

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cabozantinib-L-malat (Cabometyx[®])

Ipsen Pharma GmbH

Modul 3 D

Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen in Kombination mit Nivolumab

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

Stand: 23.04.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis mit zusätzlichen Tabellen	4
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	33
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	40
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	41
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	54
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	56
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	62
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	65
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	66
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	67
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	71
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	71
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	82
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	83
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	83
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	89
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	89
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	89
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	90

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 96

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	31
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	34
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-5: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	60
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	61
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	63
Tabelle 3-11: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	90

Tabellenverzeichnis mit zusätzlichen Tabellen

	Seite
Tabelle 3-A: TNM-Klassifikation nach Bedke et al. 2021; Ljungberg et al. 2020	17
Tabelle 3-B: Stadieneinteilung nach Union for International Cancer Control (UICC)- Kriterien (Bedke et al. 2021; DGHO 2020; Ljungberg et al. 2020).....	17
Tabelle 3-C: Risikofaktoren zur Klassifizierung der prognostischen Modelle (Heng et al. 2013; Motzer et al. 2004)	18
Tabelle 3-D: Ergebnisse der CheckMate 9ER-Studie (1): Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben.....	23
Tabelle 3-E: Ergebnisse der CheckMate 9ER-Studie (2): Gesamtansprechrage	24
Tabelle 3-F: Beobachtete Inzidenz und 5-Jahresprävalenz von Nierentumoren in Deutschland (ICD-10 C64; Fallzahlen von 1999-2016)	29
Tabelle 3-G: Prognostizierte Fallzahlen der 1-Jahresinzidenz von Nierentumoren (ICD-10 C64; 2021–2026)	29
Tabelle 3-H: Prognostizierte Fallzahlen der 5-Jahresprävalenz von Nierentumoren (ICD-10 C64; 2021–2026)	30
Tabelle 3-I: Basis der für das Jahr 2020 prognostizierten Fallzahlen der inzidenten Nierentumoren (ICD-10 C64) zur Herleitung der Zielpopulation	32
Tabelle 3-J: Herleitung der Größe der Zielpopulation	33
Tabelle 3-K: Empfohlene CABOMETYX-Dosisanpassungen beim Auftreten von Nebenwirkungen	72
Tabelle 3-L: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken (EMA 2021)	84
Tabelle 3-M: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanz (EMA 2021)	84
Tabelle 3-N: Laufende und geplante Studien des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung (EMA 2021)	87

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C64, Deutschland 2015-2016 (RKI 2019a)	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
AXL	growth arrest specific 6 receptor
BICR	Verblindetes unabhängiges zentrales Review
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
ccRCC	Klarzellige Nierenzellkarzinome
CMH-Test	Cochran–Mantel–Haenszel-Test
CORONA	Collaborative Research on Renal Neoplasms Association
CT	Computertomographie
DDD	Definierte Tagesdosis
DKG	Deutschen Krebsgesellschaft e.V.
DKH	Deutschen Krebshilfe
DGHO	Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
EAU	European Association of Urology
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society of Medical Oncology
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
ITT	Intention-to-Treat
IU	International Unit
k. A.	keine Angaben
KI	Konfidenzintervall

Abkürzung	Bedeutung
MET	Mesenchymal-epithelial transition factor Protoonkogen Rezeptortyrosinkinase
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
mTOR	mechanistic target of rapamycin
n.b.	nicht bestimmbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrare
OS	Gesamtüberleben
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben
PZN	Pharmazentralnummer
RCC	Nierenzellkarzinom
RD	Risikodifferenz
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SAS	statistical analysis system
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	Tumor-Nodus-Metastase
UICC	Union for International Cancer Control
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor
VHL	von Hippel-Lindau
WHO	Weltgesundheitsorganisation
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Cabozantinib-L-malat (CABOMETYX®), im folgenden Cabozantinib genannt, ist unter anderem in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert (Ipsen Pharma GmbH 2021).

Aus dem betrachteten Anwendungsgebiet und dem Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (G-BA 2021 siehe Abschnitt 3.1.2) ergeben sich folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT):

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

Zusätzlich zur oben ausgeführten Entscheidung des GBA hinsichtlich der zVT für Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab, sollte hervorgehoben werden, dass auch Sunitinib seit langem als Therapiestandard und in den Leitlinien über alle Risikogruppen hinweg als bewährte Therapieoption zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms empfohlen wird (AWMF 2020; Bedke et al. 2021; Escudier et al. 2019; Escudier et al. 2020a, 2020b, 2020c; Ljungberg et al. 2020; Motzer et al. 2020; Powles 2021). Des Weiteren wurde Sunitinib als Komparator in den meisten klinischen Studien im Anwendungsgebiet verwendet, sodass die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Studien untereinander gegeben ist.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

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 (G-BA 2021). Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab bestimmt (G-BA 2021):

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

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

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

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) 2020. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: Langversion 2.0 - August 2020. AWMF-Registernummer: 043/017-OL. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-017OL-1_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Nierenzellkarzinom_2020-09_1.pdf, abgerufen am: 30.11.2020.

2. Bedke J., Albiges L., Capitanio U., Giles R. H., Hora M., Lam T. B., Ljungberg B., Marconi L., Klatter T., Volpe A., Abu-Ghanem Y., Dabestani S., Fernández-Pello S., Hofmann F., Kuusk T., Tahbaz R., Powles T. und Bex, Axel 2021. *Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Nivolumab plus Cabozantinib Joins Immune Checkpoint Inhibition Combination Therapies for Treatment-naïve Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma*. *European Urology* 79 (3), S. 339–342.
3. Escudier B., Porta C., Schmidinger M., Rioux-Leclercq N., Bex A., Khoo V., Gruenvald V., Gillessen, S. & Horwich, A. und on behalf of the ESMO Guidelines Committee 2020a. *eUpdate – Renal Cell Carcinoma Algorithm: This eUpdate refers to Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Escudier B, Porta C, Schmidinger M et al. *Ann Oncol* 2019; 30(5): 706–720. Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-algorithm>, abgerufen am: 27.10.2020.
4. Escudier B., Porta C., Schmidinger M., Rioux-Leclercq N., Bex A., Khoo V., Gruenvald V., Gillessen, S. & Horwich, A. und on behalf of the ESMO Guidelines Committee 2020b. *eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations (Published: 07 February 2020): This update refers to the Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Escudier B, Porta C, Schmidinger M et al. *Ann Oncol* 2019; 30(5): 706–720. Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations>, abgerufen am: 27.10.2020.
5. Escudier B., Porta C., Schmidinger M., Rioux-Leclercq N., Bex A., Khoo V., Gruenvald V., Gillessen, S. & Horwich, A. und on behalf of the ESMO Guidelines Committee 2020c. *eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations (Published: 26 February 2020): This update refers to the Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Escudier B, Porta C, Schmidinger M et al. *Ann Oncol* 2019; 30(5): 706–720. Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations-2>, abgerufen am: 27.10.2020.
6. Escudier B., Porta C., Schmidinger M., Rioux-Leclercq N., Bex A., Khoo V., Gruenvald V., Horwich A. und on behalf of the ESMO Guidelines Committee 2019. *Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncology* 30 (5), S. 706-720.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs, 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-338. Data on file*.
8. Ipsen Pharma GmbH 2021. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) CABOMETYX® 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten (Stand: März 2021) Data on file*.
9. Ljungberg B., Albiges L., Bensalah K., Bex A., Giles R. H., Hora M., Kuczyk M. A., Lam T., Marconi L., Merseburger A. S., Powles T., Staehler M., Volpe A., Abu-Ghanem Y., Dabestani S., Fernandez-Pello Montes S., Hofmann F. und Tahbaz, R. 2020. *EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2020*. Verfügbar unter: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>, abgerufen am: 01.12.2020.

10. Motzer R. J., Jonasch E., Boyle S., Carlo M. I., Manley B., Agarwal N., Alva A., Beckermann K., Choueiri T. K., Costello B. A., Derweesh I. H., Desai A., George S., Gore J. L., Haas N., Hancock S. L., Kyriakopoulos C., Lam E. T., Lau C., Lewis B., Madoff D. C., McCreery B., Michaelson M. D., Mortazavi A., Nandagopal L., Pierorazio P. M., Plimack E. R., Ponsky L., Ramalingam S., Shuch B., Smith Z. L., Somer B., Sosman J., Dwyer M. A. und Motter, Angela D. 2020. *NCCN Guidelines Insights: Kidney Cancer, Version 1.2021*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN 18 (9), S. 1160–1170.
11. Powles T. 2021. *Recent eUpdate to the ESMO Clinical Practice Guidelines on renal cell carcinoma on cabozantinib and nivolumab for first-line clear cell renal cancer: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 32 (3), S. 422–423.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Epidemiologie und Verlauf

Der prozentuale Anteil von Nierenkarzinomen an allen neudiagnostizierten Krebserkrankungen in Deutschland liegt zwischen 2,3 % (bei Frauen) und 3,6 % (bei Männern) (RKI 2019a). 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 (RKI 2019a). Seit etwa 2008 sinken die altersstandardisierten Neuerkrankungsraten (RKI 2019a). 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 (RKI 2019b). Das RCC ist in den meisten Fällen eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters (Abbildung 1). Bei Männern liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 68 Jahren, bei Frauen bei 72 Jahren (RKI 2019a). 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 (RKI 2019a). 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, Stadieneinteilung (siehe Tabelle 3-B)) bei Diagnose (Tumorregister München 2020). Bei Patienten der 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 Stadiums IV betrug das relative 10-Jahres-Überleben nur noch 9,5 % (Tumorregister München 2020).

Symptomatik

Klassische Symptome eines Nierenkarzinoms sind Hämaturie, Flankenschmerz und tastbare Raumforderung, sowie neu aufgetretene Varikozelen. Viele Karzinome bleiben jedoch über längere Zeit asymptomatisch. Daher wurden in den letzten Jahren bis zu 50 % der Nierenzellkarzinome zufällig im Rahmen von abdominalen Routineuntersuchungen entdeckt (DGHO 2020). Weitere mögliche Symptome sind unspezifische Anzeichen wie Gewichtsabnahme, Müdigkeit und Anämie. Metastasen-bedingte Symptome treten in Relation zur Lokalisation der Metastasen auf: so kann sich pulmonaler Befall durch Husten und Dyspnoe manifestieren (DGHO 2020).

Ursachen

Die Pathophysiologie des Nierenzellkarzinoms ist durch die Dysregulation unterschiedlicher Stoffwechselwege gekennzeichnet. Histologisch lassen sich RCC in verschiedene Kategorien aufteilen, wobei klarzellige Karzinome (*clear cell renal cell carcinoma*, ccRCC) 75–80 % der Tumore ausmachen (DGHO 2020). In diesem dominierenden histologischen Subtyp kommt es zur Mutation des von Hippel-Lindau (VHL) Tumorsuppressorgens und damit zu inaktivem VHL-Protein. Dies führt zur Kumulation des Transkriptionsfaktors HIF-alpha und damit zur Hochregulierung der Produktion des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (vascular endothelial growth factor, VEGF), was die Angiogenese, die Proliferation, das Überleben und die Migration von Tumorzellen begünstigt (Hsieh et al. 2017) (siehe auch Modul 2, Abschnitt 2.1.2). Die Mutation des VHL-Gens allein führt jedoch nicht zur Entstehung eines RCC. Epigenetische Veränderungen (Joosten et al. 2018) und Mutationen (The Cancer Genome Atlas Research Network 2013) können sich auch in weiteren Genen finden. In einer Subgruppe des ccRCC finden sich Alterationen im Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR)-Signalübertragungsweg (DGHO 2020). Neben komplexen genetischen Erkrankungen wie Von-Hippel-Lindau-Syndrom, Birt-Hogg-Dubé-Syndrom und anderen hereditären Syndromen, die allerdings nur für eine geringe Zahl der Fälle (2-3 %) verantwortlich sind (Carlo et al. 2019; Srigley et al. 2013), sind die direkten Ursachen der Entstehung von RCC weitgehend unbekannt. Epidemiologische Studien konnten aber eine Reihe von modifizierbaren Faktoren identifizieren, die das Risiko, an einem RCC zu erkranken, signifikant erhöhen. Dies sind in erster Linie Rauchen, Übergewicht und Bluthochdruck (AWMF 2020; Capitanio et al. 2019; Lipworth et al. 2009). Daraus ergeben sich auch die wichtigsten Empfehlungen zur Prävention des Nierenzellkarzinoms: Rauchentwöhnung, Erhöhung der körperlichen Aktivität und Reduktion von Übergewicht sowie (ggf. medikamentöse) Kontrolle des Blutdrucks (AWMF 2020; Bedke et al. 2021; Ljungberg et al. 2020). Als nicht modifizierbarer Risikofaktor ist die terminale Niereninsuffizienz bekannt (AWMF 2020). Das erhöhte Erkrankungsrisiko bei Personen, bei denen eine RCC-Erkrankung unter ihren unmittelbaren Familienangehörigen

auftrat, weisen auf weitere, gegenwärtig noch nicht näher bekannte genetische Risikofaktoren hin (Clague et al. 2009; Maher 2018).

Behandlung

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

Diagnostik

Verdachtsdiagnosen auf Basis neu aufgetretener Symptome werden mittels hochauflösender bildgebender Diagnostik bestätigt: Sonographie der Nieren und des Abdomens, Computertomographie (CT) des Abdomens mit jodhaltigem Kontrastmittel oder Magnetresonanztomographie (MRT) mit jodfreiem Kontrastmittel bei Niereninsuffizienz oder Allergie gegen jodhaltige Kontrastmittel. Laboruntersuchungen prüfen den Status des Blutes und des Urins (DGHO 2020). Der histologische Subtyp des RCC wird nach den aktuellen Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) klassifiziert (AWMF 2020). Bei Bestätigung der Diagnose des Nierenzellkarzinoms ist die Ausbreitungsdiagnostik über CT (Thorax, Abdomen) sowie Skelettszintigraphie und Schädel-CT/-MRT angezeigt (DGHO 2020).

Klassifikation

RCC können in eine Vielzahl histopathologischer Subtypen differenziert werden (Bedke et al. 2021; Ljungberg et al. 2020). Zur klinisch-wissenschaftlichen Klassifikation, Stadieneinteilung und Entscheidungsfindung ist in erster Linie das Tumor-Nodus-Metastase (TNM)-System gebräuchlich (Bedke et al. 2021; Ljungberg et al. 2020). Sein prognostischer Wert wurde in mehreren Studien bestätigt (Kim et al. 2011; Novara et al. 2010). Es beschreibt die Tumorerkrankung auf Basis des Primärtumors (T), des Befalls regionärer Lymphknoten (N) und des Auftretens entfernter Metastasen (M) (Tabelle 3-A). Diese Befunde werden zu einer Einteilung in vier Stadien der Krankheitschwere nach UICC-Kriterien kombiniert (DGHO 2020) (Tabelle 3-B):

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

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

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

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

Stadium IV: Tumor infiltriert über die Gerota-Faszie hinaus (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).

Tabelle 3-A: TNM-Klassifikation nach Bedke et al. 2021; Ljungberg et al. 2020

T – Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Hinweis auf einen Primärtumor
T1	Tumor ≤ 7 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere (T1a): Tumor ≤ 4 cm (T1b): Tumor > 4 cm, aber ≤ 7 cm
T2	Tumor > 7 cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere (T2a): Tumor > 7 cm, aber ≤ 10 cm (T2b): Tumor > 10 cm, begrenzt auf die Niere
T3	Der Tumor erstreckt sich in die großen Venen oder das perirenale Gewebe, aber nicht in die ipsilaterale Nebenniere und nicht über die Gerota-Faszie hinaus (T3a): Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Nierenvene oder ihre segmentalen Äste (mit muskulärer Wand) oder mit Infiltration des perirenal und/oder peripelvinen Fettgewebes, aber nicht über die Gerota-Faszie (Fascia renalis) hinaus (T3b): Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Vena cava unterhalb des Zwerchfells (T3c): Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Vena cava oberhalb des Zwerchfells oder mit Infiltration der Wand der Vena cava
T4	Tumor infiltriert über die Gerota-Faszie hinaus (einschließlich einer kontinuierlichen Ausbreitung in die ipsilaterale Nebenniere)
Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in regionärem/n Lymphknoten
Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 3-B: Stadieneinteilung nach Union for International Cancer Control (UICC)-Kriterien (Bedke et al. 2021; DGHO 2020; Ljungberg et al. 2020)

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0

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

Des Weiteren können prognostische Modelle Patienten unter Berücksichtigung prognostischer Risikofaktoren verschiedenen Risikoprofilen zuordnen. Das jeweilige Risikoprofil korreliert dabei mit entsprechend besseren oder schlechteren Prognoseaussichten bezüglich des Gesamtüberlebens und beeinflusst die Wahl einer patienten-spezifischen Therapie. Das gängigste prognostische Modell wurde vom International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) entwickelt, ein weiteres Modell vom Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) (Heng et al. 2009; Heng et al. 2013; Motzer et al. 2004). Die Klassifizierung erfolgt anhand des Vorhandenseins der Risikofaktoren in Tabelle 3-C.

