KI]: 0,24 [0,12; 0,47] ^b Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. 31,54 Nachverfolgung: 100 Tage HR [95 % KI]: 0,28 [0,15; 0,52] ^b Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. 31,54	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar
Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 UE PT Anämie (Sicherheits-Population)	Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib Nachverfolgung: 30 Tage HR [95 % KI]: 0,43 [0,17; 1,09] ^b Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. 31,54 Nachverfolgung: 100 Tage HR [95 % KI]: 0,41 [0,18; 0,98] ^b Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. 31,54	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar
Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 UE PT Neutropenie (Sicherheits-Population)	Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib Nachverfolgung: 30 Tage HR [95 % KI]: 0,15 [0,03; 0,70] ^b Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. Nachverfolgung: 100 Tage HR [95 % KI]: 0,16 [0,03; 0,74] ^b	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI]	<u>Endpunktkategorie</u> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen
	Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	
Zeit bis zu CTCAE-Grad \geq 3 UE PT Thrombozytopenie (Sicherheits-Population)	Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib Nachverfolgung: 30 Tage HR [95 % KI]: 0,16 [0,04; 0,72] ^b Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. Nachverfolgung: 100 Tage HR [95 % KI]: 0,17 [0,04; 0,75] ^b Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar
Zeit bis zu CTCAE-Grad \geq 3 UE SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Sicherheits-Population)	Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib Nachverfolgung: 30 Tage HR [95 % KI]: 0,47 [0,27; 0,81] ^b Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. Nachverfolgung: 100 Tage HR [95 % KI]: 0,52 [0,32; 0,86] ^b Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar
Zeit bis zu CTCAE-Grad \geq 3 UE SOC Leber- und Gallenerkrankungen (Sicherheits-Population)	Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib Nachverfolgung: 30 Tage HR [95 % KI]: 3,19 [1,19; 8,60] ^b Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. Nachverfolgung: 100 Tage HR [95 % KI]: 2,42 [1,01; 5,77] ^b Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar
Zeit bis zu CTCAE-Grad \geq 3 UE PT Neutrophilenzahl erniedrigt (Sicherheits-Population)	Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib Nachverfolgung: 30 Tage HR [95 % KI]: 0,08 [0,01; 0,61] ^b Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI]	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen
	Nachverfolgung: 100 Tage HR [95 % KI]: 0,08 [0,01; 0,62] ^b Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	
Zeit bis zu CTCAE-Grad \geq 3 UE PT Hypophosphatämie (Sicherheits-Population)	Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib Nachverfolgung: 30 Tage HR [95 % KI]: 4,25 [1,22; 14,83] ^b Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. Nachverfolgung: 100 Tage HR [95 % KI]: 4,44 [1,27; 15,49] ^b Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	<u>Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen</u> Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar
<p>a: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell (Stratifizierungsfaktoren: prognostisches IMDC-Risikoprofil (0, 1 – 2, 3 – 6), PD-L1-Tumorexpression [\geq 1 %, < 1 % oder unbestimmt] und Region [USA /Kanada /Westeuropa /Nordeuropa, Rest der Welt])</p> <p>b: HR [95%-KI] aus Cox-Regressionsmodell ohne Stratifizierung</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; DRS: Disease-Related Symptoms; EQ-5D-3L: European Quality of Life 5 Dimensions-3 level questionnaire; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index; HR: Hazard Ratio; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Squares (kleinste Quadrate), MW: Mittelwert; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale.</p>		

Mortalität**Gesamtüberleben**

Das Ziel einer palliativen Krebstherapie ist in erster Linie die Verlängerung des Überlebens und stellt einen direkten klinischen Nutzen für den Patienten dar. Gemäß AM-NutzenV (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen vor, wenn beispielsweise die Überlebensdauer verlängert ist.

In der CheckMate 9ER-Studie wurden in Population D2 mit intermediärem oder ungünstigem Risiko nach IMDC zum Datenschnitt 10. September 2020 im Cabozantinib + Nivolumab-Arm 57 (22,9 %) bzw. 71 (28,5 %) Todesfälle und im Sunitinib-Arm 88 (34,4 %) bzw. 101 (39,5 %) Todesfälle verzeichnet. Die mediane Überlebensdauer lag im Cabozantinib + Nivolumab-Arm bei n. e. [n. e., n. e.] Monaten und im Sunitinib-Arm bei 29,47 [23,82; n. e.] Monaten. Es ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für Tod um 38 % (HR [95%-KI]: 0,62 [0,45; 0,84]).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im indirekten Vergleich nach Bucher zeigte sich kein signifikanter Unterschied von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib mit dem Brückenkomparator Sunitinib. Das HR [95%-KI] von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib lag für Population D2 bei 0,98 [0,66; 1,46]). Das Ergebnis für Patienten mit ungünstigem Risiko (IMDC-Score 3 – 6) war gleichgerichtet, während es für Patienten mit intermediärem Risiko (IMDC-Score 1 – 2) entgegengerichtet war: Intermediäres Risiko (IMDC-Score 1 – 2) HR [95%-KI]: 1,17 [0,73; 1,90]; ungünstiges Risiko (IMDC-Score 3 – 6) HR [95%-KI]: 0,76 [0,38; 1,54].

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben ist aufgrund der aus der Krankheitsprogression entstehenden körperlichen und psychosozialen Belastungen für die Betroffenen relevant und wird in onkologischen Studien neben dem Gesamtüberleben von der EMA als eigenständiger und patientenrelevanter, primärer Endpunkt anerkannt. Der primäre Endpunkt Progressionsfreies Überleben wurde in der CheckMate 9ER-Studie als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache (je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat) operationalisiert und schließt somit die Mortalität mit ein.

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben betrug die mediane Dauer zum Datenschnitt 10. September 2020 16,49 [11,10; 18,63] Monate im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 7,03 [5,68; 8,67] Monate im Sunitinib-Arm. Es zeigte sich eine Reduktion des Risikos für Tod oder Progression um signifikante 49 % (HR [95%-KI]: 0,51 [0,40; 0,64]).

Im indirekten Vergleich nach Bucher von Cabozantinib + Nivolumab mit Pembrolizumab + Axitinib über den Brückenkomparator Sunitinib zeigte sich ein numerischer Vorteil (HR [95%-KI]: 0,74 [0,54; 1,01]). Das Ergebnis für Patienten mit intermediärem Risiko (IMDC-Score 1 – 2) und mit ungünstigem Risiko (IMDC-Score 3 – 6) war gleichgerichtet: Intermediäres Risiko (IMDC-Score 1 – 2) HR [95%-KI]: 0,81 [0,57; 1,14]; ungünstiges Risiko (IMDC-Score 3 – 6) HR [95%-KI]: 0,67 [0,35; 1,27].