Tabelle 3-C: Risikofaktoren zur Klassifizierung der prognostischen Modelle (Heng et al. 2013; Motzer et al. 2004)

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	✓	–
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 (Heng et al. 2013). 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 (Ipsen Pharma GmbH 2021b).

Unter fortgeschrittener Erkrankung versteht sich in der Regel lokale Invasion von perirenenalen 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 (Bedke et al. 2021; DGHO 2020; Escudier et al. 2019; Escudier et al. 2020a, 2020b, 2020c; Ljungberg et al. 2020; Powles 2021). 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 (Bedke et al. 2021; Ljungberg et al. 2020). Insofern kann das UICC-Stadium IV als Ausgangspunkt zur Charakterisierung der Zielpopulation herangezogen werden (siehe auch Abschnitt 3.2.4).

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

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Mit dem Beginn der Einführung von Wirkstoffen zur zielgerichteten Therapie des Nierenzellkarzinoms haben sich die verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten erweitert und die klinische Praxis stark verändert. Dies spiegelt sich in einer fortlaufenden Anpassung und Weiterentwicklung der Empfehlungen der zuständigen Fachgesellschaften in den letzten Jahren wider. Dabei beruhen die jeweiligen Empfehlungen vorwiegend auf der in den Zulassungsdossiers der neuen Wirkstoffe vorgelegten Evidenz (AWMF 2020).

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 (Bedke et al. 2021; Ljungberg et al. 2020). Dabei scheidet eine klassische Chemotherapie aus (AWMF 2020; Bedke et al. 2021; Ljungberg et al. 2020), da insbesondere das ccRCC 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 (AWMF 2020; McDermott et al. 2005; Yang et al. 2003).

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 (AWMF 2020; Bedke et al. 2021; DGHO 2020; Escudier et al. 2019; Escudier et al. 2020a, 2020b, 2020c; Ljungberg et al. 2020; Motzer et al. 2020; Powles 2021). Dabei werden Patienten wie bereits beschrieben abhängig vom Vorhandensein bestimmter Risikofaktoren den Risikoprofilen zugeordnet (Heng et al. 2013).

Das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfiehlt in seiner Leitlinie bei vorwiegend klarzelligem, fortgeschrittenen 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 ungünstigen Risikoprofil bevorzugt Ipilimumab + Nivolumab, Pembrolizumab + Axitinib (jeweils Kategorie 1) oder Cabozantinib und sekundär Pazopanib, Sunitinib oder Axitinib + Avelumab (Motzer et al. 2020).

Die European Association of Urology (EAU) empfiehlt in ihrer Leitlinie für die Erstlinienbehandlung von klarzelligem, fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom bei Patienten mit günstigem Risikoprofil nach IMDC als Therapiestandard die Kombinationen Pembrolizumab + Axitinib und Nivolumab + Cabozantinib, bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigen 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 ungünstigen Risikoprofil empfohlen (Bedke et al. 2021; Ljungberg et al. 2020).

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 (Escudier et al. 2019; Escudier et al. 2020a, 2020b, 2020c; Powles 2021).

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 (DGHO 2020).

Die deutsche S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) empfiehlt bei Patienten, bei denen eine Checkpointinhibitor-basierte 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-alpha, Pazopanib, Sunitinib oder Tivozanib verwendet werden, während bei Patienten mit intermediärem Risiko Cabozantinib, Pazopanib, Sunitinib oder Tivozanib und optional Bevacizumab + Interferon-alpha angeboten werden sollen. Bei Patienten mit ungünstigem Risiko werden Cabozantinib und Sunitinib empfohlen, optional können Pazopanib oder Temsirolimus angeboten werden (AWMF 2020).

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 % (Merck Serono GmbH, Pfizer Pharma GmbH 2019). 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 % (MSD 2019). In der klinischen Studie zur Kombinationstherapie von Nivolumab + Ipilimumab lag die Mortalität bei Patienten mit 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 % (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2019). 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 (Heng et al. 2013). Eine deutsche Registerstudie zeigt vergleichbare Ergebnisse der medianen Gesamtüberlebensdauer für Patienten nach MSKCC-Risikoprofilen (siehe Tabelle 3-C): bei günstigem Risikoprofil 36,7 Monate, bei intermediärem Risikoprofil 18,7 Monate und bei ungünstigem Risikoprofil 7,2 Monate (Goebell et al. 2018). 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 kann 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 (Grüllich 2018; Ipsen Pharma GmbH 2021b; Yakes et al. 2011). Andererseits ist Nivolumab ein humaner Immunoglobulin-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 (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021). Damit wird das Immunsystem aktiviert.

Basierend auf der Datenlage der klinischen Studie METEOR wurde am 9. September 2016 durch die Europäische Union die Zulassung von Cabozantinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RCC nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF erteilt. Im Jahr 2018 hat Cabozantinib in Deutschland die Zulassung zur Behandlung des RCC bei nicht-vorbehandelten Erwachsenen mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil nach IMDC Kriterien basierend auf den Ergebnissen der CABOSUN-Studie erhalten und am 26.03.2021 zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen RCC bei Erwachsenen in Kombination mit Nivolumab.

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 3-D). Als Endpunkte wurden unter anderem das progressionsfreie Überleben (PFS) (primärer Studienendpunkt), das Gesamtüberleben (OS), die objektive Ansprechrates (ORR, siehe Tabelle 3-E) (beides sekundäre Endpunkte) sowie Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte untersucht. Die vollständigen Ergebnisse zur Studie können Modul 4 entnommen werden.

Tabelle 3-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 3-D).

Tabelle 3-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 und OS – ein signifikanter Vorteil von Cabozantinib + Nivolumab gegenüber Sunitinib (OR [95%-KI]: 3,17 [2,27; 4,44]) (siehe Tabelle 3-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 es unter anderem die VEGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor induzierte Resistenzentwicklung überwinden kann und der Entwicklung von Resistenzen von vornherein eine höhere Hürde entgegenstellt (Yakes et al. 2011). 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 genetischen Mausmodellen führte eine Blockade der PD-1-Aktivität zu einer Verringerung des Tumorwachstums (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021).

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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Tumorerkrankungen der Niere werden in Deutschland vom Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (RKI) unter der Signatur ICD-10 C64 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision) über eine Auswertung regionaler Krebsregister statistisch erfasst und in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. in Berichtsform regelmäßig publiziert (RKI 2019a). Dazu schätzt das Zentrum mit Hilfe eines international gebräuchlichen Vollzähligkeitsindikators (Verhältnis von Mortalität zu Inzidenz) jährlich den Erfassungsgrad der regionalen epidemiologischen Krebsregister in Deutschland für alle Bundesländer. Aus den

Zahlen einer Referenzregion mit stringenten Einschlusskriterien (flächendeckende Krebsregistrierung seit mindestens zehn Jahren, Vollzähligkeit der Erfassung über die letzten zehn Jahre gesamt im Mittel mindestens 90 % und über 80 % für alle Einzeljahre, Anteil von nur über Todesfälle registrierten Erkrankungsfällen im Mittel unter 15 % über die letzten zehn Jahre) wird eine Hochrechnung für Deutschland erstellt. Diese Kriterien werden aktuell von den Registern aus Saarland, Hamburg, Schleswig-Holstein, Niedersachsen, vier von sieben Regierungsbezirken aus Bayern, und dem östlichen Landesteil (Westfalen-Lippe) aus Nordrhein-Westfalen erfüllt. So werden Erwartungswerte für je sechs Altersgruppen (jeweils für Männer und Frauen) und 16 bzw. 17 Diagnosegruppen gewonnen. Bei zu geringer Mortalität in der Untersuchungsregion (durchschnittlich weniger als fünf Sterbefälle pro Jahr) wird für die entsprechende Altersgruppe anstelle des Quotienten aus Inzidenz und Mortalität die modellierte Inzidenz in der Referenzregion verwendet, um die erwartete Zahl der Neuerkrankungen zu berechnen. Der geschätzte Erfassungsgrad für jede Diagnosegruppe ergibt sich aus dem Quotienten der über alle Altersgruppen aufsummierten beobachteten und erwarteten Fallzahlen. Die Vollzähligkeit für ›Krebs gesamt‹ wird wiederum über die Summation der beobachteten und erwarteten Werte für alle Diagnosegruppen geschätzt (RKI 2019a).

Unsicherheiten können sich bei dieser Vorgehensweise vor allem bei Krebsarten ergeben, deren Mortalität insgesamt bzw. im Verhältnis zur Inzidenz gering ist (z.B. Hodenkrebs, malignes Melanom, Schilddrüsenkrebs), oder wenn das reale Verhältnis von Mortalität zu Inzidenz sich zwischen Regionen unterscheidet. Dies kann z. B. der Fall sein, wenn Maßnahmen zur Früherkennung in den Bundesländern unterschiedlich stark wahrgenommen oder, wie beim Mammographie-Screening, zu unterschiedlichen Zeitpunkten eingeführt werden (RKI 2019a). Im Falle von Tumorerkrankungen der Niere mit einem relativ hohen assoziierten Mortalitätsrisiko und ohne entsprechende Früherkennungsmöglichkeiten kann von einer entsprechend guten Schätzgenauigkeit ausgegangen werden.

Die Schätzung der bundesweiten Krebsinzidenz wurde seit der letzten Berichtsabgabe des RKI auf ein neues Verfahren umgestellt. Dabei ergeben sich die bundesweiten Neuerkrankungszahlen aus den Ergebnissen eines gemischten Poisson-Regressionsmodells. Das Modell berücksichtigt die jeweilige krebsspezifische Mortalität, die Bevölkerungsgröße und das Diagnosejahr. Außerdem werden Abweichungen in der Inzidenz zwischen den Registern durch zufällige Effekte modelliert. Zur Anwendung der Regression werden die Daten nach Geschlecht, Register, Diagnose und Altersgruppe stratifiziert. Zur Anpassung der Regressionsmodelle werden die Daten aus denjenigen Registern herangezogen, die bestimmte vordefinierte Kriterien der Datenqualität erfüllen. Darüber hinaus wurden die Regressionsmodelle an die Daten der Register angepasst, die im jeweiligen Diagnosejahr zur Referenzregion gehörten. Aufgrund der Regressionsbeziehung werden dann die Inzidenzen in Abhängigkeit von Register, Mortalität und Diagnosejahr für die einzelnen Diagnosen und Altersgruppen geschätzt. Die bundesweite Inzidenz ergibt sich aus der Summation der Ergebnisse, die für die einzelnen Register ermittelt wurden. Basierend auf dem oben beschriebenen Datenauswertungsverfahren sind die Ergebnisse von 2015/2016 entsprechend berechnet und für die zurückliegenden Jahre zwischen 1999 und 2014 angepasst worden.

Aus den geschätzten Inzidenzraten für Deutschland und den nach der Kaplan-Meier-Methode errechneten absoluten Überlebensraten (nach Alter, Geschlecht, Lokalisation und Kalenderjahr) aus den unter ›Überlebensraten‹ genannten Regionen wird eine 5-Jahresprävalenz errechnet (RKI 2019a).

Bei der Berechnung der Inzidenz und Prävalenz stellt das RKI keine quantitativen Schätzgrößen zur Beschreibung der Unsicherheit (Standardabweichung, Konfidenzintervall) für seine Berechnungen zur Verfügung. Qualitativ hochwertige epidemiologische Daten zu Tumorerkrankungen der Niere liegen für die Jahre 2004 bis 2016 für die 1-Jahresprävalenz und für die Jahre 1999 bis 2016 für die 1-Jahresinzidenz vor (Tabelle 3-F).

Prävalenz

Für das letzte Jahr (2016), für welches Daten zur 5-Jahresprävalenz des Nierenkarzinoms vorliegen, werden insgesamt 59.745 Fällen berechnet (RKI 2019c). Dabei zeigt sich eine ungleiche Geschlechterverteilung – es entfallen 21.858 Fälle auf Frauen und 37.887 auf Männer (RKI 2019c) – die möglicherweise auf eine unterschiedliche Exposition zu bekannten Risikofaktoren wie Rauchen oder Übergewicht zurückzuführen ist (RKI 2019a). Eine Extrapolation der vom RKI berichteten 5-Jahresprävalenzen ab der Einführung der zielgerichteten Therapien im Jahr 2007 bis zum Jahr 2016 ergibt eine jährliche Änderung von 119 Fällen bei Frauen und 351 Fällen bei Männern und ergibt für das Jahr 2020 22.336 Fälle bei Frauen und 39.310 Fälle bei Männern, in Summe 61.646 Fälle (Ipsen Pharma GmbH 2021a).

Inzidenz

Für das letzte Jahr für welches Daten zur Inzidenz des Nierenkarzinoms vorliegen (2016), wurden vom RKI insgesamt 14.639 inzidente Fälle berichtet, davon 5.364 Frauen und 9.275 Männer (RKI 2019b). Für das Jahr 2020 prognostiziert das RKI eine Inzidenz von 9.700 Fällen bei Männern und 5.700 Fällen bei Frauen (RKI 2019a). Eine Extrapolation der vom RKI erwarteten Änderung der Inzidenz zwischen dem Jahr 2016 und 2020 ergibt eine jährliche Änderung von 87 Fällen bei Frauen und 109 Fällen bei Männern (Ipsen Pharma GmbH 2021a).

Betrachtet man die Altersabhängigkeit der Inzidenz, zeigt sich nach einer leichten Häufung im ersten Lebensjahrzehnt und sehr geringen Erkrankungsraten zwischen 10 und 40 Jahren eine starke Zunahme der Neuerkrankungen ab dem 40.-50. Lebensjahr. Auch hier stellen Männer jeweils ca. 2/3 und Frauen ca. 1/3 der Patienten (Abbildung 1, RKI 2019a).

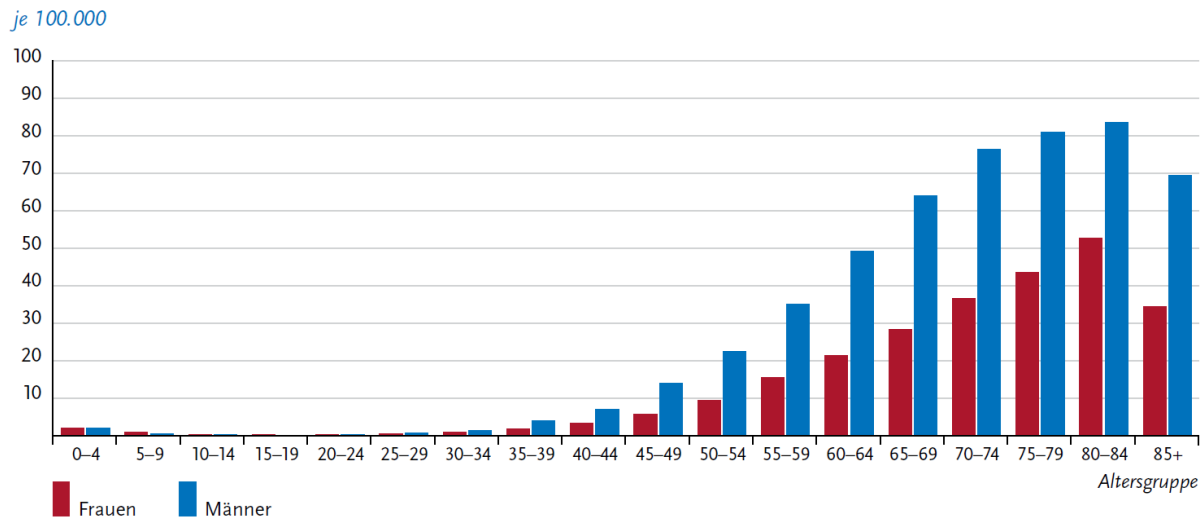


Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C64, Deutschland 2015-2016 (RKI 2019a)

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz des Nierenkarzinoms haben über den vom RKI untersuchten Zeitraum in absoluten Zahlen leicht zugenommen (Tabelle 3-F). Die altersstandardisierte Inzidenz geht seit 2008 leicht zurück. Somit lässt sich die Zunahme der Nierentumorerkrankungen in erster Linie auf die fortschreitende Alterung der Gesellschaft in Deutschland zurückführen (RKI 2019a).