Ipsen Pharma GmbH ist bekannt, dass die Anerkennung des Progressionsfreien Überlebens innerhalb des G-BA kontrovers diskutiert wird, vertritt jedoch die Ansicht, dass das Progressionsfreie Überleben einen validen, patientenrelevanten Endpunkt darstellt und zieht dieses daher zur Ableitung des Zusatznutzens heran. In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EQ-5D-3L Index / EQ-5D VAS

Der EQ-5D ist ein von der internationalen Forschungsgruppe (International research group European Quality of Life, EuroQoL) entwickeltes verlässliches und validiertes Messinstrument mit guter Evidenz für die selbstberichtete Lebensqualität. Er besteht aus einem deskriptiven Teil (EQ-5D-3L) und einer visuellen Analogskala (EQ-5D VAS). Der deskriptive Teil EQ-5D-3L Index beschreibt die Lebensqualität von Erwachsenen auf fünf Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Aktivitäten, Schmerz/körperliche Beschwerden, Angst/Depression). Die EQ-5D VAS erlaubt den Patienten ihre eigene Lebensqualität im Wertebereich von 0 (schlechtestes annehmbares Befinden) bis 100 (bestes annehmbares Befinden) anzukreuzen. Die EQ-5D VAS stellt somit ein allgemeines quantitatives Maß für die Gesundheit eines Patienten entsprechend seiner eigenen Beurteilung dar.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität EQ-5D-3L Index ergab sich zum Datenschnitt 10. September 2020 kein signifikanter Unterschied in den LS-Means (least square means) zwischen den Behandlungsgruppen (LS-MW [95 %-KI]: 0,05 [0,02; 0,07]; Hedges's g [95 %-KI]: 0,28 [0,09; 0,47]). Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität EQ-5D VAS ergab sich zum Datenschnitt 10. September 2020 kein signifikanter Unterschied in den LS-Means (least square means) zwischen den Behandlungsgruppen (LS-MW [95 %-KI]: 3,97 [2,00; 5,94]; Hedges's g [95 %-KI]: 0,32 [0,13; 0,51]).

Für einen indirekten Vergleich liegen keine geeigneten Daten vor.

Für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität EQ-5D-3L Index und EQ-5D VAS ist ein Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2 nicht belegt.

FKSI-19

Der FKSI-19 ist ein spezifisch auf Nierenkrebs ausgerichteter Fragebogen bestehend aus 19 Punkten, in welchem der Patient die Symptomatik und Lebensqualität des fortgeschrittenen Nierenkrebses selbst evaluiert. Der FKSI-19 wird ausführlich in der Publikation von Rothrock et al. 2013 als Weiterentwicklung (Ergänzung) der patientenrelevanten und validierten Fragebögen FKSI-15 und FKSI-DRS beschrieben. Rao et al. 2009 beschreiben ebenfalls die Entwicklung des FKSI-19 und zeigen die gute Vergleichbarkeit zwischen dem renal cell carcinoma – symptom index (RCC-SI) mit dem FKSI-19.

Darüber hinaus werden dem FKSI-19 im Vergleich zum RCC-SI Vorteile zugesprochen, da mit weniger und besser bzw. klarer formulierten Fragen dasselbe Ausmaß der krankheitsbezogenen Symptome abgefragt werden kann.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität FKSI-19 ergab sich zum Datenschnitt 10. September 2020 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib (LS-MW [95 %-KI]: 3,08 [1,87; 4,29]; Hedges's g [95 %-KI]: 0,40 [0,21; 0,59]).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für einen indirekten Vergleich liegen keine geeigneten Daten vor.

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität FKSI-19 ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

FKSI-DRS

Der Fragebogen FKSI-DRS (9-Item-Version) stellt eine Subskala aus dem Lebensqualitätsfragebogen FKSI-19 dar. Die aus dem FKSI-Fragebogen entnommene Teilmenge besteht aus 9 Fragen, welche die vorwiegend im Zusammenhang mit Nierenkrebs stehenden Symptome aufgreifen.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität FKSI-DRS ergab sich zum Datenschnitt 10. September 2020 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib (LS-MW [95 %-KI]: 1,52 [1,02; 2,02]; Hedges's g [95 %-KI]: 0,48 [0,29; 0,67]).

Für einen indirekten Vergleich liegen keine geeigneten Daten vor.

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität FKSI-DRS ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

Verträglichkeit

Die vorliegenden Ergebnisse basieren auf der Sicherheits-Population zum Datenschnitt: 10. September 2020. Generell zeigen diese Auswertungen ähnliche Ergebnisse zu den Ergebnissen des vorigen Datenschnitts, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht.

SUE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

In der CheckMate 9ER-Studie in Population D2 mit intermediärem oder ungünstigem Risiko nach IMDC trat bis zum 10. September 2020 bei 111 Patienten (45,1 %) (30 Tage Nachverfolgungsperiode) bzw. 124 Patienten (50,4 %) (100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 97 Patienten (39,0 %) (30 Tage Nachverfolgungsperiode) bzw. 110 Patienten (44,2 %) (100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Sunitinib-Arm mindestens ein SUE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher und die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 21,22 [14,49; n. e.] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 16,82 [12,22; 23,66] Monaten (100 Tage Nachverfolgung) kürzer als im Sunitinib-Arm mit n. e. [13,93; n. e.] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 19,25 [11,20; n.e.] Monaten (100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für das Auftreten eines SUE um 11 % (HR [95%-KI]: 0,89 [0,67; 1,17])

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bei einer Nachverfolgungsperiode von 30 Tagen bzw. 0,89 [0,69; 1,16] bei einer Nachverfolgungsperiode von 100 Tagen).

Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ist die Nachverfolgungsperiode für den Vergleich Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib 100 Tage, während sie für den Vergleich Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib 90 Tage ist, was einen Effekt zuungunsten von Cabozantinib + Nivolumab haben könnte.

Im indirekten Vergleich nach Bucher für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse lag das HR [95%-KI] von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für die Subpopulation D2 bei 0,82 [0,57; 1,18], für Patienten mit intermediärem Risiko (IMDC-Score 1 – 2) bei 0,95 [0,62; 1,44] und bei Patienten mit ungünstigem Risiko (IMDC-Score 3 – 6) bei 0,69 [0,34; 1,43] und zeigte damit eine numerische Reduktion.

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines SUE der Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gemäß AM-NutzenV als nicht belegt.

Schwere UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung))

In der CheckMate 9ER-Studie in Population D2 mit intermediärem oder ungünstigem Risiko nach IMDC trat bis zum 10. September 2020 bei 190 Patienten (77,2 %) (30 Tage Nachverfolgungsperiode) bzw. 192 Patienten (78,0 %) (100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 176 Patienten (70,7 %) (30 Tage Nachverfolgungsperiode) bzw. 186 Patienten (74,4 %) (100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Sunitinib-Arm mindestens ein schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie zwar höher, die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 4,37 [2,79; 5,78] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgungsperiode) jedoch länger als im Sunitinib-Arm mit 2,76 [2,10; 4,40] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgungsperiode). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für das Auftreten eines schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) um 14 % (HR [95%-KI]: 0,86 [0,70; 1,06]) bei einer Nachverfolgungsperiode von 30 Tagen bzw. um 15 % (HR [95%-KI]: 0,85 [0,69; 1,04]) bei einer Nachverfolgungsperiode von 100 Tagen.

Im indirekten Vergleich wird eine Nachverfolgungsperiode von 30 Tagen betrachtet, da dieser Zeitraum für beide Studien verfügbar ist.

Im indirekten Vergleich nach Bucher für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) lag das HR [95%-KI] von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für die Subpopulation D2 bei 0,96 [0,72; 1,26], für Patienten mit intermediärem Risiko (IMDC-Score 1 – 2) bei 0,89 [0,65; 1,49] und bei Patienten mit ungünstigem Risiko (IMDC-Score 3 – 6) bei 1,43 [0,79; 2,60].

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3) der Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gemäß AM-NutzenV als nicht belegt.

UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

In der CheckMate 9ER-Studie in Population D2 mit intermediärem oder ungünstigem Risiko nach IMDC trat bis zum 10. September 2020 bei 74 Patienten (30,1 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 41 Patienten (16,5 %) (30 Tage Nachverfolgungsperiode) bzw. 44 Patienten (17,4 %) (100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Sunitinib-Arm ein UE, das zum Therapieabbruch führt, ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum UE, das zum Therapieabbruch führt, war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n. e. [n. e.; n. e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führt, um 46 % (HR [95%-KI]: 1,46 [0,99; 2,15]) bei einer Nachverfolgungsperiode von 30 Tagen bzw. um 47 % (HR [95%-KI]: 1,47 [1,01; 2,13]) bei einer Nachverfolgungsperiode von 100 Tagen.

Im indirekten Vergleich wird eine Nachverfolgungsperiode von 30 Tagen betrachtet, da dieser Zeitraum für beide Studien verfügbar ist.

Im indirekten Vergleich nach Bucher für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, lag das HR [95%-KI] von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für die Subpopulation D2 bei 0,80 [0,47; 1,37], für Patienten mit intermediärem Risiko (IMDC-Score 1 – 2) bei 0,80 [0,43; 1,49] und bei Patienten mit ungünstigem Risiko (IMDC-Score 3 – 6) bei 0,96 [0,33; 2,79].

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten, der Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab AM-NutzenV als nicht belegt.

SUE nach SOC und PT

Im Weiteren werden jene SUE nach SOC und PT beschrieben, für die sich statistisch signifikante Unterschiede (p-Wert < 0,05) gegenüber Sunitinib ergaben und für die die Hazard Ratio und ihr Konfidenzintervall schätzbar war. Für einen indirekten Vergleich liegen keine Daten für die Subpopulationen vor.

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 2 Patienten (0,8 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 13 Patienten (5,2 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein SUE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein SUE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (HR [95%-KI]: 0,14 [0,03; 0,62]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 3 Patienten (1,2 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 15 Patienten (6,0 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein SUE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zur ersten SUE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein SUE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (HR [95%-KI]: 0,18 [0,05; 0,61]).

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) für den Endpunkt SUE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

PT Anämie

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 2 Patienten (0,8 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 11 Patienten (4,4 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein SUE der PT „Anämie“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE der PT „Anämie“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein SUE der PT „Anämie“ (HR [95%-KI]: 0,16 [0,04; 0,72]).

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) für den Endpunkt SUE der PT „Anämie“ ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 10 Patienten (4,1 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 13 Patienten (5,2 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein SUE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für mindestens ein SUE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR [95%-KI]: 0,59 [0,25; 1,35]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 12 Patienten (4,9 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 19 Patienten (7,6 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein SUE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Reduktion des Risikos für mindestens ein SUE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR [95%-KI]: 0,48 [0,23; 1,00]).

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt für den Endpunkt Zeit bis zu SUE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ der Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gemäß AM-NutzenV als nicht belegt.

SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 4 Patienten (1,6 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 10 Patienten (4,0 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein SUE der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für mindestens ein SUE der SOC „Allgemeine Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (HR [95%-KI]: 0,32 [0,10; 1,02]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 5 Patienten (2,0 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 11 Patienten (4,4 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein SUE der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für mindestens ein SUE der SOC „Allgemeine Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (HR [95%-KI]: 0,35 [0,12; 1,02]).

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt für den Endpunkt Zeit bis zu SUE Erkrankungen der Nieren und Harnwege der Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gemäß AM-NutzenV als nicht belegt.

UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT

Im Weiteren werden jene UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT beschrieben, für die sich statistisch signifikante Unterschiede (p-Wert < 0,05) gegenüber Sunitinib ergaben und für die die Hazard Ratio und ihr Konfidenzintervall schätzbar war. Für einen indirekten Vergleich liegen keine Daten für die Subpopulationen vor.

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 11 Patienten (4,5 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 36 Patienten (14,5 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

betrug im Sunitinib-Arm 31,54 [31,54; n. e.] Monate und wurde im Cabozantinib + Nivolumab-Arm nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR [95%-KI]: 0,24 [0,12; 0,47]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 13 Patienten (5,3 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 38 Patienten (15,3 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ betrug im Sunitinib-Arm 31,54 [31,54; n. e.] Monate und wurde im Cabozantinib + Nivolumab-Arm nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (HR [95%-KI]: 0,28 [0,15; 0,52]).