Tabelle 3-F: Beobachtete Inzidenz und 5-Jahresprävalenz von Nierentumoren in Deutschland (ICD-10 C64; Fallzahlen von 1999-2016)

Jahr	5-Jahresprävalenz		1-Jahresinzidenz	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
1999	k. A.	k. A.	4.969	8.056
2000	k. A.	k. A.	4.863	8.598
2001	k. A.	k. A.	5.164	8.455
2002	k. A.	k. A.	5.429	8.892
2003	k. A.	k. A.	5.256	8.767
2004	19.754	33.176	5.340	8.712
2005	19.920	33.327	5.266	8.912
2006	20.275	34.335	5.411	9.311
2007	20.819	34.871	6.028	9.462
2008	21.470	35.868	5.897	9.720
2009	22.237	36.989	6.031	9.739
2010	22.788	37.873	6.041	9.631
2011	23.127	38.235	5.695	9.603
2012	23.035	38.398	5.923	9.811
2013	22.713	38.208	5.551	9.563
2014	22.419	38.166	5.621	9.723
2015	22.167	38.230	5.715	9.784
2016	21.858	37.887	5.364	9.275

Quelle: RKI 2019b, 2019c, k. A. keine Angaben

Unter Annahme einer ähnlichen Entwicklung in den kommenden Jahren lassen sich die Fallzahlen für die 1-Jahresinzidenz und 5-Jahresprävalenz auf Basis der RKI-Daten für die nächsten fünf Jahre fortschreiben (Tabelle 3-G und Tabelle 3-H).

Als Grundlage für die 1-Jahresinzidenz wird die vom RKI erwartete Änderung der Inzidenz zwischen dem Jahr 2016 und 2020 für die Jahre 2021-2026 fortgeschrieben (siehe Tabelle 3-G).

Tabelle 3-G: Prognostizierte Fallzahlen der 1-Jahresinzidenz von Nierentumoren (ICD-10 C64; 2021–2026)

Jahr	Prognostizierte 1-Jahresinzidenz		
	Gesamt	Frauen	Männer
2021	15.596	5.787	9.809
2022	15.796	5.876	9.920
2023	15.997	5.966	10.031
2024	16.201	6.057	10.144

Jahr	Prognostizierte 1-Jahresinzidenz		
	Gesamt	Frauen	Männer
2025	16.409	6.150	10.259
2026	16.618	6.244	10.374

Anmerkung: Prognose der Gesamtzahl als Summe der Werte für Frauen und Männer

Quellen: Ipsen Pharma GmbH 2021a; RKI 2019a, 2019b

Als Grundlage zur Extrapolation der 5-Jahresprävalenz wurden die Daten von 2007 (Einführung neuer zielgerichteter Therapien) bis 2016 herangezogen.

Daraus ergeben sich für die Jahre 2021-2026 die in Tabelle 3-H prognostizierten 5-Jahresprävalenzen.

Tabelle 3-H: Prognostizierte Fallzahlen der 5-Jahresprävalenz von Nierentumoren (ICD-10 C64; 2021–2026)

Jahr	Prognostizierte 5-Jahresprävalenz		
	Gesamt	Frauen	Männer
2021	62.131	22.457	39.674
2022	62.620	22.579	40.041
2023	63.114	22.702	40.412
2024	63.611	22.825	40.786
2025	64.113	22.949	41.164
2026	64.618	23.073	41.545

Anmerkung: Prognose der Gesamtzahl als Summe der Werte für Frauen und Männer

Quelle: Ipsen Pharma GmbH 2021a; RKI 2019c

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

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation

kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen	3.146 – 4.523	2.762 – 3.971
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen RCC bei nicht vorbehandelten Erwachsenen (Ipsen Pharma GmbH 2021b). Zur Abschätzung der Größe der Zielpopulation muss die Häufigkeit von RCC-Erkrankungen in ihren verschiedenen Stadien berücksichtigt werden. Im vorliegenden Dossier werden diese Faktoren über die epidemiologischen Daten des RKI (RKI 2019a, 2019b, 2019c) und aus weiterer Literatur (Hoschke und Schmidt 2020; Wolff et al. 2016) abgeschätzt.

Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Zur Berechnung der Anzahl von Patienten mit fortgeschrittenem RCC wird von der Gesamtheit der Patienten mit der Diagnose ICD-10 C64 Nierentumor ausgegangen. Hierfür wird die Schätzung der Inzidenz des RKI für das Jahr 2020 zugrunde gelegt (RKI 2019a). Eine Ableitung über die berichteten Werte zur Prävalenz wäre prinzipiell möglich, erscheint aber aufgrund der Sensitivität dieser Daten auf veränderte Behandlungsmöglichkeiten und die kleinere Daten-

basis nicht sinnvoll. Somit ergibt sich bei dieser Vorgehensweise aufgrund der Nichtberücksichtigung des prävalenten Patientenpools zu Beginn der Markteinführung keine nennenswerte Unterschätzung der Patientenzahl.

Tabelle 3-I: Basis der für das Jahr 2020 prognostizierten Fallzahlen der inzidenten Nierentumoren (ICD-10 C64) zur Herleitung der Zielpopulation

	Gesamt	Frauen	Männer
Prognostizierte Inzidenz für 2020	15.400	5.700	9.700

Quelle: RKI 2019a

Wie in Tabelle 3-I dargestellt, kann in Deutschland im Jahr 2020 von 15.400 inzidenten Patienten mit Tumorerkrankungen der Niere ausgegangen werden. Bei etwa 90 % (AWMF 2020) bis etwa 96 % (RKI 2019a) dieser Gruppe liegt ein RCC vor. Davon wiederum weisen etwa 10,1 % – 16,9 % bei Diagnose eine Tumorerkrankung des UICC-Stadiums IV auf, das mit einem fortgeschrittenen Stadium assoziiert wird (Hoschke und Schmidt 2020; RKI 2019a). Die Berechnungen werden unter der Annahme durchgeführt, dass sich die Patienten mit unbekanntem Stadium zu den jeweils beobachteten Anteilen auf die vier UICC-Stadien verteilen. In bestimmten Fällen ist bei lokal fortgeschrittenem RCC als chirurgische Maßnahme auch eine radikale Nephrektomie eine Behandlungsmöglichkeit (DGHO 2020). Die Berechnung auf Basis des Stadiums IV stellt somit eine mögliche Überschätzung der Zielpopulation dar (siehe 3a in Tabelle 3-J). Aufgrund einiger Patienten im UICC-Stadium III, bei denen eine Operation nicht mehr in Frage kommt und der Zustand deswegen als fortgeschritten eingeschätzt wird, kann es bei der Berechnung ohne UICC-Stadium III zu einer geringfügigen Unterschätzung der Zielpopulation kommen.

Des Weiteren werden in den Berechnungen die Patienten, die nach einer Erstdiagnose in den UICC-Stadien I-III ein Rezidiv erleiden und dadurch ins Stadium IV progredieren, berücksichtigt. Nach Angaben des RKI und der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) weisen 83,1 % – 89,9 % der Patienten Stadium I-III bei Diagnose auf (Hoschke und Schmidt 2020; RKI 2019a). Nach einer Auswertung der Collaborative Research on Renal Neoplasms Association (CORONA)-Datenbank zeigten 15,2 % der Patienten mit nicht-metastasiertem Nierenzellkarzinom im Zeitraum des Follow-Up (Median: 53 Monate) nach einer Nephrektomie eine systemische oder lokale Progression (Wolff et al. 2016). Für die sich somit im fortgeschrittenen Stadium befindenden Patienten kommt eine systemische Therapie in Frage. Der Anteil dieser Patienten entspricht 12,6 % – 13,7 % (ergibt sich durch $15,2\% \times 83,1\%$ bzw. $89,9\%$) (3b in Tabelle 3-J).

Schließlich wird aus der Gesamtzielpopulation der Anteil der in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) Versicherten bestimmt. Dazu wurde aus aktuellen Zahlen zum Bevölkerungsstand (Destatis 2020) und den entsprechenden Zahlen der GKV-Versicherten (BMG 2020) (jeweils Berichtsjahr 2019) ein GKV-Anteil von 87,8 % errechnet (Tabelle 3-J).

Tabelle 3-J: Herleitung der Größe der Zielpopulation

	Patientenpopulation	Anteil	Patientenzahl (ggf. Spanne aus Unter- und Obergrenze)
(1)	1-Jahresinzidenz Nierentumor ICD-10 C64		15.400
(2)	– davon Nierenzellkarzinome	90 % – 96 %	13.860 – 14.784
(3a)	– davon UICC-Stadium IV	10,1 % – 16,9 %	1.400 – 2.498
(3b)	– davon UICC-Stadium I-III bei Erstdiagnose mit Rezidiv	12,6 % – 13,7 %	1.746 – 2.025
3a+3b			3.146 – 4.523
(4)	– Anteil der Patienten in der GKV (bezogen auf Summe aus 3a und 3b)	87,8 %	2.762 – 3.971
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision; UICC: Union for International Cancer Control			

Quellen: AWMF 2020; BMG 2020; Destatis 2020; Hoschke und Schmidt 2020; RKI 2019a; Wolff et al. 2016

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen	Günstiges Risikoprofil	Anhaltspunkt für nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen	594 – 854
	Intermediäres und ungünstiges Risikoprofil	Anhaltspunkt für nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen	2.168 – 3.117
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

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

Etwa 21,5 % der Patienten in der Zielpopulation weisen ein günstiges und 78,5 % ein intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil auf (Ko et al. 2015). Damit ergibt sich aus der in Tabelle 3-1 genannten GKV-Zielpopulation von 2.762 – 3.971 Patienten die genannte Aufteilung.

Entsprechend der Ergebnisse in Modul 4 wurde für Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab bei Patienten mit günstigem Risiko und für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risiko jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gezeigt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Zur Erstellung des Abschnitts 3.2 wurde die aktuelle und zur Behandlung des RCC gültige S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Krebshilfe (DKH), die Leitlinie der European Society of Medical Oncology (ESMO) sowie die Leitlinien der European Association of Urology (EAU) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN, USA) zur Diagnostik und Behandlung des RCC herangezogen. Des Weiteren wurde auf in den Leitlinien erwähnte Quellen zurückgegriffen. Darüber hinaus wurden zur Beschreibung der Erkrankung sowie des therapeutischen Bedarfs Übersichts- und Originalartikel mittels orientierender Recherchen gesucht (Recherchezeitraum: Dezember 2020). Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

Für Angaben zu den aufgeführten Wirkstoffen wurden die Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe verwendet und davon ausgehend in den medizinischen Datenbanken verfügbare Originalarbeiten und Übersichtsartikel in orientierenden Recherchen gesucht (Recherchezeitraum Dezember 2020). Zusätzlich wurden pharmakologische und medizinische Fachbücher herangezogen. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

Zur Beschreibung der Epidemiologie des RCC und zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation wurde nach für Deutschland relevanten Datenquellen in medizinischen Datenbanken und auf den angegebenen Web-Seiten im Dezember 2020 gesucht.

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

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) 2020. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: Langversion 2.0 - August 2020. AWMF-Registernummer: 043/017-OL*. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-017OL-1_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Nierenzellkarzinom_2020-09_1.pdf, abgerufen am: 30.11.2020.
2. Bedke J., Albiges L., Capitanio U., Giles R. H., Hora M., Lam T. B., Ljungberg B., Marconi L., Klatte T., Volpe A., Abu-Ghanem Y., Dabestani S., Fernández-Pello S., Hofmann F., Kuusk T., Tahbaz R., Powles T. und Bex, Axel 2021. *Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Nivolumab plus Cabozantinib Joins Immune Checkpoint Inhibition Combination Therapies for Treatment-naïve Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma*. *European Urology* 79 (3), S. 339–342.
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2019. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Ipilimumab (YERVOY®), Modul 4E*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2931/2019-02-04_Modul4E_Ipilimumab.pdf, abgerufen am: 05.02.2021.
4. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021. *Fachinformation/Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: (Stand: April 2021)*. Verfügbar unter: <https://fi.b-ms.de/opdivo>, abgerufen am: 15.04.2021.
5. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2020. *Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - Stand Juli 2020*. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf, abgerufen am: 18.12.2020.
6. Capitanio U., Bensalah K., Bex A., Boorjian S. A., Bray F., Coleman J., Gore J. L., Sun M., Wood C. und Russo, Paul 2019. *Epidemiology of Renal Cell Carcinoma*. *European Urology* 75 (1), S. 74–84.
7. Carlo M. I., Hakimi A. A., Stewart G. D., Bratslavsky G., Brugarolas J., Chen Y.-B., Linehan W. M., Maher E. R., Merino M. J., Offit K., Reuter V. E., Shuch B. und Coleman, Jonathan A. 2019. *Familial Kidney Cancer: Implications of New Syndromes and Molecular Insights*. *European Urology* 76 (6), S. 754–764.
8. Clague J., Lin J., Cassidy A., Matin S., Tannir N. M., Tamboli P., Wood C. G. und Wu, Xifeng 2009. *Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis*. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 18 (3), S. 801–807.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) 2020. *Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) Leitlinie (Stand: Mai 2020)*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 30.11.2020.
10. Escudier B., Porta C., Schmidinger M., Rioux-Leclercq N., Bex A., Khoo V., Gruenvald V., Gillessen, S. & Horwich, A. und on behalf of the ESMO Guidelines Committee 2020a. *eUpdate – Renal Cell Carcinoma Algorithm: This eUpdate refers to Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Escudier B,

- Porta C, Schmidinger M et al. *Ann Oncol* 2019; 30(5): 706–720. Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-algorithm>, abgerufen am: 27.10.2020.
11. Escudier B., Porta C., Schmidinger M., Rioux-Leclercq N., Bex A., Khoo V., Gruenvald V., Gillessen, S. & Horwich, A. und on behalf of the ESMO Guidelines Committee 2020b. *eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations (Published: 07 February 2020): This update refers to the Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Escudier B, Porta C, Schmidinger M et al. Ann Oncol* 2019; 30(5): 706–720. Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations>, abgerufen am: 27.10.2020.
 12. Escudier B., Porta C., Schmidinger M., Rioux-Leclercq N., Bex A., Khoo V., Gruenvald V., Gillessen, S. & Horwich, A. und on behalf of the ESMO Guidelines Committee 2020c. *eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations (Published: 26 February 2020): This update refers to the Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Escudier B, Porta C, Schmidinger M et al. Ann Oncol* 2019; 30(5): 706–720. Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations-2>, abgerufen am: 27.10.2020.
 13. Escudier B., Porta C., Schmidinger M., Rioux-Leclercq N., Bex A., Khoo V., Gruenvald V., Horwich A. und on behalf of the ESMO Guidelines Committee 2019. *Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology* 30 (5), S. 706-720.
 14. Goebell P. J., Staehler M., Müller L., Nusch A., Scheffler M., Sauer A., Verschuer U. von, Tech S., Kruggel L., Jänicke M. und Marschner, Norbert 2018. *Changes in Treatment Reality and Survival of Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma - Analyses From the German Clinical RCC-Registry. Clinical genitourinary cancer* 16 (6), S. e1101-e1115.
 15. Grüllich C. 2018. *Cabozantinib: Multi-kinase Inhibitor of MET, AXL, RET, and VEGFR2*, in: Martens U. (Hrsg.), *Small Molecules in Oncology. Recent Results in Cancer Research*, vol. 211. Springer, Cham, S. 67–75.
 16. Heng D. Y., Xie W., Regan M. M., Harshman L. C., Bjarnason G. A., Vaishampayan U. N., Mackenzie M., Wood L., Donskov F., Tan M.-H., Rha S.-Y., Agarwal N., Kollmannsberger C., Rini B. I. und Choueiri, Toni K. 2013. *External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. The Lancet. Oncology* 14 (2), S. 141–148.
 17. Heng D. Y. C., Xie W., Regan M. M., Warren M. A., Golshayan A. R., Sahi C., Eigel B. J., Ruether J. D., Cheng T., North S., Venner P., Knox J. J., Chi K. N., Kollmannsberger C., McDermott D. F., Oh W. K., Atkins M. B., Bukowski R. M., Rini B. I. und Choueiri, Toni K. 2009. *Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27 (34), S. 5794–5799.