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) für den Endpunkt Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

PT Anämie

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 7 Patienten (2,8 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 13 Patienten (5,2 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der PT „Anämie“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der PT „Anämie“ betrug im Sunitinib-Arm 31,54 [31,54; n. e.] Monate und wurde im Cabozantinib + Nivolumab-Arm nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der PT „Anämie“ (HR [95%-KI]: 0,43 [0,17; 1,09]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 8 Patienten (3,3 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 16 Patienten (6,4 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der PT „Anämie“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der PT „Anämie“ betrug im Sunitinib-Arm 31,54 [31,54; n. e.] Monate und wurde im Cabozantinib + Nivolumab-Arm nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der PT „Anämie“ (HR [95%-KI]: 0,41 [0,18; 0,98]).

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) für den Endpunkt Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 der PT „Anämie“ ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

PT Neutropenie

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 2 Patienten (0,8 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 10 Patienten (4,0 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der PT „Neutropenie“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der PT „Neutropenie“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der PT „Neutropenie“ (HR [95%-KI]: 0,15 [0,03; 0,70]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 2 Patienten (0,8 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 10 Patienten (4,0 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der PT „Neutropenie“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der PT „Neutropenie“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der PT „Neutropenie“ (HR [95%-KI]: 0,16 [0,03; 0,74]).

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) für den Endpunkt Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 der PT „Neutropenie“ ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

PT Thrombozytopenie

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 2 Patienten (0,8 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 11 Patienten (4,4 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der PT „Thrombozytopenie“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der PT „Thrombozytopenie“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der PT „Thrombozytopenie“ (HR [95%-KI]: 0,16 [0,04; 0,72]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 2 Patienten (0,8 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 11 Patienten (4,4 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der PT „Thrombozytopenie“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der PT „Thrombozytopenie“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der PT „Thrombozytopenie“ (HR [95%-KI]: 0,17 [0,04; 0,75]).

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) für den Endpunkt Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 der PT „Thrombozytopenie“ ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 22 Patienten (8,9 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 35 Patienten (14,1 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR [95%-KI]: 0,47 [0,27; 0,81]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 26 Patienten (10,6 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 40 Patienten (16,1 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR [95%-KI]: 0,52 [0,32; 0,86]).

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) für den Endpunkt Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

SOC Leber- und Gallenerkrankungen

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 19 Patienten (7,7 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 5 Patienten (2,0 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Erhöhung des Risikos für mindestens ein Ereignis der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ (HR [95%-KI]: 3,19 [1,19; 8,60]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 20 Patienten (8,1 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 7 Patienten (2,8 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Erhöhung des Risikos für mindestens ein Ereignis der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ (HR [95%-KI]: 2,42 [1,01; 5,77]).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) für den Endpunkt Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von nicht-quantifizierbarem Ausmaß von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

PT Neutrophilenzahl erniedrigt

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 1 Patient (0,4 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 11 Patienten (4,4 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (HR [95%-KI]: 0,08 [0,01; 0,61]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 1 Patient (0,4 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 11 Patienten (4,4 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (HR [95%-KI]: 0,08 [0,01; 0,62]).

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) für den Endpunkt Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 der PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

PT Hypophosphatämie

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 14 Patienten (5,7 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 3 Patienten (1,2 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der PT „Hypophosphatämie“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der PT „Hypophosphatämie“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Erhöhung des Risikos für mindestens ein Ereignis der PT „Hypophosphatämie“ (HR [95%-KI]: 4,25 [1,22; 14,83]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 14 Patienten (5,7 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 3 Patienten (1,2 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der PT „Hypophosphatämie“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der PT „Hypophosphatämie“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Erhöhung des Risikos für mindestens ein Ereignis der PT „Hypophosphatämie“ (HR [95%-KI]: 4,44 [1,27; 15,49]).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) für den Endpunkt Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 der PT „Hypophosphatämie“ ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von nicht-quantifizierbarem Ausmaß von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

Geben Sie in Tabelle 1-7 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 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
D1	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit günstigem Risiko	Ja
D2	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit intermediärem und ungünstigem Risiko	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 zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Gemäß dem am 13. Januar 2021 stattgefundenen Beratungsgespräch hat der G-BA für Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet Pembrolizumab + Axitinib als zVT in der Patientenpopulation mit günstigem Risiko und Pembrolizumab + Axitinib oder Nivolumab + Ipilimumab oder Avelumab + Axitinib (nur für ungünstiges Risiko) in der Patientenpopulation mit intermediärem und ungünstigem Risiko

festgelegt. Für beide Patientenpopulationen liegen keine Daten mit der festgelegten Vergleichstherapie vor, weshalb für beide Patientenpopulationen jeweils ein indirekter Vergleich gegenüber der zVT Pembrolizumab + Axitinib durchgeführt wurde. Ipsen Pharma GmbH leitet den Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für beide Patientenpopulationen basierend auf der gemeinsamen Betrachtung der Studie CheckMate 9ER und des indirekten Vergleichs ab. Bei beiden Studien handelt es sich jeweils um einen Nachweis des Evidenzlevels 1b nach der G-BA Verfahrensordnung.

Basierend auf den in Tabelle 1-A und Tabelle 1-B dargestellten Ergebnissen wird für die beiden Populationen der Zusatznutzen wie folgt abgeleitet:

Zusatznutzen in der Population D1

Der Zusatznutzen für Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib und der vom G-BA festgelegten zVT wird unter Abwägung der Gewichtung folgender Ergebnisse quantifiziert.

In der Gesamtschau ergeben sich ein positiver und kein negativer Effekt bezüglich Mortalität, und Morbidität von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib bzw. der vom G-BA festgelegten zVT Pembrolizumab + Axitinib. In den Endpunkten der Verträglichkeit gab es für schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen keine relevanten Unterschiede von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib bzw. der vom G-BA festgelegten zVT Pembrolizumab + Axitinib.

Für den Morbiditätsendpunkt Progressionsfreies Überleben zeigte Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu Sunitinib und keinen Unterschied im indirekten Vergleich gegenüber Pembrolizumab + Axitinib. Daraus wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab abgeleitet. Aus Sicht von Ipsen Pharma GmbH hat der Endpunkt Progressionsfreies Überleben eine hohe klinische Relevanz für die Kontrolle des Krankheitsverlaufs beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom (siehe Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2).

Bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit zeigt Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab bezüglich der schwerwiegenden Nebenwirkungen SUE und schwere UE keinen Unterschied gegenüber Sunitinib. Im indirekten Vergleich gegenüber Pembrolizumab + Axitinib zeigten sich keine Unterschiede zwischen Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab + Axitinib bezüglich der schwerwiegenden Nebenwirkungen SUE, schwere UE und UE, die zum Therapieabbruch führen. In Bezug auf spezifische UE zeigen sich im Vergleich gegenüber Sunitinib keine Unterschiede, für einen indirekten Vergleich liegen keine geeigneten Daten vor. Bezüglich Verträglichkeit ergibt sich insgesamt kein Beleg für einen Zusatznutzen.

Somit ergibt sich insgesamt unter Abwägung der Nutzen- und Schadensaspekte für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit

günstigem Risiko ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen für Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab.

Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab ist somit eine neue Therapieoption in der Erstlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit günstigem Risiko, die eine relevante Verbesserung des therapielevanten Nutzens gezeigt hat.

Zusatznutzen in der Population D2

Der Zusatznutzen für Cabozantinib gegenüber Sunitinib wird unter Abwägung der Gewichtung folgender Ergebnisse quantifiziert.

In der Gesamtschau ergeben sich vier positive und kein negativer Effekt bezüglich Mortalität, Morbidität und Lebensqualität von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib bzw. der vom G-BA festgelegten zVT Pembrolizumab + Axitinib. In den Endpunkten der Verträglichkeit gab es für schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen keine relevanten Unterschiede von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib bzw. der vom G-BA festgelegten zVT Pembrolizumab + Axitinib.

Für den Mortalitätsendpunkt Gesamtüberleben zeigte Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu Sunitinib und keinen Unterschied im indirekten Vergleich gegenüber Pembrolizumab + Axitinib. Daraus wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab abgeleitet.

Für den Morbiditätsendpunkt Progressionsfreies Überleben zeigte Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu Sunitinib und keinen Unterschied im indirekten Vergleich gegenüber Pembrolizumab + Axitinib. Daraus wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab abgeleitet. Aus Sicht von Ipsen Pharma GmbH hat der Endpunkt Progressionsfreies Überleben eine hohe klinische Relevanz für die Kontrolle des Krankheitsverlaufs beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom (siehe Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2).

Für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität FKSI-19 und FKSI-DRS ergaben sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib. Für einen indirekten Vergleich liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab abgeleitet.

Bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit zeigt Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab bezüglich der schwerwiegenden Nebenwirkungen SUE und schwere UE keinen Unterschied gegenüber Sunitinib. Im indirekten Vergleich zeigten sich keine Unterschiede zwischen Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab + Axitinib bezüglich der schwerwiegenden Nebenwirkungen SUE, schwere UE und UE, die zum Therapieabbruch führen. In Bezug auf spezifische UE zeigen sich im Vergleich gegenüber Sunitinib Vorteile in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bezug auf SUE und schwere UE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, und der PT Anämie, sowie schwerer UE PT „Neutropenie“, der PT „Thrombozytopenie“, der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, und der PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ und ein geringerer Nutzen für schwere UE der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ und PT „Hypophosphatämie“; für einen indirekten Vergleich liegen keine geeigneten Daten vor. Bezüglich Verträglichkeit ergibt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

Somit ergibt sich insgesamt unter Abwägung der Nutzen- und Schadensaspekte für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit intermediärem oder ungünstigem Risiko ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen für Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab.

Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab ist somit eine neue Therapieoption in der Erstlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem und ungünstigem Risiko, die eine relevante Verbesserung des therapielevanten Nutzens gezeigt hat.

Basierend auf den oben beschriebenen Ergebnissen wird für beide Populationen D1 und D2 jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.

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)

Epidemiologie und Verlauf

Der prozentuale Anteil von Nierenkarzinomen an allen neudiagnostizierten Krebserkrankungen in Deutschland liegt zwischen 2,3 % (bei Frauen) und 3,6 % (bei Männern). Knapp 96 % dieser auftretenden Nierenkarzinome sind Nierenzellkarzinome (*renal cell carcinoma*, RCC). Mit einer 5-Jahresprävalenz von 37.900 betroffenen Männern und 21.900 Frauen sind Männer etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Seit etwa 2008 sinken die altersstandardisierten Neuerkrankungsraten. Bezüglich der absoluten Neuerkrankungen zwischen den Jahren 1999 bis 2016 zeigte sich bei Frauen eine leichte Steigerung um etwa 24 Fälle (0,45 %) pro Jahr und bei Männern um etwa 77 Fälle (0,83 %) pro Jahr. Das RCC ist in den meisten Fällen eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters. Bei Männern liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 68 Jahren, bei Frauen bei 72 Jahren. Die klinische Prognose nach einer RCC-Diagnose ist in frühen Stadien im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen relativ günstig. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate lag 2015/16 im Median bei 66 % (Männer) bis 69 % (Frauen). Die absolute 10-Jahres-Überlebensrate wurde für 2015/2016 mit einem Median von 50 % (Männer) bis 53 % (Frauen) angegeben. Die Prognose hängt dabei wesentlich vom Stadium ab, in dem die Erkrankung erkannt wird. So zeigte sich ein relatives Überleben von 92,9 % nach 10 Jahren von Patienten im UICC-Stadium I (Union for International Cancer Control) bei Diagnose. Bei Patienten der UICC-Stadien II und III zum Zeitpunkt der Diagnose sinken die Überlebensraten stark mit einer relativen Überlebensrate von 74,8 % bzw. 60,0 %. Bei Patienten des UICC-Stadiums IV betrug das relative 10-Jahres-Überleben nur noch 9,5 %.

Klassifikation

RCC können in eine Vielzahl histopathologischer Subtypen differenziert werden. Zur klinisch-wissenschaftlichen Klassifikation, Stadieneinteilung und Entscheidungsfindung ist in erster Linie das Tumor-Nodus-Metastase (TNM)-System gebräuchlich. Sein prognostischer Wert wurde in mehreren Studien bestätigt. Es beschreibt die Tumorerkrankung auf Basis des Primärtumors (T), des Befalls regionärer Lymphknoten (N) und des Auftretens entfernter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Metastasen (M). Diese Befunde werden zu einer Einteilung in vier Stadien der Krankheitsschwere nach UICC-Kriterien kombiniert:

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 (einschließlich einer kontinuierlichen Ausbreitung in die ipsilaterale Nebenniere) (T4), mit oder ohne Metastase(n) in einem oder mehreren regionären Lymphknoten (N0, N1), keine Fernmetastasierung (M0)
oder

T1, T2, T3 oder T4, mit oder ohne Metastase(n) in einem oder mehreren regionären Lymphknoten (N0, N1), mit Fernmetastasierung (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, ein weiteres Modell vom Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC). Die Klassifizierung erfolgt anhand des Vorhandenseins der Risikofaktoren in Tabelle 1-C.