18. Hoschke B. und Schmidt, A. F. 2020. *Versorgungssituation beim Nierenzellkarzinom in Deutschland*. Verfügbar unter: https://www.adt-netzwerk.de/Forschung_mit_Krebsregisterdaten/Veroeffentlichungen/thumbID.php?id=X%2FA%2FrQAJgpswVrL5a8MJ8lzxPMpUN9fAYQHlozrICf9Zqm%2FPUzLQljYCSaJsy1b3XPxvk1c7h5A0CeWkb8kNpQ7%2BNcADbYfGZw%2FlmW%2BbAfJPuyHSV1DUxg%3D%3D, abgerufen am: 09.02.2021.
19. Hsieh J. J., Purdue M. P., Signoretti S., Swanton C., Albiges L., Schmidinger M., Heng D. Y., Larkin J. und Ficarra, Vincenzo 2017. *Renal cell carcinoma*. Nature reviews. Disease primers 3 (k.A.), S. 17009.
20. Ipsen Pharma GmbH 2021a. *Hochrechnung der Inzidenz und der Prävalenz des Nierenkarzinoms (ICD-10 C64) für die Jahre 2021-2026 sowie Berechnung der Zielpopulation*. Data on file.
21. Ipsen Pharma GmbH 2021b. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) CABOMETYX® 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten (Stand: März 2021)* Data on file.
22. Joosten S. C., Smits K. M., Aarts M. J., Melotte V., Koch A., Tjan-Heijnen V. C. und van Engeland, Manon 2018. *Epigenetics in renal cell cancer: mechanisms and clinical applications*. Nature reviews. Urology 15 (7), S. 430–451.
23. Kim S. P., Alt A. L., Weight C. J., Costello B. A., Chevillat J. C., Lohse C., Allmer C. und Leibovich, Bradley C. 2011. *Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort*. The Journal of urology 185 (6), S. 2035–2039.
24. Ko J. J., Xie W., Kroeger N., Lee J.-L., Rini B. I., Knox J. J., Bjarnason G. A., Srinivas S., Pal S. K., Yuasa T., Smoragiewicz M., Donskov F., Kanesvaran R., Wood L., Ernst D. S., Agarwal N., Vaishampayan U. N., Rha S.-Y., Choueiri T. K. und Heng, Daniel Y C 2015. *The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study*. The Lancet Oncology 16 (3), S. 293–300.
25. Lipworth L., Tarone R. E. und Lund, L. 2009. *Epidemiologic characteristics and risk factors for renal cell cancer*. Journal of Clinical Epidemiology 1 (n.a.), S. 33–43.
26. Ljungberg B., Albiges L., Bensalah K., Bex A., Giles R. H., Hora M., Kuczyk M. A., Lam T., Marconi L., Merseburger A. S., Powles T., Staehler M., Volpe A., Abu-Ghanem Y., Dabestani S., Fernandez-Pello Montes S., Hofmann F. und Tahbaz, R. 2020. *EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2020*. Verfügbar unter: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>, abgerufen am: 01.12.2020.
27. Maher E. R. 2018. *Hereditary renal cell carcinoma syndromes: diagnosis, surveillance and management*. World journal of urology 36 (12), S. 1891–1898.
28. McDermott D. F., Regan M. M., Clark J. I., Flaherty L. E., Weiss G. R., Logan T. F., Kirkwood J. M., Gordon M. S., Sosman J. A., Ernstoff M. S., Treter, Christopher P G, Urba W. J., Smith J. W., Margolin K. A., Mier J. W., Gollob J. A., Dutcher J. P. und Atkins, Michael B. 2005. *Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell*

- carcinoma*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 23 (1), S. 133–141.
29. Merck Serono GmbH, Pfizer Pharma GmbH 2019. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Avelumab (Bavencio®), Modul 4A*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3419/2019-11-20_Modul4A_Avelumab.pdf, abgerufen am: 05.02.2021.
30. Motzer R. J., Bacik J., Schwartz L. H., Reuter V., Russo P., Marion S. und Mazumdar, Madhu 2004. *Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 22 (3), S. 454–463.
31. Motzer R. J., Jonasch E., Boyle S., Carlo M. I., Manley B., Agarwal N., Alva A., Beckermann K., Choueiri T. K., Costello B. A., Derweesh I. H., Desai A., George S., Gore J. L., Haas N., Hancock S. L., Kyriakopoulos C., Lam E. T., Lau C., Lewis B., Madoff D. C., McCreery B., Michaelson M. D., Mortazavi A., Nandagopal L., Pierorazio P. M., Plimack E. R., Ponsky L., Ramalingam S., Shuch B., Smith Z. L., Somer B., Sosman J., Dwyer M. A. und Motter, Angela D. 2020. *NCCN Guidelines Insights: Kidney Cancer, Version 1.2021*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN 18 (9), S. 1160–1170.
32. MSD Sharp & Dohme GmbH (MSD) 2019. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Pembrolizumab (KEYTRUDA®), Modul 4C*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3425/2019-11-29_Modul4C_Pembrolizumab.pdf, abgerufen am: 09.03.2021.
33. Novara G., Ficarra V., Antonelli A., Artibani W., Bertini R., Carini M., Cosciani Cunico S., Imbimbo C., Longo N., Martignoni G., Martorana G., Minervini A., Mirone V., Montorsi F., Schiavina R., Schiavina R., Simeone C., Serni S., Simonato A., Siracusano S., Volpe A. und Carmignani, Giorgio 2010. *Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed?* European Urology 58 (4), S. 588–595.
34. Powles T. 2021. *Recent eUpdate to the ESMO Clinical Practice Guidelines on renal cell carcinoma on cabozantinib and nivolumab for first-line clear cell renal cancer: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 32 (3), S. 422–423.
35. Robert-Koch-Institut (RKI) 2019a. *Krebs in Deutschland 2015/2016, 12. Ausgabe*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 09.12.2020.
36. Robert-Koch-Institut (RKI) 2019b. *Krebsregisterdaten Niere C64 - Fallzahlen Inzidenz 1999 bis 2016*. Verfügbar unter: www.krebsdaten.de/abfrage, abgerufen am: 09.12.2020.
37. Robert-Koch-Institut (RKI) 2019c. *Krebsregisterdaten Niere C64 - Fallzahlen Prävalenz 2004 bis 2016*. Verfügbar unter: www.krebsdaten.de/abfrage, abgerufen am: 09.12.2020.
38. Srigley J. R., Delahunt B., Eble J. N., Egevad L., Epstein J. I., Grignon D., Hes O., Moch H., Montironi R., Tickoo S. K., Zhou M. und Argani, Pedram 2013. *The International*

- Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. The American journal of surgical pathology* 37 (10), S. 1469–1489.
39. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2020. *Datenbankabfrage; Tabellen Code 12411-0005; Bevölkerung: Deutschland, Stichtag (31.12.2010, 31.12.2011, 31.12.2012, 31.12.2013, 31.12.2014, 31.12.2015, 31.12.2016, 31.12.2017, 31.12.2018, 31.12.2019)*. Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=CD402EFF9A87B65557CE23EBCC8155C4.tomcat_GO_1_2?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1518605154845&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12411-0005&auswahltext=%23Z-31.12.2016%2C31.12.2015%2C31.12.2014%2C31.12.2013%2C31.12.2012%2C31.12.2011&werteabruf=Werteabruf, abgerufen am: 11.12.2020.
40. The Cancer Genome Atlas Research Network 2013. *Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma*. *Nature* 499 (7456), S. 43–49.
41. Tumorregister München 2020. *ICD-10 C64: Nierenkarzinom - Survival*. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64_G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf, abgerufen am: 30.11.2020.
42. Wolff I., May M., Hoschke B., Zigeuner R., Cindolo L., Hutterer G., Schips L., Cobelli O. de, Rocco B., Nunzio C. de, Tubaro A., Coman I., Feciche B., Truss M., Dalpiaz O., Figenschau R. S., Madison K., Sánchez-Chapado M., Santiago Martin, M D C, Salzano L., Lotrecchiano G., Shariat S. F., Hohenfellner M., Waidelich R., Stief C., Miller K., Pahernik S. und Brookman-May, S. 2016. *Do we need new high-risk criteria for surgically treated renal cancer patients to improve the outcome of future clinical trials in the adjuvant setting? Results of a comprehensive analysis based on the multicenter CORONA database*. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 42 (5), S. 744–750.
43. Yakes F. M., Chen J., Tan J., Yamaguchi K., Shi Y., Yu P., Qian F., Chu F., Bentzien F., Cancilla B., Orf J., You A., Laird A. D., Engst S., Lee L., Lesch J., Chou Y.-C. und Joly, Alison H. 2011. *Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth*. *Molecular cancer therapeutics* 10 (12), S. 2298–2308.
44. Yang J. C., Sherry R. M., Steinberg S. M., Topalian S. L., Schwartzentruber D. J., Hwu P., Seipp C. A., Rogers-Freezer L., Morton K. E., White D. E., Liewehr D. J., Merino M. J. und Rosenberg, Steven A. 2003. *Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 21 (16), S. 3127–3132.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen

konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab				
Cabozantinib (CABOMETYX [®] , 20, 40, 60 mg, Filmtabletten) (Ipsen Pharma GmbH 2021)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	kontinuierlich: einmal täglich 40 mg	365	1
Nivolumab (OPDIVO [®] , 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021a)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	zyklisch: einmal alle zwei Wochen 240 mg oder einmal alle vier Wochen 480 mg (maximal zwei Jahre)	13 oder 26,1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patienten mit günstiger (IMDC-Score 0) Prognose				
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib				
Pembrolizumab (KEYTRUDA [®] , 25 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Merck Sharp & Dohme Corp. 2020a)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	zyklisch: einmal alle drei Wochen 200 mg	17,4	1
Axitinib (INLYTA [®] , 1, 3, 5, 7 mg, Filmtabletten) (Pfizer Pharma GmbH 2020)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	kontinuierlich: zweimal täglich 5 mg	365	1
Patienten mit intermediärer (IMDC-Score 1-2) oder ungünstiger (IMDC-Score \geq 3) Prognose				
Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur Patienten mit ungünstiger (IMDC-Score \geq 3) Prognose)				
Avelumab (BAVENCIO [®] , 20 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Merck KGaA 2021)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	zyklisch: einmal alle zwei Wochen 800 mg	26,1	1
Axitinib (INLYTA [®] , 1, 3, 5, 7 mg, Filmtabletten) (Pfizer Pharma GmbH 2020)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	kontinuierlich: zweimal täglich 5 mg	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab				
Nivolumab (OPDIVO®, 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021a)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	zyklisch: Für die ersten vier Dosen 3 mg/kg alle drei Wochen (in Kombination mit Ipilimumab), danach alle zwei Wochen 240 mg oder alle 4 Wochen 480 mg (Monotherapie)	14 oder 24,1	1
Ipilimumab (YERVOY®, 5 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021b)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	zyklisch: Für die ersten vier Dosen 1 mg/kg alle drei Wochen (in Kombination mit Nivolumab)	4	1
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®, 25 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Merck Sharp & Dohme Corp. 2020a)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	zyklisch: einmal alle drei Wochen 200 mg	17,4	1
Axitinib (INLYTA®, 1, 3, 5, 7 mg, Filmtabletten) (Pfizer Pharma GmbH 2020)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	kontinuierlich: zweimal täglich 5 mg	365	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium				

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Angaben zum Behandlungsmodus von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-3 für Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Cabometyx® (Ipsen Pharma GmbH 2021).

Entsprechend der Fachinformation wird empfohlen, Cabozantinib kontinuierlich einmal täglich als orale 40 mg Filmtablette zu verabreichen und die Behandlung „bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten“ fortzuführen (Ipsen Pharma GmbH 2021). Bei auftretenden Nebenwirkungen wird eine vorübergehende Unterbrechung und/oder Dosisreduktion auf 20 mg einmal täglich bzw. jeden zweiten Tag empfohlen. Es wird im Folgenden von der Standarddosierung als konservativer Abschätzung ausgegangen. Eine maximale Therapiedauer wird in der Fachinformation von Cabozantinib nicht angegeben. Für die Berechnung wird daher von jährlich 365 Behandlungstagen ausgegangen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-3 für Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Opdivo® (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021a).

Entsprechend der Fachinformation wird empfohlen, Nivolumab in Zyklen einmal alle zwei Wochen in einer Dosis von 240 mg oder einmal alle vier Wochen in einer Dosis von 480 mg intravenös zu verabreichen und die Behandlung fortzuführen „so lange ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird.“ (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021a). Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschieben einer Dosis oder ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erforderlich (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021a). Es wird im Folgenden von der Standarddosierung als konservativer Abschätzung ausgegangen. In der Fachinformation von Nivolumab wird eine maximale Therapiedauer von 24 Monaten angegeben. Für die Berechnung wird daher von jährlich 13 oder 26,1 Behandlungstagen in Abhängigkeit vom Dosierungsschema ausgegangen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Angaben zum Behandlungsmodus von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (für Patienten mit günstiger (IMDC-Score 0), intermediärer (IMDC-Score 1-2) oder ungünstiger (IMDC-Score \geq 3) Prognose)

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-3 für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Keytruda® (Merck Sharp & Dohme Corp. 2020a).

Entsprechend der Fachinformation wird empfohlen, Pembrolizumab in Zyklen einmal alle drei Wochen in einer Dosis von 200 mg intravenös zu verabreichen und die Behandlung „bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität“ fortzuführen (Merck Sharp & Dohme Corp. 2020a). Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschieben einer Dosis oder ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erforderlich (Merck Sharp & Dohme Corp. 2020a). Es wird im Folgenden von der Standarddosierung als konservativer Abschätzung ausgegangen. Eine maximale Therapiedauer wird in der Fachinformation von Pembrolizumab nicht angegeben. Für die Berechnung wird daher von jährlich 17,4 Behandlungstagen ausgegangen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-3 für Axitinib in Kombination mit Pembrolizumab entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Inlyta® (Pfizer Pharma GmbH 2020).

Entsprechend der Fachinformation wird empfohlen, Axitinib kontinuierlich zweimal täglich als orale 5 mg Filmtablette zu verabreichen und die Behandlung solange fortzuführen „wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis inakzeptable Toxizität auftritt, die nicht durch gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln oder Dosisanpassungen beherrschbar ist“ (Pfizer Pharma GmbH 2020). Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit wird eine Dosiserhöhung oder -reduktion empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschieben einer Dosis oder ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erforderlich (Pfizer Pharma GmbH 2020). Es wird im Folgenden von der Standarddosierung als konservativer Abschätzung ausgegangen. Eine maximale Therapiedauer wird in der Fachinformation von Axitinib nicht angegeben. Für die Berechnung wird daher von jährlich 365 Behandlungstagen ausgegangen.

Angaben zum Behandlungsmodus von Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstiger (IMDC-Score \geq 3) Prognose)

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-3 für Avelumab in Kombination mit Axitinib entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Bavencio® (Merck KGaA 2021).

Entsprechend der Fachinformation wird empfohlen, Avelumab in Zyklen einmal alle zwei Wochen in einer Dosis von 800 mg intravenös zu verabreichen und die Behandlung „bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität“ fortzuführen (Merck KGaA 2021). Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschieben einer Dosis oder ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erforderlich (Merck KGaA 2021). Es wird im Folgenden von der Standarddosierung als konservativer Abschätzung ausgegangen. Eine maximale Therapiedauer wird in der Fachinformation von Avelumab nicht angegeben. Für die Berechnung wird daher von jährlich 26,1 Behandlungstagen ausgegangen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-3 für Axitinib in Kombination mit Avelumab entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Inlyta® (Pfizer Pharma GmbH 2020).