Tabelle 1-C: Risikofaktoren zur Klassifizierung der prognostischen Modelle

Risikofaktor	IMDC	MSKCC
Karnofsky Performance Status < 80 %	✓	✓
Zeitraum von Diagnose Nierenzellkarzinom bis zu Beginn der Systemtherapie (≤ 12 Monate)	✓	✓
Hämoglobin niedriger als Normwert – Anämie	✓	✓
Korrigiertes Serumkalzium höher als der Normwert (> 10 mg/dl) – Hyperkalzämie	✓	✓
Neutrophilen-Anzahl höher als Normwert – Neutrophilie	✓	–
Thrombozyten höher als Normwert – Thrombozytopenie	✓	–

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Risikofaktor	IMDC	MSKCC
Konzentration der Laktatdehydrogenase über 1,5-fachem oberen Normwert	–	✓

Abhängig von der Anzahl der zutreffenden Risikofaktoren werden Patienten in beiden Modellen dem günstigen (0 Risikofaktoren), intermediären (1–2 Risikofaktoren) oder ungünstigen (≥ 3 Risikofaktoren) Risikoprofil zugeordnet. In Studien wird meist der IMDC Score verwendet, da er basierend auf Daten aus der TKI-Ära entwickelt wurde.

Zielpopulation von Cabozantinib

Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab ist indiziert für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen.

Unter fortgeschrittener Erkrankung versteht sich in der Regel lokale Invasion von perirenal Geweben oder eine Besiedlung von Lymphknoten mit oder ohne Fernmetastasierung. Ein metastasiertes RCC entspricht dem UICC-Stadium IV. Bei lokal fortgeschrittenem RCC wird in der Regel eine radikale Nephrektomie empfohlen. Allerdings sinken die Chancen auf eine vollständige Entfernung des Tumorgewebes bei Patienten in diesem Stadium zunehmend. Bei Patienten mit metastasiertem RCC stellt die Nephrektomie meistens nur eine unterstützende palliative Behandlungsform dar und eine zusätzliche systemische Behandlung ist notwendig. Insofern kann das UICC-Stadium IV als Ausgangspunkt zur Charakterisierung der Zielpopulation herangezogen werden.

Des Weiteren werden in der Zielpopulation alle Patienten unabhängig von ihrem Risikoprofil nach IMDC Kriterien berücksichtigt.

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)

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.

Für Patienten mit metastasierter Erkrankung, 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. Dabei scheidet eine klassische Chemotherapie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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. 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.

Als Erstlinientherapien sind gegenwärtig Substanzen aus den Wirkstoffklassen der Tyrosinkinase-Inhibitoren (Cabozantinib, Sunitinib, Pazopanib, Sorafenib (mit Einschränkungen) und Tivozanib), mTOR-Inhibitoren (Temsirolimus), der Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab (in Kombination mit Interferon-alfa), Checkpoint Immuntherapie-Kombinationen (Nivolumab + Ipilimumab) und Immuntherapie-VEGFR Kombination (Pembrolizumab + Axitinib und Avelumab + Axitinib) 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.

Das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfiehlt in seiner Leitlinie bei vorwiegend klarzelligem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom im UICC-Stadium IV für die Erstlinie mit günstigem Risikoprofil nach IMDC bevorzugt die Kombination Pembrolizumab + Axitinib, Pazopanib und Sunitinib und als Optionen Ipilimumab + Nivolumab, Axitinib + Avelumab oder Cabozantinib; bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil bevorzugt Ipilimumab + Nivolumab, Pembrolizumab + Axitinib (jeweils Kategorie 1) oder Cabozantinib und sekundär Pazopanib, Sunitinib oder Axitinib + Avelumab.

Die European Association of Urology (EAU) empfiehlt in ihrer Leitlinie für die Erstlinienbehandlung von klarzelligem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom bei Patienten mit günstigem Risikoprofil nach IMDC als Therapiestandard die Kombinationen Pembrolizumab + Axitinib und Nivolumab + Cabozantinib, bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil als Therapiestandard die Kombinationen Pembrolizumab + Axitinib oder Ipilimumab + Nivolumab oder Nivolumab + Cabozantinib. Sekundär werden Sunitinib oder Pazopanib unabhängig vom IMDC-Risikoprofil und Cabozantinib bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil empfohlen.

Die Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) differenziert ebenfalls nach IMDC Risikogruppen. Basierend auf starker Evidenzlage wird für die Erstlinienbehandlung bei Patienten mit günstigem Risikoprofil Pembrolizumab + Axitinib oder Cabozantinib + Nivolumab empfohlen mit alternativen Therapieoptionen Sunitinib, Pazopanib und Tivozanib. Für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil wird eine Behandlung mit der Kombination Pembrolizumab + Axitinib oder Ipilimumab + Nivolumab oder Cabozantinib + Nivolumab empfohlen, mit alternativen Therapieoptionen Sunitinib, Pazopanib und Cabozantinib.

In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) gilt für Patienten mit lokal fortgeschrittenem und metastasiertem RCC die Kombinationen von Axitinib + Pembrolizumab oder mit Einschränkung Axitinib + Avelumab (da ein Vorteil im Gesamtüberleben nur für Patienten mit hohem Risiko nachgewiesen wurde) als neuer Standard in der Erstlinientherapie unabhängig vom Risikofaktor oder histologischer Entität. Für Patienten mit intermediärem und hohem Risiko stellt die Kombination Ipilimumab + Nivolumab eine gleichwertige Option dar. Alternativen bei Kontraindikationen bezüglich dieser Kombinationen sind Sunitinib, Pazopanib, Bevacizumab + Interferon-alfa, sowie Tivozanib bei Patienten mit günstigem Risikoprofil und Cabozantinib oder Sunitinib für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil.