Entsprechend der Fachinformation wird empfohlen, Axitinib kontinuierlich zweimal täglich als orale 5 mg Filmtablette zu verabreichen und die Behandlung solange fortzuführen „wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis inakzeptable Toxizität auftritt, die nicht durch gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln oder Dosisanpassungen beherrschbar ist“ (Pfizer Pharma GmbH 2020). Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit wird eine Dosiserhöhung oder -reduktion empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschieben einer Dosis oder ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erforderlich (Pfizer Pharma GmbH 2020). Es wird im Folgenden von der Standarddosierung als konservativer Abschätzung ausgegangen. Eine maximale Therapiedauer wird in der

Fachinformation von Axitinib nicht angegeben. Für die Berechnung wird daher von jährlich 365 Behandlungstagen ausgegangen.

Angaben zum Behandlungsmodus von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (für Patienten mit intermediärer (IMDC-Score 1-2) oder ungünstiger (IMDC-Score \geq 3) Prognose)

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-3 für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Opdivo® und Yervoy® (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021a, 2021b).

Entsprechend der Fachinformationen wird empfohlen, die ersten vier Dosen alle 3 Wochen intravenös zu geben in einer empfohlenen Dosis von 1 mg/kg Ipilimumab in Kombination mit 3 mg/kg Nivolumab und anschließend Nivolumab als Monotherapie in einer Dosierung von entweder 240 mg alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021a, 2021b). Die Behandlung soll jeweils fortgeführt werden „so lange ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird.“ (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021a, 2021b). Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschieben einer Dosis oder ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erforderlich (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021a, 2021b). Es wird im Folgenden von der Standarddosierung als konservativer Abschätzung ausgegangen. Eine maximale Therapiedauer wird in der Fachinformation von Nivolumab nicht angegeben. Für die Berechnung wird daher bei Nivolumab von jährlichen 14 oder 24,1 Behandlungstagen in Abhängigkeit vom Dosierungsschema ausgegangen, während für Ipilimumab mit vier Behandlungstagen gerechnet wird.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab			
Cabozantinib (CABOMETYX [®] , 20, 40, 60 mg, Filmtabletten) (Ipsen Pharma GmbH 2021)	Behandlung des fort- geschrittenen Nieren- zellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	kontinuierlich: einmal täglich 40 mg	365
Nivolumab (OPDIVO [®] , 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer In- fusionslösung) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021a)	Behandlung des fort- geschrittenen Nieren- zellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	zyklisch: einmal alle zwei Wochen 240 mg (maximal zwei Jahre)	13 oder 26,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patienten mit günstiger (IMDC-Score 0) Prognose			
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib			
Pembrolizumab (KEYTRUDA [®] , 25 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Merck Sharp & Dohme Corp. 2020a)	Behandlung des fort- geschrittenen Nieren- zellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	zyklisch: einmal alle drei Wochen 200 mg	17,4
Axitinib (INLYTA [®] , 1, 3, 5, 7 mg, Filmtabletten) (Pfizer Pharma GmbH 2020)	Behandlung des fort- geschrittenen Nieren- zellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	kontinuierlich: zweimal täglich 5 mg	365
Patienten mit intermediärer (IMDC-Score 1-2) oder ungünstiger (IMDC-Score ≥ 3) Prognose			
Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur Patienten mit ungünstiger (IMDC-Score ≥ 3) Prognose)			
Avelumab (BAVENCIO [®] , 20 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer In- fusionslösung) (Merck KGaA 2021)	Behandlung des fort- geschrittenen Nieren- zellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	zyklisch: einmal alle zwei Wochen 800 mg	26,1
Axitinib (INLYTA [®] , 1, 3, 5, 7 mg, Filmtabletten) (Pfizer Pharma GmbH 2020)	Behandlung des fort- geschrittenen Nieren- zellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	kontinuierlich: zweimal täglich 5 mg	365
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab			
Nivolumab (OPDIVO [®] , 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusions- lösung) (Bristol-Myers	Behandlung des fort- geschrittenen Nieren- zellkarzinoms bei nicht	zyklisch: Für die ersten vier Dosen 3 mg/kg alle drei Wochen (in Kombination mit	14 oder 24,1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Squibb GmbH & Co. KGaA 2021a)	vorbehandelten Erwachsenen	Ipilimumab), danach alle zwei Wochen 240 mg oder alle 4 Wochen 480 mg (Monotherapie)	
Ipilimumab (YERVOY [®] , 5 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infu- sionslösung) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021b)	Behandlung des fort- geschrittenen Nieren- zellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	zyklisch: Für die ersten vier Dosen 1 mg/kg alle drei Wochen (in Kom- bination mit Ni- volumab)	4
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib			
Pembrolizumab (KEYTRUDA [®] , 25 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Merck Sharp & Dohme Corp. 2020a)	Behandlung des fort- geschrittenen Nieren- zellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	zyklisch: einmal alle drei Wochen 200 mg	17,4
Axitinib (INLYTA [®] , 1, 3, 5, 7 mg, Filmtabletten) (Pfizer Pharma GmbH 2020)	Behandlung des fort- geschrittenen Nieren- zellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	kontinuierlich: zweimal täglich 5 mg	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel: Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab				
Cabozantinib (CABOMETYX [®] , 20, 40, 60 mg, Filmtabletten) (Ipsen Pharma GmbH 2021)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	365	40 mg	14.600 mg (= 365 × 40 mg; 365 Filmtabletten à 40 mg)
Nivolumab (OPDIVO [®] , 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021a)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	13 oder 26,1 (maximal zwei Jahre)	480 mg oder 240 mg	6.240 mg (= 13 × 480 mg; je Gabe: 2 Durchstechflaschen à 4 ml und 4 Durchstechflaschen à 10 ml) oder 6.264 mg (= 26,1 × 240 mg; je Gabe: 1 Durchstechflasche à 4 ml und 2 Durchstechflaschen à 10 ml)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patienten mit günstiger (IMDC-Score 0) Prognose				
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib				
Pembrolizumab (KEYTRUDA [®] , 25 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Merck Sharp & Dohme Corp. 2020a)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	17,4	200 mg	3.480 mg (= 17,4 × 200 mg; je Gabe 2 Durchstechflaschen à 4 ml)
Axitinib (INLYTA [®] , 1, 3, 5, 7 mg, Filmtabletten) (Pfizer Pharma GmbH 2020)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	365	5 mg	3.650 mg (= 365 × 2 × 5 mg; 730 Filmtabletten à 5 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Patienten mit intermediärer (IMDC-Score 1-2) oder ungünstiger (IMDC-Score ≥ 3) Prognose				
Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur Patienten mit ungünstiger (IMDC-Score ≥ 3) Prognose)				
Avelumab (BAVENCIO [®] , 20 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Merck KGaA 2021)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	26,1	800 mg	20.880 mg (= 26,1 \times 800 mg; je Gabe 4 Durchstechflaschen à 10 ml)
Axitinib (INLYTA [®] , 1, 3, 5, 7 mg, Filmtabletten) (Pfizer Pharma GmbH 2020)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	365	5 mg	3.650 mg (= 365 \times 2 \times 5 mg; 730 Filmtabletten à 5 mg)
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab				
Nivolumab (OPDIVO [®] , 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021a)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	Erstes Jahr: 14 oder 24,1 Ab dem zweiten Jahr: 13 oder 26,1	Erste vier Dosen: 3 mg/kg; danach alle zwei Wochen 240 mg oder alle 4 Wochen 480 mg	Initialtherapiephase: 924 mg (=4 \times 3 mg/kg \times 77,0 kg; je Gabe 1 Durchstechflasche à 4 ml und 2 Durchstechflaschen à 10 ml) Folgetherapiephase: 4.800 mg (=10 \times 480 mg; je Gabe: 2 Durchstechflaschen à 4 ml und 4 Durchstechflaschen à 10 ml) oder 4.824 mg (=20,1 \times 240 mg; je Gabe: 1 Durchstechflasche à 4 ml und 2 Durchstechflaschen à 10 ml) Gesamt: 5.724 mg oder 5.748 mg
Ipilimumab (YERVOY [®] , 5 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021b)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	4	1 mg/kg	308 mg (=4 \times 1 mg/kg \times 77,0 kg; 8 Durchstechflaschen à 10 ml)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib				
Pembrolizumab (KEYTRUDA [®] , 25 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Merck Sharp & Dohme Corp. 2020a)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	17,4	200 mg	3.480 mg (= 17,4 × 200 mg; je Gabe 2 Durchstechflaschen à 4 ml)
Axitinib (INLYTA [®] , 1, 3, 5, 7 mg, Filmtabletten) (Pfizer Pharma GmbH 2020)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	365	5 mg	3.650 mg (= 365 × 2 × 5 mg; 730 Filmtabletten à 5 mg)
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patienten waren die Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel und die aus der angenommenen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patienten und Jahr. Die Auswahl der für die Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgte durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag. Für Nivolumab und Ipilimumab, welche – zumindest teilweise – individuell entsprechend dem Körpergewicht dosiert werden, wurde der Durchschnittswert für Erwachsene in Deutschland unter Verwendung von Daten des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes herangezogen (Destatis 2018). Danach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen 77,0 kg. Die Annahme eines einheitlichen durchschnittlichen Körpergewichts folgt ebenfalls der Spruchpraxis des G-BA, zu Zwecken der Standardisierung keine Differenzierung des Körpergewichts in Abhängigkeit von der Erkrankung zu berücksichtigen.

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Angaben zum Behandlungsmodus von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab

Laut Fachinformation wird Cabozantinib kontinuierlich in einer Dosis von einmal 40 mg täglich (je 1 Tablette à 40 mg) verabreicht (Ipsen Pharma GmbH 2021). Dies entspricht 365 Tabletten pro Jahr.

Daraus ergibt sich ein jährlicher Durchschnittsverbrauch von 14.600 mg (=40 mg × 1 Tablette pro Tag × 365 Behandlungstage pro Jahr, 365 Filmtabletten).

Laut Fachinformation wird Nivolumab einmal alle zwei Wochen in einer Dosis von 240 mg oder einmal alle vier Wochen in einer Dosis von 480 mg verabreicht (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021a), entsprechend 13 oder 26,1 Behandlungstagen pro Jahr. Dazu werden pro Gabe eine Durchstechflasche à 4 ml und 2 Durchstechflaschen à 10 ml (für die Dosis von 240 mg) oder zwei Durchstechflaschen à 4 ml und 4 Durchstechflaschen à 10 ml (für die Dosis von 480 mg), jeweils in einer Konzentration von 10 mg / ml, benötigt.

Daraus ergibt sich ein jährlicher Durchschnittsverbrauch von 6.240 mg (=13 Behandlungstage pro Jahr × 480 mg pro Gabe (zwei Durchstechflaschen à 4 ml und vier Durchstechflaschen à 10 ml)) oder 6.264 mg (=26,1 Behandlungstage pro Jahr × 240 mg pro Gabe (eine Durchstechflasche à 4 ml und zwei Durchstechflaschen à 10 ml)). Dieser Verbrauch ergibt sich für maximal die ersten beiden Jahre.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Angaben zum Behandlungsmodus von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (für Patienten mit günstiger (IMDC-Score 0), intermediärer (IMDC-Score 1-2) oder ungünstiger (IMDC-Score ≥ 3) Prognose)

Laut Fachinformation wird Pembrolizumab einmal alle drei Wochen in einer Dosis von 200 mg intravenös verabreicht (Merck Sharp & Dohme Corp. 2020a), entsprechend 17,4 Behandlungstagen pro Jahr. Dazu werden pro Gabe zwei Durchstechflaschen à 4 ml in einer Konzentration von 25 mg / ml benötigt.

Daraus ergibt sich ein jährlicher Durchschnittsverbrauch von 3.480 mg (=200 mg pro Gabe (2 Durchstechflaschen à 4 ml) × 17,4 Behandlungstage pro Jahr).

Laut Fachinformation wird Axitinib in einer Dosis von 5 mg zweimal täglich (je Tag 2 Filmtabletten à 5 mg) verabreicht (Merck Sharp & Dohme Corp. 2020a; Pfizer Pharma GmbH 2020). Dies entspricht 730 Filmtabletten pro Jahr.

Daraus ergibt sich ein jährlicher Durchschnittsverbrauch von 3.650 mg (=5 mg pro Tablette × 2 Tabletten pro Tag × 365 Behandlungstage pro Jahr, 730 Filmtabletten).

Angaben zum Behandlungsmodus von Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstiger (IMDC-Score ≥ 3) Prognose)

Laut Fachinformation wird Avelumab einmal alle zwei Wochen in einer Dosis von 800 mg intravenös verabreicht (Merck KGaA 2021), entsprechend 26,1 Behandlungstagen pro Jahr. Dazu werden pro Gabe vier Durchstechflaschen à 10 ml in einer Konzentration von 20 mg / ml benötigt. Daraus ergibt sich ein jährlicher Durchschnittsverbrauch von 20.800 mg (=800 mg pro Gabe (4 Durchstechflaschen à 10 ml) \times 26,1 Behandlungstage pro Jahr).

Laut Fachinformation wird Axitinib in einer Dosis von 5 mg zweimal täglich (je Tag 2 Filmtabletten à 5 mg) verabreicht (Merck KGaA 2021; Pfizer Pharma GmbH 2020). Dies entspricht 730 Filmtabletten pro Jahr.

Daraus ergibt sich ein jährlicher Durchschnittsverbrauch von 3.650 mg (=5 mg pro Tablette \times 2 Tabletten pro Tag \times 365 Behandlungstage pro Jahr, 730 Filmtabletten).

Angaben zum Behandlungsmodus von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (für Patienten mit intermediärer (IMDC-Score 1-2) oder ungünstiger (IMDC-Score ≥ 3) Prognose)

Laut Fachinformation wird Nivolumab für die ersten vier Gaben alle drei Wochen in einer Dosis von 3 mg pro Kilogramm Körpergewicht (Initialtherapiephase) und danach entweder einmal alle zwei Wochen in einer Dosis von 240 mg oder einmal alle vier Wochen in einer Dosis von 480 mg (Folgetherapiephase) verabreicht (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021a), entsprechend 14 bis 24,1 Behandlungstagen pro Jahr. Unter Annahme des Durchschnittsgewichts von 77,0 kg (Destatis 2018) wird für die Initialtherapiephase mit der Dosierung von 3 mg/kg 231 mg Wirkstoff benötigt. Dazu werden pro Gabe eine Durchstechflasche à 4 ml und zwei Durchstechflaschen à 10 ml, jeweils in einer Konzentration von 10 mg / ml, benötigt. Für die Folgetherapiephase werden pro Gabe entweder eine Durchstechflasche à 4 ml und zwei Durchstechflaschen à 10 ml oder zwei Durchstechflaschen à 4 ml und vier Durchstechflaschen à 10 ml, jeweils in einer Konzentration von 10 mg / ml, benötigt.

Es ergibt sich ein jährlicher Durchschnittsverbrauch von insgesamt 5.724 mg (= 3 mg/kg \times 77,0 kg pro Gabe (1 Durchstechflasche à 4 ml und 2 Durchstechflaschen à 10 ml) \times 4 Gaben + 480 mg pro Gabe (2 Durchstechflaschen à 4 ml und 4 Durchstechflaschen à 10 ml) \times 10 Behandlungstage pro Jahr) oder 5.748 mg (= 3 mg/kg \times 77,0 kg pro Gabe (1 Durchstechflasche à 4 ml und 2 Durchstechflaschen à 10 ml) \times 4 Gaben + 240 mg pro Gabe (1 Durchstechflasche à 4 ml und 2 Durchstechflaschen à 10 ml) \times 20,1 Behandlungstage pro Jahr).