Die deutsche S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) empfiehlt bei Patienten, bei denen eine Checkpointinhibitorbasierte Kombinationstherapie durchgeführt werden kann, in der Erstlinie die Kombination Pembrolizumab + Axitinib über alle Risikogruppen hinweg. Für Patienten mit günstigem Risiko wird nachrangig die Kombination Avelumab + Axitinib empfohlen. Für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risiko wird die Kombination Ipilimumab + Nivolumab gleichrangig mit Pembrolizumab + Axitinib empfohlen, nachrangig Avelumab + Axitinib. Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, sollen bei Patienten mit günstigem Risiko Bevacizumab + Interferon-alfa, Pazopanib, Sunitinib oder Tivozanib verwendet werden, während bei Patienten mit intermediärem Risiko Cabozantinib, Pazopanib, Sunitinib oder Tivozanib und optional Bevacizumab + Interferon-alfa angeboten werden sollen. Bei Patienten mit ungünstigem Risiko werden Cabozantinib und Sunitinib empfohlen, optional können Pazopanib oder Temsirolimus angeboten werden.

In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu betonen, dass die genannten Therapieoptionen keine kurative Wirkung haben und die Mortalität weiterhin hoch bleibt. In der klinischen Studie zur Kombinationstherapie von Avelumab + Axitinib lag die Mortalität bei Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0 – 2) nach einer medianen Beobachtungsdauer von 18,17 Monaten bei 20,3 % und bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) nach einer medianen Beobachtungsdauer von 14,78 Monaten bei 45,8 %. Im Vergleichsarm Sunitinib lag die Mortalität bei Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil nach einer medianen Beobachtungsdauer von 17,58 Monaten bei 22,6 % und bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil nach einer medianen Beobachtungsdauer von 9,49 Monaten bei 63,4 %. In der klinischen Studie zur Kombinationstherapie von Pembrolizumab + Axitinib lag die Mortalität bei Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0 – 2) nach einer medianen Beobachtungsdauer von 17,51 Monaten bei 15,4 % und bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) nach einer medianen Beobachtungsdauer von 15,38 Monaten bei 46,4 %. Im Vergleichsarm Sunitinib lag die Mortalität bei Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil nach einer medianen Beobachtungsdauer von 15,93 Monaten bei 23,9 % und bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil nach einer medianen Beobachtungsdauer von 10,02 Monaten bei 61,5 %. In der klinischen Studie zur Kombinationstherapie von Nivolumab + Ipilimumab lag die Mortalität bei Patienten mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1 – 2) nach einer medianen Beobachtungsdauer von 32,72 Monaten bei 37,1 % und bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) nach einer medianen Beobachtungsdauer von 20,80 Monaten bei 63,7 %. Im Vergleichsarm Sunitinib lag die Mortalität bei Patienten mit intermediärem Risikoprofil nach einer medianen Beobachtungsdauer von 29,37 Monaten bei 47,7 % und bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil nach einer medianen Beobachtungsdauer von 8,77 Monaten bei 76,4 %. In der Publikation von Heng et al. (2013) wurden als Prognose für die mediane Gesamtüberlebensdauer unter Erstlinienbehandlung mit zielgerichteter Systemtherapie bei günstigem Risikoprofil nach IMDC Kriterien 43,2 Monate, bei intermediärem Risikoprofil 22,5 Monate und bei ungünstigem Risikoprofil 7,8 Monate bestimmt. Eine deutsche Registerstudie zeigt vergleichbare Ergebnisse der medianen Gesamtüberlebensdauer für Patienten nach MSKCC-Risikoprofilen (siehe Tabelle 1-C): bei günstigem Risikoprofil 36,7 Monate, bei intermediärem Risikoprofil 18,7 Monate und bei ungünstigem Risikoprofil 7,2 Monate. Trotz der Verfügbarkeit verschiedener Kombinationen von systemischen Therapien besteht weiterhin Bedarf an neuen Therapieoptionen mit hoher Wirksamkeit und verbessertem Nebenwirkungsprofil für die Behandlung aller Risikoprofile. Die Kombination von Cabozantinib + Nivolumab könnte eine solche Option darstellen.

Der Wirkstoff Cabozantinib ist ein oral verabreichter Multi-Target-Tyrosinkinase-Inhibitor, der mit hoher Affinität an verschiedene Rezeptor Tyrosinkinasen (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 Tyrosinkinasen. Andererseits ist Nivolumab ein humaner Immunglobulin-G4 monoklonaler Antikörper, der als ein Immun-Checkpoint-Inhibitor fungiert. Nivolumab bindet an den programmed cell death (PD)-1-Rezeptor auf T-Zellen und blockiert die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 auf Tumorzellen. Damit wird das Immunsystem aktiviert.

In der pivotalen, randomisierten Phase III Studie CheckMate 9ER wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Sunitinib bei 651 Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC und ohne vorherige Therapie verglichen (Tabelle 1-D). Als Endpunkte wurden unter anderem das progressionsfreie Überleben (PFS) (primärer Studienendpunkt), das Gesamtüberleben (OS), die objektive Ansprechrates (ORR, siehe Tabelle 1-E) (beides sekundäre Endpunkte) sowie Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte untersucht. Die vollständigen Ergebnisse zur Studie können Modul 4 entnommen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-D: Ergebnisse der CheckMate 9ER-Studie (1): Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

Studie: CheckMate 9ER	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungs- effekt
	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Progressionsfreies Überleben (bewertet durch ein verblindetes, unabhängiges zentrales Review (BICR))							
<i>Datenschnitt vom 10.09.2020</i>							
ITT-Population	323	175 (54,2)	16,95 [12,58; 19,38]	328	206 (62,8)	8,31 [6,93; 9,69]	0,52 [0,43; 0,64], <0,0001
<i>Datenschnitt vom 30.03.2020</i>							
ITT-Population	323	144 (44,6)	16,59 [12,45; 24,94]	328	191 (58,2)	8,31 [6,97; 9,69]	0,51 [0,41; 0,64], <0,0001
Gesamtüberleben							
<i>Datenschnitt vom 10.09.2020</i>							
ITT-Population	323	86 (26,6)	n. b.	328	116 (35,4)	29,47 [28,35; n. b.]	0,66 [0,50; 0,87], 0,0034
<i>Datenschnitt vom 30.03.2020</i>							
ITT-Population	323	67 (20,7)	n. b.	328	99 (30,2)	n. b. [22,60; n. b.]	0,60 [0,44; 0,81], 0,0010
a: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell (Stratifizierungsfaktoren: IMDC Risikoprofil (0 vs. 1-2 vs. 3-6), geographische Region (Vereinigte Staaten von Amerika/Kanada/West-Europa/Nord-Europa vs. Rest der Welt) und PD-L1 Status ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ oder unbestimmt)).							
HR: Hazard Ratio; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppeneinteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Todesfälle; n. b.: nicht bestimmbar.							