Laut Fachinformation wird Ipilimumab für vier Gaben alle drei Wochen in einer Dosis von 1 mg pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021b), entsprechend 4 Behandlungstagen pro Jahr. Unter Annahme des Durchschnittsgewichts von 77,0 kg (Destatis 2018) wird pro Gabe mit der Dosierung von 1 mg/kg 77 mg Wirkstoff benötigt, entsprechend zwei Durchstechflaschen à 10 ml in einer Konzentration von 5 mg / ml pro Gabe. Insgesamt werden 8 Durchstechflaschen à 10 ml in einer Konzentration von 5 mg / ml benötigt.

Daraus ergibt sich ein jährlicher Durchschnittsverbrauch von 308 mg (= 1 mg/kg × 77,0 kg pro Gabe (2 Durchstechflaschen à 10 ml) × 4 Behandlungstage, 8 Durchstechflaschen à 10 ml).

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

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Cabozantinib (Cabometyx [®] , Ipsen Pharma), PZN 12358020	5.709,38 € (40 mg Filmtabletten, 30 Stück)	5.384,82 € [1,77 € ¹ ; 322,79 € ²]
Nivolumab (Opdivo [®] 10 mg/ml, Bristol-Myers Squibb), PZN 11024601	544,32 € (40 mg, 4 ml Infusionslösungskonzentrat, 1 Durchstechflasche)	513,02 € [1,77 € ¹ ; 29,53 € ²]
Nivolumab (Opdivo [®] 10 mg/ml, Bristol-Myers Squibb), PZN 11024618	1.344,24 € (100 mg, 10 ml Infusionslösungskonzentrat, 1 Durchstechflasche)	1.268,66 € [1,77 € ¹ ; 73,81 € ²]
Avelumab (Bavencio [®] 20 mg/ml, Merck Serono), PZN 13228058	1.005,62 € (200 mg, 10 ml Infusionslösungskonzentrat, 1 Durchstechflasche)	948,78 € [1,77 € ¹ ; 55,07 € ²]
Axitinib (Inlyta [®] , Pfizer Pharma), PZN 09890024	3.597,14 € (5 mg Filmtabletten, 56 Stück)	3.595,37 € [1,77 € ¹ ; 0 € ²]
Ipilimumab (Yervoy [®] 5 mg/ml, Bristol-Myers Squibb), PZN 08869134	3.849,07 € (50 mg, 10 ml Infusionslösungskonzentrat, 1 Durchstechflasche)	3.630,76 € [1,77 € ¹ ; 216,54 € ²]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Pembrolizumab (Keytruda® 25 mg/ml, MSD Sharp & Dohme), PZN 10749897	3.037,06 € (100 mg, 4 ml Infusionslösungskonzentrat, 1 Durchstechflasche)	2.865,12 € [1,77 € ¹ ; 170,17 € ²]
1 Rabatt nach § 130 SGB V 2 Rabatt nach § 130a SGB V Stand Lauer-Taxe: 01.03.2021 Quelle: Lauer-Fischer 2021a, 2021b, 2021c, 2021d, 2021e, 2021f		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch		

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

Die Angaben in Tabelle 3-6 stellen die Apothekenabgabepreise zu patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Apothekenabgabepreise (Stand: 01.03.2021 der Lauer-Taxe entsprechend WEBAPO® InfoSystem) der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis gewählt. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

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

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

Alle Rabatte wurden der Lauer-Taxe entnommen.

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

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab				
Cabozantinib (CABOMETYX®, 20, 40, 60 mg, Filmtabletten) (Ipsen Pharma GmbH 2021)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	Keine	0	0
Nivolumab (OPDIVO®, 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Bristol-	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfs- taxe)	1	13 oder 26,1

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021a)				
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patienten mit günstiger (IMDC-Score 0) Prognose				
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib				
Pembrolizumab (KEYTRUDA [®] , 25 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Merck Sharp & Dohme Corp. 2020a)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfs-taxe)	1	17,4
Axitinib (INLYTA [®] , 1, 3, 5, 7 mg, Filmtabletten) (Pfizer Pharma GmbH 2020)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	Keine	0	0
Patienten mit intermediärer (IMDC-Score 1-2) oder ungünstiger (IMDC-Score ≥ 3) Prognose				
Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur Patienten mit ungünstiger (IMDC-Score ≥ 3) Prognose)				
Avelumab (BAVENCIO [®] , 20 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Merck KGaA 2021)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfs-taxe)	1	26,1
Axitinib (INLYTA [®] , 1, 3, 5, 7 mg, Filmtabletten) (Pfizer Pharma GmbH 2020)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	Keine	0	0

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab				
Nivolumab (OPDIVO®, 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021a)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfs-taxe)	1	14 oder 24,1
Ipilimumab (YERVOY®, 5 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021b)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfs-taxe)	1	4
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®, 25 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Merck Sharp & Dohme Corp. 2020a)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfs-taxe)	1	17,4
Axitinib (INLYTA®, 1, 3, 5, 7 mg, Filmtabletten) (Pfizer Pharma GmbH 2020)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	Keine	0	0
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium				

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

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen kalkuliert (u.a. G-BA 2020a, 2020b, 2020c).

Zur Erläuterung führt der G-BA dazu an:

„Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 11. Ergänzungsvereinbarung vom 1. März 2020 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.“ (G-BA 2020a)

Die Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe wurde zum 15.12.2020 geändert (GKV-SV und DAV 2009, 2020). Die pauschalen Zuschläge sind nun wie folgt abzurechnen (GKV-SV und DAV 2009, 2020): „[...] Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 Euro abrechnungsfähig. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 Euro abrechnungsfähig. [...]“

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

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

Nivolumab: Die intravenöse Verabreichung von Nivolumab in der für den Patienten benötigten Menge erfolgt nach Verdünnung des Konzentrates. Es ist in jedem Fall die vorherige Überführung in ein Infusionsbehältnis unter aseptischen Bedingungen erforderlich. Besonders im Hinblick auf die Asepsis, sollte die Zubereitung durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten Herstellungspraxis durchgeführt werden (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021a). Daher wird für die Kostenberechnung der pauschale Zuschlag für die Herstellung einer Antikörper-haltigen Zubereitung von 71,00 € berücksichtigt.

Pembrolizumab: Die intravenöse Verabreichung von Pembrolizumab in der für den Patienten benötigten Menge erfolgt nach Verdünnung des Konzentrates. Es ist in jedem Fall die vorherige

Überführung in ein Infusionsbehältnis unter aseptischen Bedingungen erforderlich (Merck Sharp & Dohme Corp. 2020a, 2020b). Daher wird für die Kostenberechnung der pauschale Zuschlag für die Herstellung einer Antikörper-haltigen Zubereitung von 71,00 € berücksichtigt.

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

Avelumab: Die intravenöse Verabreichung von Avelumab in der für den Patienten benötigten Menge erfolgt nach Verdünnung des Konzentrates. Es ist in jedem Fall die vorherige Überführung in ein Infusionsbehältnis unter aseptischen Bedingungen erforderlich (Merck KGaA 2021). Daher wird für die Kostenberechnung der pauschale Zuschlag für die Herstellung einer Antikörper-haltigen Zubereitung von 71,00 € berücksichtigt.

Ipilimumab: Die intravenöse Verabreichung von Ipilimumab in der für den Patienten benötigten Menge erfolgt nach Verdünnung des Konzentrates. Es ist in jedem Fall die vorherige Überführung in ein Infusionsbehältnis unter aseptischen Bedingungen erforderlich. Besonders im Hinblick auf die Asepsis, sollte die Zubereitung durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten Herstellungspraxis durchgeführt werden (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021b). Daher wird für die Kostenberechnung der pauschale Zuschlag für die Herstellung einer Antikörper-haltigen Zubereitung von 71,00 € berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

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

Die in der Tabelle 3-8 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der Anlage 3 zur Hilfstaxe für Apotheken (Stand: 15.12.2020) entnommen (GKV-SV und DAV 2020).

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab			
Cabozantinib (CABOMETYX [®] , 20, 40, 60 mg, Filmtabletten) (Ipsen Pharma GmbH 2021)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vor behandelten Erwachsenen	Keine	Entfällt
Nivolumab (OPDIVO [®] , 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021a)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vor behandelten Erwachsenen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfs- taxe)	923,00 oder 1.853,10
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patienten mit günstiger (IMDC-Score 0) Prognose			
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib			
Pembrolizumab (KEYTRUDA [®] , 25 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Merck Sharp & Dohme Corp. 2020a)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vor behandelten Erwachsenen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfs- taxe)	1.235,40
Axitinib (INLYTA [®] , 1, 3, 5, 7 mg, Filmtabletten) (Pfizer Pharma GmbH 2020)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vor behandelten Erwachsenen	Keine	Entfällt
Patienten mit intermediärer (IMDC-Score 1-2) oder ungünstiger (IMDC-Score ≥ 3) Prognose			
Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur Patienten mit ungünstiger (IMDC-Score ≥ 3) Prognose)			
Avelumab (BAVENCIO [®] , 20 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Merck KGaA 2021)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vor behandelten Erwachsenen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfs- taxe)	1.853,10
Axitinib (INLYTA [®] , 1, 3, 5, 7 mg, Filmtabletten) (Pfizer Pharma GmbH 2020)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vor behandelten Erwachsenen	Keine	Entfällt

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	nicht vor behandelten Erwachsenen		
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab			
Nivolumab (OPDIVO [®] , 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021a)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vor behandelten Erwachsenen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfs- taxe)	994,00 oder 1.711,10
Ipilimumab (YERVOY [®] , 5 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021b)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vor behandelten Erwachsenen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfs- taxe)	284,00
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib			
Pembrolizumab (KEYTRUDA [®] , 25 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Merck Sharp & Dohme Corp. 2020a)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vor behandelten Erwachsenen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfs- taxe)	1.235,40
Axitinib (INLYTA [®] , 1, 3, 5, 7 mg, Filmtabletten) (Pfizer Pharma GmbH 2020)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vor behandelten Erwachsenen	Keine	Entfällt
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab					
Cabozantinib (CABOMETYX [®] , 20, 40, 60 mg, Filmtabletten) (Ipsen Pharma GmbH 2021)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	65.515,31	0	0	65.515,31
Nivolumab (OPDIVO [®] , 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021a)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	79.308,84 – 79.613,87	0	923,00 oder 1.853,10	80.231,84 – 81.466,97
Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab		144.824,15 – 145.129,18	0	923,00 oder 1.853,10	145.747,15 – 146.982,28
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patienten mit günstiger (IMDC-Score 0) Prognose					
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib					
Pembrolizumab (KEYTRUDA [®] , 25 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Merck Sharp & Dohme Corp. 2020a)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	99.706,18	0	1.235,40	100.941,58
Axitinib (INLYTA [®] , 1, 3, 5, 7 mg, Filmtabletten) (Pfizer Pharma GmbH 2020)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	46.868,22	0	0	46.868,22

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib		146.574,40	0	1.235,40	147.809,80
Patienten mit intermediärer (IMDC-Score 1-2) oder ungünstiger (IMDC-Score ≥ 3) Prognose					
Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur Patienten mit ungünstiger (IMDC-Score ≥ 3) Prognose)					
Avelumab (BAVENCIO®, 20 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Merck KGaA 2021)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	99.052,63	0	1.853,10	100.905,73
Axitinib (INLYTA®, 1, 3, 5, 7 mg, Filmtabletten) (Pfizer Pharma GmbH 2020)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	46.868,22	0	0	46.868,22
Avelumab in Kombination mit Axitinib		145.920,85	0	1.853,10	147.773,95
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab					
Nivolumab (OPDIVO®, 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021a)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	Erstes Jahr: 73.208,16 – 73.513,19 Ab dem zweiten Jahr: 79.308,84 – 79.613,87	0	994,00 oder 1.711,10	74.131,16 – 75.366,29
Ipilimumab (YERVOY®, 5 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021b)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	29.046,08	0	284,00	29.330,08
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab		102.254,24 – 102.559,27	0	1.278,00 – 1.995,10	103.461,24 – 104.696,37

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib					
Pembrolizumab (KEYTRUDA [®] , 25 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Merck Sharp & Dohme Corp. 2020a)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	99.706,18	0	1.235,40	100.941,58
Axitinib (INLYTA [®] , 1, 3, 5, 7 mg, Filmtabletten) (Pfizer Pharma GmbH 2020)	Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen	46.868,22	0	0	46.868,22
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib		146.574,40	0	1.235,40	147.809,80
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Behandlung mit Cabozantinib (als Monotherapie oder in Kombination mit Nivolumab) sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist (Ipsen Pharma GmbH 2021).

Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab zeigte in klinischen Studien im Vergleich zu Sunitinib ein verlängertes Gesamtüberleben und ein PFS bei einem akzeptablen, vergleichbaren Verträglichkeitsprofil. Es kann daher von einer guten Akzeptanz bei Patienten mit Nierenzellkarzinom ausgegangen werden. Untersuchungen zur Adhärenz im klinischen Alltag liegen nicht vor.

In der Zulassungsstudie wurde zum zweiten Datenschnitt für die Kombination von Cabozantinib und Nivolumab bei 31,6 % der Patienten ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse registriert (unter Sunitinib: 19,4 %) (siehe Modul 4).

Cabozantinib ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder anderen Bestandteilen des Fertigarzneimittels (Ipsen Pharma GmbH 2021).

Neben Cabozantinib (als Monotherapie oder in Kombination mit Nivolumab) stehen im Anwendungsgebiet Erstlinientherapie eine Reihe weiterer Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen zur zielgerichteten Systemtherapie des Nierenzellkarzinoms zur Verfügung. Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab wird somit nur bei einem Teil der Patienten zum Einsatz kommen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der Verfügbarkeit mehrerer Therapiealternativen im Anwendungsgebiet (AWMF 2020; Bedke et al. 2021; DGHO 2020; Escudier et al. 2019; Escudier et al. 2020a, 2020b, 2020c; Ljungberg et al. 2020; Motzer et al. 2020; Powles 2021) stellen die in Tabelle 3-10 aufgeführten Therapiekosten eine deutliche Überschätzung der tatsächlich durch Cabozantinib entstehenden Kosten dar.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Angaben zur Berechnung der Kosten der Therapie mit Cabozantinib, seinem Kombinationspartner Nivolumab und den Vergleichswirkstoffen beruhen auf den Angaben in den jeweiligen Fachinformationen.

Aktuelle Arzneimittelpreise wurden am 01. März 2021 der Lauer-Taxe entnommen (Stand: 01.03.2021).

Neben den Kosten für die Zubereitung der parenteralen Lösungen für Avelumab, Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab werden keine weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation berücksichtigt. Damit wird der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, der als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z. B. Blutbildbestimmungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms hinausgehen, werden nicht berücksichtigt (G-BA 2020a, 2020b, 2020c).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) 2020. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: Langversion 2.0 - August 2020. AWMF-Registernummer: 043/017-OL*. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-017OL-1_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Nierenzellkarzinom_2020-09_1.pdf, abgerufen am: 30.11.2020.
2. Bedke J., Albiges L., Capitanio U., Giles R. H., Hora M., Lam T. B., Ljungberg B., Marconi L., Klatter T., Volpe A., Abu-Ghanem Y., Dabestani S., Fernández-Pello S., Hofmann F., Kuusk T., Tahbaz R., Powles T. und Bex, Axel 2021. *Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Nivolumab plus*

- Cabozantinib Joins Immune Checkpoint Inhibition Combination Therapies for Treatment-naïve Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. European Urology 79 (3), S. 339–342.*
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021a. *Fachinformation/Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: (Stand: April 2021).* Verfügbar unter: <https://fi.b-ms.de/opdivo>, abgerufen am: 15.04.2021.
 4. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021b. *Fachinformation/Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: (Stand: Januar 2021).* Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013182>, abgerufen am: 08.02.2021.
 5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) 2020. *Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) Leitlinie (Stand: Mai 2020).* Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 30.11.2020.
 6. Escudier B., Porta C., Schmidinger M., Rioux-Leclercq N., Bex A., Khoo V., Gruenvald V., Gillessen, S. & Horwich, A. und on behalf of the ESMO Guidelines Committee 2020a. *eUpdate – Renal Cell Carcinoma Algorithm: This eUpdate refers to Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Escudier B, Porta C, Schmidinger M et al. Ann Oncol 2019; 30(5): 706–720.* Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-algorithm>, abgerufen am: 27.10.2020.
 7. Escudier B., Porta C., Schmidinger M., Rioux-Leclercq N., Bex A., Khoo V., Gruenvald V., Gillessen, S. & Horwich, A. und on behalf of the ESMO Guidelines Committee 2020b. *eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations (Published: 07 February 2020): This update refers to the Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Escudier B, Porta C, Schmidinger M et al. Ann Oncol 2019; 30(5): 706–720.* Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations>, abgerufen am: 27.10.2020.
 8. Escudier B., Porta C., Schmidinger M., Rioux-Leclercq N., Bex A., Khoo V., Gruenvald V., Gillessen, S. & Horwich, A. und on behalf of the ESMO Guidelines Committee 2020c. *eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations (Published: 26 February 2020): This update refers to the Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Escudier B, Porta C, Schmidinger M et al. Ann Oncol 2019; 30(5): 706–720.* Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations-2>, abgerufen am: 27.10.2020.
 9. Escudier B., Porta C., Schmidinger M., Rioux-Leclercq N., Bex A., Khoo V., Gruenvald V., Horwich A. und on behalf of the ESMO Guidelines Committee 2019. *Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 30 (5), S. 706-720.*
 10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a*

- SGB V Avelumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib): 14. Mai 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6564/2020-05-14_AM-RL_XII_Avelumab_D-504_TrG_aktualisiert.pdf, abgerufen am: 08.02.2021.*
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Nivolumab, Erstlinienbehandlung): 15. August 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5937/2019-08-15_AM-RL-XII_Ipilimumab_D-440_TrG.pdf, abgerufen am: 09.02.2021.*
 12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020c. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib): 14. Mai 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6565/2020-05-14_AM-RL-XII_Pembrolizumab-RCC_D-502_TrG.pdf, abgerufen am: 09.03.2021.*
 13. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) und Deutscher Apothekerverband (DAV) 2009. *Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung). Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20100101_Hilfstaxe_11521.pdf, abgerufen am: 08.02.2021.*
 14. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) und Deutscher Apothekerverband (DAV) 2020. *Hilfstaxe Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen: Änderungsfassung mit Stand 15. Dezember 2020. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2020-12_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_gueltig_ab_15.12.2020.pdf, abgerufen am: 08.02.2021.*
 15. Ipsen Pharma GmbH 2021. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) CABOMETYX® 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten (Stand: März 2021) Data on file.*
 16. Lauer-Fischer 2021a. *Avelumab: Lauer-Taxe Auszug (Stand: 01.03.2021). Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/>, abgerufen am: 01.03.2021.*
 17. Lauer-Fischer 2021b. *Axitinib: Lauer-Taxe Auszug (Stand: 01.03.2021). Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/>, abgerufen am: 01.03.2021.*
 18. Lauer-Fischer 2021c. *Cabozantinib: Lauer-Taxe Auszug (Stand: 01.03.2021). Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/>, abgerufen am: 01.03.2021.*
 19. Lauer-Fischer 2021d. *Ipilimumab: Lauer-Taxe Auszug (Stand: 01.03.2021). Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/>, abgerufen am: 01.03.2021.*
 20. Lauer-Fischer 2021e. *Nivolumab: Lauer-Taxe Auszug (Stand: 01.03.2021). Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/>, abgerufen am: 01.03.2021.*
 21. Lauer-Fischer 2021f. *Pembrolizumab: Lauer-Taxe Auszug. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/>, abgerufen am: 01.03.2021.*

22. Ljungberg B., Albiges L., Bensalah K., Bex A., Giles R. H., Hora M., Kuczyk M. A., Lam T., Marconi L., Merseburger A. S., Powles T., Staehler M., Volpe A., Abu-Ghanem Y., Dabestani S., Fernandez-Pello Montes S., Hofmann F. und Tahbaz, R. 2020. *EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2020*. Verfügbar unter: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>, abgerufen am: 01.12.2020.
23. Merck KGaA 2021. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: (Stand Januar 2021)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021697>, abgerufen am: 08.02.2021.
24. Merck Sharp & Dohme Corp. 2020a. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: (Stand: November 2020)*. Verfügbar unter: https://www.msd.de/fileadmin/files/fachinformationen/keytruda_loesung.pdf, abgerufen am: 08.02.2021.
25. Merck Sharp & Dohme Corp. 2020b. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: (Stand: November 2020)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020716>, abgerufen am: 08.02.2021.
26. Motzer R. J., Jonasch E., Boyle S., Carlo M. I., Manley B., Agarwal N., Alva A., Beckermann K., Choueiri T. K., Costello B. A., Derweesh I. H., Desai A., George S., Gore J. L., Haas N., Hancock S. L., Kyriakopoulos C., Lam E. T., Lau C., Lewis B., Madoff D. C., McCreery B., Michaelson M. D., Mortazavi A., Nandagopal L., Pierorazio P. M., Plimack E. R., Ponsky L., Ramalingam S., Shuch B., Smith Z. L., Somer B., Sosman J., Dwyer M. A. und Motter, Angela D. 2020. *NCCN Guidelines Insights: Kidney Cancer, Version 1.2021*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN 18 (9), S. 1160–1170.
27. Pfizer Pharma GmbH 2020. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Inlyta® 1/ 3/ 5/ 7 mg Filmtabletten: (Stand: Oktober 2020)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014248>, abgerufen am: 28.01.2021.
28. Powles T. 2021. *Recent eUpdate to the ESMO Clinical Practice Guidelines on renal cell carcinoma on cabozantinib and nivolumab for first-line clear cell renal cancer: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 32 (3), S. 422–423.
29. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2018. *Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit: Körpermaße der Bevölkerung*. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 21.01.2021.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Cabozantinib wurden der Fachinformation CABOMETRYX entnommen (Ipsen Pharma GmbH 2021):

Es liegen keine weiteren Anforderungen an die Infrastruktur vor.

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

CABOMETRYX (Cabozantinib) Tabletten und COMETRIQ (Cabozantinib) Kapseln sind nicht bioäquivalent und sollten nicht gegeneinander ausgetauscht werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

CABOMETRYX als Monotherapie

Bei RCC und HCC ist die empfohlene Dosis CABOMETRYX 60 mg einmal täglich. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, bis der Patient klinisch nicht mehr von der Behandlung profitiert oder eine nicht akzeptable Toxizität auftritt.

CABOMETRYX in Kombination mit Nivolumab in der Erstlinienbehandlung bei fortgeschrittenem RCC

Die empfohlene Dosis ist 40 mg CABOMETRYX, einmal täglich eingenommen, in Kombination mit 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen **oder** 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen als intravenöse Infusion. Die Behandlung mit CABOMETRYX sollte bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität fortgesetzt werden. Nivolumab sollte fortgesetzt werden bis zur Progression der Erkrankung, nicht akzeptabler Toxizität oder bis zu 24 Monate bei Patienten ohne Krankheitsprogression (für Hinweise zur Dosierung siehe Fachinformation von Nivolumab).

Anpassung der Therapie

Zur Beherrschung vermuteter Nebenwirkungen können eine vorübergehende Unterbrechung der CABOMETRYX-Therapie und/oder eine Dosisreduktion erforderlich sein (siehe Tabelle

3-K). Wenn bei der Monotherapie eine Dosisreduktion notwendig ist, empfiehlt sich eine Senkung zunächst auf 40 mg täglich, und danach auf 20 mg täglich.

Bei Kombination von CABOMETYX mit Nivolumab wird empfohlen, die Dosis von CABOMETYX auf 20 mg einmal täglich zu reduzieren, und danach auf 20 mg jeden zweiten Tag (Hinweise zur Dosisanpassung von Nivolumab entnehmen Sie bitte der Nivolumab Fachinformation).

Dosisunterbrechungen werden zur Beherrschung von Toxizitäten des Grades 3 oder höher gemäß CTCAE oder bei nicht tolerierbaren Toxizitäten des Grades 2 empfohlen. Dosisreduktionen werden bei Ereignissen empfohlen, die im Fall ihres Fortbestehens zu einem schwerwiegenden oder nicht tolerierbaren Zustand führen würden.

Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis versäumt, soll die versäumte Dosis nicht mehr eingenommen werden, wenn der Zeitraum bis zur Einnahme der nächsten Dosis weniger als 12 Stunden beträgt.

Siehe Tabelle 3-K.

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

Nebenwirkung und Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Grad-1- und Grad-2-Nebenwirkungen, die tolerierbar und leicht zu kontrollieren sind.	Dosisanpassung ist normalerweise nicht erforderlich. Supportive Maßnahmen einleiten, falls indiziert.
Grad-2-Nebenwirkungen, die nicht tolerierbar sind und mit Dosisreduktion oder supportiven Maßnahmen nicht kontrolliert werden können.	Die Behandlung unterbrechen, bis die Nebenwirkung auf Grad ≤ 1 abgeklungen ist. Supportive Maßnahmen einleiten, falls indiziert. Die Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis sollte erwogen werden.
Grad-3-Nebenwirkungen (ausgenommen sind klinisch nicht relevante Laborwertabnormitäten)	Die Behandlung unterbrechen, bis die Nebenwirkung auf Grad ≤ 1 abgeklungen ist. Supportive Maßnahmen einleiten, falls indiziert. Die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufnehmen.
Grad-4-Nebenwirkungen (ausgenommen sind klinisch nicht relevante Laborwertabnormitäten)	Die Behandlung unterbrechen. Angemessene medizinische Versorgung anweisen. Wenn die Nebenwirkung auf Grad ≤ 1 abgeklungen ist, die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufnehmen. Wenn die Nebenwirkung nicht abklingt, CABOMETYX dauerhaft absetzen.
Erhöhung der Leberenzymwerte bei RCC Patienten, die mit CABOMETYX und Nivolumab behandelt werden	
ALT oder AST $> 3 \times$ ULN aber $\leq 10 \times$ ULN, ohne Gesamtbilirubin $\geq 2 \times$ ULN	CABOMETYX und Nivolumab unterbrechen bis Nebenwirkungen auf Grad ≤ 1 zurückgegangen sind.

Nebenwirkung und Schweregrad	Anpassung der Behandlung
	Eine Behandlung mit Kortikosteroiden kann in Betracht gezogen werden, bei Verdacht auf eine immunvermittelte Reaktion (siehe Fachinformation Nivolumab). Wiederaufnahme der Behandlung mit einem Präparat oder nacheinander mit beiden Präparaten nach Abklingen der Nebenwirkungen möglich. Bei Wiederaufnahme von Nivolumab siehe Fachinformation von Nivolumab.
ALT oder AST > 10 × ULN, oder > 3 × ULN mit Gesamtbilirubin ≥ 2 × ULN	CABOMETYX und Nivolumab dauerhaft absetzen. Eine Behandlung mit Kortikosteroiden kann in Betracht gezogen werden, bei Verdacht auf eine immunvermittelte Reaktion (siehe Fachinformation Nivolumab).
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase, ULN: oberer Normbereich (upper limit of normal)	

Hinweis: Toxizitätsgrade entsprechen den *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

Begleitmedikation

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Ethnie

Es sind keine Dosisanpassungen aufgrund der ethnischen Zugehörigkeit erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh B) können auf Basis der begrenzt verfügbaren Daten keine Dosisempfehlungen gegeben werden. Es wird eine engmaschige Überwachung allgemeiner Sicherheitsparameter dieser Patienten empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation). Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) liegen keine klinischen Erfahrungen vor, deshalb wird die Anwendung von Cabozantinib bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Herzfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

CABOMETYX ist zum Einnehmen. Die Tabletten sollen im Ganzen geschluckt und nicht zerdrückt werden. Die Patienten müssen angeleitet werden, mindestens 2 Stunden vor der Einnahme und bis 1 Stunde nach der Einnahme von CABOMETYX nichts zu essen.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die meisten Ereignisse treten früh im Verlauf der Behandlung auf, deshalb sollte der Arzt den Patienten in den ersten acht Wochen der Behandlung engmaschig überwachen, um zu entscheiden, ob Dosisanpassungen gerechtfertigt sind. Zu den Ereignissen, die im Allgemeinen früh auftreten, gehören Hypokalzämie, Hypokaliämie, Thrombozytopenie, Hypertonie, palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom (PPES), Proteinurie und gastrointestinale (GI) Ereignisse (abdominale Schmerzen, Schleimhautentzündung, Obstipation, Diarrhö, Erbrechen).

Das Nebenwirkungsmanagement kann eine vorübergehende Therapieunterbrechung oder Dosisreduktion von Cabozantinib erfordern (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation):

Bei RCC nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF traten Dosisreduktionen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund einer Nebenwirkung bei 59,8 % bzw. 70 % der mit Cabozantinib behandelten Patienten in der zulassungsrelevanten klinischen Studie (METEOR) auf. Bei 19,3 % der Patienten waren zwei Dosisreduktionen erforderlich. Die mediane Zeit bis

zur ersten Dosisreduktion lag bei 55 Tagen, und bis zur ersten Therapieunterbrechung dauerte es 38 Tage.

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

Bei Kombination von Cabozantinib und Nivolumab in der Erstlinienbehandlung des RCC in der klinischen Studie (CA2099ER) traten bei 54,1 % eine Dosisreduktion und bei 73,4 % der Patienten eine Dosisunterbrechung von Cabozantinib aufgrund eines unerwünschten Ereignisses auf. Bei 9,4 % der Patienten waren zwei Dosisreduktionen erforderlich. Die mediane Zeit bis zur ersten Dosisreduktion betrug 106 Tage und bis zur ersten Dosisunterbrechung 68 Tage.

Bei HCC nach vorangegangener systemischer Therapie traten Dosisreduktionen bzw. Therapieunterbrechungen bei 62 % bzw. 84 % der mit Cabozantinib behandelten Patienten in der klinischen Studie (CELESTIAL) auf. Bei 33 % der Patienten waren zwei Dosisreduktionen erforderlich. Die mediane Zeit bis zur ersten Dosisreduktion lag bei 38 Tagen, und bis zur ersten Therapieunterbrechung dauerte es 28 Tage. Eine strengere Überwachung wird bei Patienten mit leichter und mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion empfohlen.

Hepatotoxizität

Abnorme Leberfunktionstests (Anstieg der Alanin-Aminotransferase [ALT], Aspartat Aminotransferase [AST] und des Bilirubins) wurden häufig bei mit Cabozantinib behandelten Patienten beobachtet. Es wird empfohlen, vor Behandlungsbeginn mit Cabozantinib Leberfunktionstests (ALT, AST und Bilirubin) durchzuführen und während der Behandlung streng zu überwachen. Bei Patienten mit sich verschlechternden Leberfunktionstestergebnissen, die mit der Behandlung mit Cabozantinib assoziiert werden, d. h. für die keine alternativen Ursachen vorliegen, sollten die Empfehlungen zur Dosisanpassung aus Tabelle 3-K befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Bei Kombination von Cabozantinib mit Nivolumab bei Patienten mit fortgeschrittenem RCC wurden ALT- und AST-Erhöhungen Grad 3 und 4 häufiger berichtet im Vergleich zur Cabozantinib Monotherapie (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Vor Beginn sowie regelmäßig während einer Behandlung sollen Leberenzymwerte überwacht werden. Die Anwendungshinweise für beide Arzneimittel sollen befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation und Fachinformation von Nivolumab).

Cabozantinib wird hauptsächlich über die Leber ausgeschieden. Eine strengere Überwachung allgemeiner Sicherheitsparameter wird bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung empfohlen (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation). Ein verhältnismäßig größerer Anteil der Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) entwickelte eine hepatische Enzephalopathie unter Behandlung mit Cabozantinib. CABOMETYX wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) empfohlen, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

Hepatische Enzephalopathie

In der HCC-Studie wurde hepatische Enzephalopathie häufiger im Cabozantinib- als im Placebo-Arm berichtet. Cabozantinib wurde mit Diarrhö, Erbrechen, Appetitabnahme und Elektrolytstörungen in Verbindung gebracht. Bei HCC-Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion können diese nicht-hepatischen Effekte auslösende Faktoren für die Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie sein. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer hepatischen Enzephalopathie überwacht werden.