Für den Datenschnitt vom 10.09.2020 zeigt die Kombination Cabozantinib + Nivolumab eine 48 %-ige Risikoreduktion für den Endpunkt progressionsfreies Überleben im Vergleich zu Sunitinib auf (Hazard Ratio (HR) 0,52 [95 %-KI 0,43; 0,64]). Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) zeigte sich zum gleichen Zeitpunkt eine 34 %-ige Risikoreduktion für OS mit Cabozantinib + Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib (HR 0,66 [95 %-KI 0,50; 0,87]) (siehe Tabelle 1-D).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-E: Ergebnisse der CheckMate 9ER-Studie (2): Gesamtansprechrates

Studie: CheckMate 9ER		Cabozantinib + Nivolumab	Sunitinib	Behandlungseffekt
		n (%)	n (%)	OR [95%-KI] ^a
Gesamtansprechen (bewertet durch ein verblindetes, unabhängiges zentrales Review (BICR))				
<i>Datenschnitt vom 10.09.2020</i>				
ITT-Population	N	323	328	
	Bestätigtes komplettes Ansprechen	30 (9,3)	14 (4,3)	
	Bestätigtes partielles Ansprechen	147 (45,5)	79 (24,1)	
	Stabile Erkrankung	108 (33,4)	136 (41,5)	
	Fortschreitende Erkrankung	20 (6,2)	45 (13,7)	
	Nicht bestimmbar	18 (5,6)	53 (16,2)	
	Nicht berichtet	0	1 (0,3)	
	Objektive Ansprechrates (komplettes oder partielles Ansprechen)			
Objektives Ansprechen	177 (54,8) [49,2; 60,3]	93 (28,4) [23,5; 33,6]	3,17 [2,27; 4,44]	
<i>Datenschnitt vom 30.03.2020</i>				
ITT-Population	N	323	328	
	Bestätigtes komplettes Ansprechen	26 (8,0)	15 (4,6)	
	Bestätigtes partielles Ansprechen	154 (47,7)	74 (22,6)	
	Stabile Erkrankung	104 (32,2)	138 (42,1)	
	Fortschreitende Erkrankung	18 (5,6)	45 (13,7)	
	Nicht bestimmbar	21 (6,5)	55 (16,8)	
	Nicht berichtet	0	1 (0,3)	
	Objektive Ansprechrates (komplettes oder partielles Ansprechen)			
Objektives Ansprechen	180 (55,7) [50,1; 61,2]	89 (27,1) [22,4; 32,3]	3,52 [2,51; 4,95]	
a: adjustierte Odds Ratio berechnet nach der Mantel–Haenszel Methode				
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				

Basierend auf dem Datenschnitt vom 10.09.2020 ist die objektive Ansprechrates (sekundärer Endpunkt) für den Cabozantinib+Nivolumab-Arm mit 54,8 % (95 % KI 49,2–60,3 %) signifikant höher als für den Sunitinib-Arm mit 28,4 % (95 % KI 23,5–33,6 %). Ein komplettes Ansprechen erreichten 9,3 % der Patienten im Cabozantinib + Nivolumab-Arm versus 4,3 % im Sunitinib-Arm. Entsprechend zeigte sich für das objektive Ansprechen – wie auch für PFS

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und OS – ein signifikanter Vorteil von Cabozantinib + Nivolumab gegenüber Sunitinib (OR [95%-KI]: 3,17 [2,27; 4,44]) (siehe Tabelle 1-E).

Cabozantinib ist ein Wirkstoff, der unterschiedliche Rezeptor Tyrosinkinase-hemmt. Da Cabozantinib neben den VEGF-Rezeptoren auch weitere tumorassoziierte Rezeptortyrosinkinase 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. Nivolumab ist ein Immun-Checkpoint-Inhibitor, der sich aufgrund des unterschiedlichen additiven Wirkprinzips als Kombinationspartner anbietet. Er potenziert die T-Zellreaktionen einschließlich der Tumorabwehrreaktion durch Blockade der Bindung von PD-1 an die PD-L1- und PD-L2-Liganden. In genidentischen Mausmodellen führte eine Blockade der PD-1-Aktivität zu einer Verringerung des Tumorwachstums.

Nivolumab und Cabozantinib haben sich bereits als Monotherapie in der Zweitlinienbehandlung gut bewährt, ebenso Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und Cabozantinib als Monotherapie in der Erstlinienbehandlung bei RCC mit intermediärem und hohem Risiko. Somit stellt Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab eine aussichtsreiche Behandlungsoption dar, die es dem behandelnden Arzt ermöglicht, Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom eine wirksame Behandlung anzubieten.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 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 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
D1	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit günstigem Risiko	594 – 854
D2	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit intermediärem und ungünstigem Risiko	2.168 – 3.117

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 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 1-9: 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			
D1	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit günstigem Risiko	Gesamte Population D1	Nicht quantifizierbar	594 – 854
D2	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit intermediärem und ungünstigem Risiko	Gesamte Population D2	Nicht quantifizierbar	2.168 – 3.117
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 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
D1	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit günstigem Risiko	Cabozantinib: 65.515,31 Nivolumab: 80.231,84 – 81.466,97 Gesamt: • 145.747,15 – 146.982,28
D2	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit intermediärem und ungünstigem Risiko	Cabozantinib: 65.515,31 Nivolumab: 80.231,84 – 81.466,97 Gesamt: • 145.747,15 – 146.982,28

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
D1	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit günstigem Risiko	Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib	Gesamte Population D1	Pembrolizumab: 100.941,58 Axitinib: 46.868,22 Gesamt: 147.809,80
D2	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit intermediärem und ungünstigem Risiko	Avelumab in Kombination mit Axitinib	Nur Patienten mit ungünstigem Risiko	Avelumab: 100.905,73 Axitinib: 46.868,22 Gesamt: 147.773,95
D2	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit intermediärem und ungünstigem Risiko	Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab	Gesamte Population D2	Nivolumab: 74.131,16 – 75.366,29 Ipilimumab: 29.330,08 Gesamt: 103.461,24 – 104.696,37
D2	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit intermediärem und ungünstigem Risiko	Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib	Gesamte Population D2	Pembrolizumab: 100.941,58 Axitinib: 46.868,22 Gesamt: 147.809,80

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 in der Kombinationstherapie mit Nivolumab 40 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 20 mg täglich, und danach auf 20 mg alle zwei Tage. Dosisunterbrechungen werden bei Toxizitäten Grad 3 oder höher gemäß CTCAE oder bei nicht tolerierbaren Toxizitäten Grad 2 empfohlen.

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.