Perforationen und Fisteln

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

Gastrointestinale Störungen

Diarrhö, Übelkeit/Erbrechen, Appetitabnahme und Stomatitis/Schmerzen im Mund waren einige der am häufigsten berichteten gastrointestinalen Ereignissen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Es sollte unverzüglich eine medizinische Behandlung, inklusive einer unterstützenden Therapie mit Antiemetika, Antidiarrhoika oder Antazida eingeleitet werden, um Dehydratation, Elektrolytstörungen und Gewichtsverlust zu vermeiden. Eine Dosisunterbrechung oder -reduktion bzw. ein dauerhafter Abbruch der Behandlung mit Cabozantinib sollten bei anhaltenden oder wieder auftretenden signifikanten gastrointestinalen Nebenwirkungen in Betracht gezogen werden (siehe Tabelle 3-K).

Thromboembolische Ereignisse

Unter Cabozantinib wurden venöse Thromboembolien, inklusive Lungenembolie, und Unter Cabozantinib wurden venöse Thromboembolien, inklusive Lungenembolie, und arterielle Thromboembolien, manchmal tödlich, beobachtet. Cabozantinib sollte daher bei Patienten mit einem Risiko für Thromboembolien oder entsprechenden Ereignissen in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden. In der HCC-Studie (CELESTIAL) wurden unter Cabozantinib Pfortaderthrombosen beobachtet, einschließlich eines tödlichen Ereignisses. Patienten mit Invasion der Pfortader in der Vorgeschichte, schienen ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Pfortaderthrombose zu haben. Bei Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt oder eine andere klinisch signifikante thromboembolische Komplikation erleiden, muss Cabozantinib abgesetzt werden.

Blutungen

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

In der HCC-Studie (CELESTIAL) wurden Blutungen mit tödlichem Verlauf häufiger unter Cabozantinib als unter Placebo berichtet. Prädisponierende Risikofaktoren für schwere Blutungen können bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC Tumorinvasionen der wichtigsten Blutgefäße einschließen und das Vorliegen einer zugrunde liegenden Leberzirrhose, die zu Ösophagusvarizen, portaler Hypertonie und Thrombozytopenie führt. In der CELESTIAL-Studie waren Patienten mit gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmer ausgeschlossen. Patienten mit unbehandelten oder unvollständig behandelten Varizen mit Blutungen oder hohem Risiko für Blutungen waren ebenfalls von dieser Studie ausgeschlossen.

Die Studie mit Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab bei fortgeschrittenem RCC (CA2099ER) in der Erstlinientherapie schloss Patienten mit Antikoagulanzen in therapeutischen Dosen aus.

Aneurysmen und Arteriendissektion

Die Verwendung von VEGF-Signalweg-Hemmern bei Patienten mit oder ohne Hypertonie kann die Entstehung von Aneurysmen und/oder Arteriendissektion begünstigen. Vor Beginn der Behandlung mit Cabozantinib sollte dieses Risiko bei Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie oder Aneurysmen in der Vorgeschichte sorgfältig abgewogen werden.

Thrombozytopenie

In der HCC-Studie (CELESTIAL) wurde über Thrombozytopenie und verminderte Thrombozytenzahl berichtet. Die Thrombozyten-Spiegel sollten während der Behandlung mit Cabozantinib überwacht und die Dosis entsprechend der Schwere der Thrombozytopenie angepasst werden (siehe Tabelle 3-K).

Wundheilungsstörungen

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

Hypertonie

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

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

Osteonekrose

Unter Cabozantinib wurden Fälle von Osteonekrose des Kiefers beobachtet. Vor Beginn sowie regelmäßig während einer Cabozantinib-Behandlung soll eine zahnärztliche Untersuchung durchgeführt werden. Die Patienten müssen eine Unterweisung in Mundhygiene erhalten. Vor invasiven zahnärztlichen Eingriffen oder geplanten zahnärztlichen Operationen soll die Cabozantinib-Behandlung nach Möglichkeit mindestens 28 Tage ausgesetzt werden. Vorsicht ist bei Patienten geboten, die Arzneimittel erhalten, die mit Kieferosteonekrose assoziiert sind, wie z. B. Bisphosphonate. Bei Auftreten einer Kieferosteonekrose muss Cabozantinib abgesetzt werden.

Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom (PPES)

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

Proteinurie

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

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

Das Auftreten eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) wurde unter Cabozantinib beobachtet. Dieses Syndrom sollte bei jedem Patienten mit multiplen Symptomen, einschließlich Krampfanfällen, Kopfschmerzen, visuellen Störungen, Verwirrung oder veränderter Mentalfunktion, in Betracht gezogen werden. Die Cabozantinib-Behandlung muss bei Patienten mit PRES abgesetzt werden.

Verlängerung des QT-Intervalls

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

Funktionsstörung der Schilddrüse

Bei allen Patienten wird eine Laboruntersuchung der Schilddrüsenfunktion zu Beginn der Behandlung empfohlen. Patienten mit vorbestehender Hypothyreose oder Hyperthyreose sollen vor Beginn der Cabozantinib-Behandlung entsprechend den medizinischen Leitlinien behandelt werden.

Alle Patienten sind während der Behandlung mit Cabozantinib engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Schilddrüsenfunktionsstörung zu untersuchen. Patienten, bei denen eine Schilddrüsenfunktionsstörung auftritt, sollen entsprechend den medizinischen Leitlinien behandelt werden.

Biochemische Labortestabweichungen

Cabozantinib wurde mit einem erhöhten Auftreten von Elektrolytstörungen (einschließlich Hypo- und Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie, Hypokalzämie, Hyponatriämie) in Verbindung gebracht. Es wird empfohlen, während der Behandlung mit Cabozantinib, die biochemischen Parameter zu überwachen und, falls erforderlich, eine geeignete Ersatztherapie nach klinischem Standard einzuleiten. Dosisunterbrechung oder -reduktion bzw. dauerhaftes Absetzen von Cabozantinib sollten bei anhaltenden oder wiederkehrenden signifikanten Abweichungen in Betracht gezogen werden (siehe Tabelle 3-K).

CYP3A4-Induktoren und -Inhibitoren

Cabozantinib ist ein CYP3A4-Substrat. Die gleichzeitige Anwendung von Cabozantinib mit dem starken CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol führte zu einem Anstieg des Cabozantinib-Plasmaspiegels. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Cabozantinib mit Substanzen, die starke CYP3A4-Inhibitoren sind. Die gleichzeitige Anwendung von Cabozantinib mit dem starken CYP3A4-Induktor Rifampicin führte zu einer Abnahme des Cabozantinib-Plasmaspiegels. Deshalb sollte die Langzeitanwendung von starken CYP3A4-Induktoren mit Cabozantinib vermieden werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation).

P-Glykoprotein-Substrate

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

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

MRP2-Inhibitoren

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

Warnhinweis bezogen auf sonstige Bestandteile

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Effekte anderer Arzneimittel auf Cabozantinib

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

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

Arzneistoffe zur Regulierung des Magen-pH-Werts

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

MRP2-Inhibitoren

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

Arzneistoffe zur Bindung von Gallensalzen

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

Effekt von Cabozantinib auf andere Arzneimittel

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

Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung von Cabozantinib (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation) ist durch Plasmaprotein-Verdrängung eine Wechselwirkung mit Warfarin möglich.

Bei dieser Kombination sollten die INR (*International Normalized Ratio*)-Werte kontrolliert werden.

P-Glykoprotein-Substrate

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, dass sie während der Behandlung mit Cabozantinib eine Schwangerschaft vermeiden müssen. Partnerinnen von männlichen Patienten, die mit Cabozantinib behandelt werden, müssen ebenfalls eine Schwangerschaft verhüten. Sowohl männliche als auch weibliche Patienten sowie deren Partner/innen müssen während der Therapie und für mindestens 4 Monate nach Abschluss der Therapie effektive Empfängnisverhütungsmethoden anwenden. Da orale Kontrazeptiva wahrscheinlich nicht ausreichend sicher wirksam sind, sollten sie zusammen mit einer anderen Empfängnisverhütungsmethode, wie beispielsweise einer Barrieremethode, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Cabozantinib und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Wegen der potenziellen Gefahr für den Säugling sollten Mütter während der Behandlung mit Cabozantinib und für die Dauer von mindestens 4 Monate nach Abschluss der Therapie nicht stillen.

Fertilität

Über die Auswirkung auf die menschliche Fertilität liegen keine Daten vor. Auf der Grundlage von präklinischen Studienergebnissen ist eine Beeinträchtigung der Fertilität von Mann und Frau durch die Behandlung mit Cabozantinib wahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.3 der

Fachinformation). Sowohl Männern als auch Frauen sollte eine Beratung empfohlen werden. Vor Beginn der Behandlung ist eine Spermakonservierung in Erwägung zu ziehen.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Überdosierung

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

Im Fall einer vermuteten Überdosierung sollten Cabozantinib ausgesetzt und supportive Maßnahmen eingeleitet werden. Die Stoffwechselfparameter sollten durch klinische Laboruntersuchungen mindestens einmal wöchentlich oder klinisch angemessen kontrolliert werden, um mögliche Hinweise auf Veränderungen beurteilen zu können. Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Überdosierung sollten symptomatisch behandelt werden.

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

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

Nicht zutreffend. Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Risk-Management-Plan (RMP) zu Cabozantinib (CABOMETYX) enthält Informationen zu Sicherheitsbedenken, die im Zusammenhang mit einer Anwendung von CABOMETYX® identifiziert worden sind, und führt die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung auf. Die folgenden Informationen in Tabelle 3-L, Tabelle 3-M und Tabelle 3-N sind dem Bewertungsbericht des CHMP entnommen (EMA 2021).

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

Tabelle 3-L: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken (EMA 2021)

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	Gastrointestinale Perforationen Gastrointestinale und nicht-gastrointestinale Fisteln Thromboembolische Ereignisse Blutungen (Grad ≥ 3) Wundheilungsstörungen Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom Osteonekrose
Wichtige potenzielle Risiken	Nierenversagen Lebertoxizität Embryotoxizität Kancerogenität
Fehlende Informationen	Keine

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

Tabelle 3-M: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanz (EMA 2021)

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Gastrointestinale Perforationen	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung: Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2 und 4). Verschreibungspflichtiges Medikament. Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung: Keine	Routine-Aktivitäten zur Pharmakovigilanz Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz: PASS
Gastrointestinale und nicht-gastrointestinale Fisteln	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung: Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 [a] und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2 und 4). Verschreibungspflichtiges Medikament. Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung: Keine	Routine-Aktivitäten zur Pharmakovigilanz Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz: PASS
Thromboembolische Ereignisse	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung: Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2 und 4). Verschreibungspflichtiges Medikament. Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung: Keine	Routine-Aktivitäten zur Pharmakovigilanz Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz: PASS

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Blutungen	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung: Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2 und 4). Verschreibungspflichtiges Medikament. Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung: Keine	Routine-Aktivitäten zur Pharmakovigilanz Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz: PASS
Wundheilungsstörungen	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung: Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2 und 4). Verschreibungspflichtiges Medikament. Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung: Keine	Routine-Aktivitäten zur Pharmakovigilanz Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz: PASS
Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung: Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 4). Verschreibungspflichtiges Medikament. Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung: Keine	Routine-Aktivitäten zur Pharmakovigilanz Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz: PASS
Osteonekrose	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung: Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2 und 4.8 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2 und 4). Verschreibungspflichtiges Medikament. Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung: Keine	Routine-Aktivitäten zur Pharmakovigilanz Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz: PASS
Nierenversagen	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung: Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2, 4.8 und 5.2 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2 und 4). Verschreibungspflichtiges Medikament. Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung: Keine	Routine-Aktivitäten zur Pharmakovigilanz Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz: PASS
Lebertoxizität	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung: Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2 und 4.8 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2 und 4). Verschreibungspflichtiges Medikament.	Routine-Aktivitäten zur Pharmakovigilanz Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz: PASS
Embryotoxizität	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung: Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2, 4.5, 4.6 und 5.3 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2). Verschreibungspflichtiges Medikament. Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung: Keine	Routine-Aktivitäten zur Pharmakovigilanz Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz: PASS

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Kancerogenität	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung: Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 5.3. Verschreibungspflichtiges Medikament. Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung: Keine	Routine-Aktivitäten zur Pharmakovigilanz Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz: PASS
SmPC: Summary of Product Characteristics		

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

Tabelle 3-N: Laufende und geplante Studien des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung (EMA 2021)

Studie/Aktivität Typ, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdatum
<p>Prospective non interventional study of cabozantinib tablets in adults with advanced renal cell carcinoma following prior vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy Laufend (Kategorie 3)</p>	<p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beobachtung der Dosisunterbrechungen, Dosisreduktionen oder der Therapieabbrüche der von Cabozantinib aufgrund von UEs in der klinischen Praxis der Zweit- oder Folgelinientherapie <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Therapie von Cabozantinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms im klinischen Alltag • Erfassung aller nicht-schwerwiegenden und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die nach Behandlungsbeginn auftreten • Beschreibung der Wirksamkeit im klinischen Alltag anhand von progressionsfreiem Überleben und Tumoransprechen, <p>Beschreibung der Inanspruchnahme von Ressourcen</p>	<p>Risiko-Nutzen-Abwägung von Cabometyx unter Berücksichtigung der identifizierten und potenziellen Risiken</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Einreichung des Protokolls 2. Protokollgenehmigung 3. Studienbeginn 4. Studienende 5. Bericht zum Fortschritt 6. Zwischenbericht 7. Finaler Bericht 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Eingereicht am 24. April 2017 2. 12. Oktober 2017 3. 24. April 2018 4. Geplant für Dezember 2021 (Abschluss letzter Patient) 5. 25. Oktober 2019 6. Geplant für Dezember 2020 7. Geplant für September 2022

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

Studie/Aktivität Typ, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdatum
	des Gesundheitswesens im Zusammenhang mit der Behandlung von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen während des Behandlungszeitraums (Krankenhausaufenthalte, chirurgische Eingriffe, Besuche in der Notaufnahme, Aufenthalte auf der Intensivstation; Begleitmedikationen, Arztbesuche und Besuche der Krankenschwester zu Hause, ungeplante Laboruntersuchungen).			

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben für Abschnitt 3.4 wurden der Fachinformations und dem aktualisierten CHMP-Bewertungsbericht zu Cabozantinib (CABOMETYX) entnommen (EMA 2021; Ipsen Pharma GmbH 2021).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2021. *Assessment Report Cabometyx: International non-proprietary name: cabozantinib. Procedure No. EMEA/H/C/004163/II/0017.*

Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cabometyx-h-c-004163-ii-0017-epar-assessment-report-variation_en.pdf, abgerufen am: 19.03.2021.

2. Ipsen Pharma GmbH 2021. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) CABOMETYX® 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten (Stand: März 2021)*
Data on file.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-11: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Überwachung	„[...] Für Patienten mit mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh B) können auf Basis der begrenzt verfügbaren Daten keine Dosisempfehlungen gegeben werden. Es wird eine engmaschige Überwachung allgemeiner Sicherheitsparameter dieser Patienten empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). [...]“ (Seite 1, 4.2 Abschnitt Patienten	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		mit eingeschränkter Leberfunktion)	
2	Überwachung	„Die meisten Nebenwirkungen treten früh im Verlauf der Behandlung auf, deshalb sollte der Arzt den Patienten in den ersten acht Wochen der Behandlung engmaschig überwachen, um zu entscheiden, ob Dosisanpassungen gerechtfertigt sind. [...]“ (Seite 2, 4.4 Abschnitt Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	Ja
3	Untersuchung / Überwachung	„Abnorme Leberfunktionstests (Anstieg der Alanin-Aminotransferase [ALT], Aspartat Aminotransferase [AST] und des Bilirubins) wurden häufig bei mit Cabozantinib behandelten Patienten beobachtet. Es wird empfohlen , vor Behandlungsbeginn mit Cabozantinib Leberfunktionstests (ALT, AST und Bilirubin) durchzuführen und während der Behandlung streng zu überwachen. [...]“ (Seite 2, 4.4 Abschnitt Hepatotoxizität)	Ja
4	Überwachung	„Bei Kombination von Cabozantinib mit Nivolumab bei Patienten mit fortgeschrittenem RCC wurden ALT- und AST-Erhöhungen Grad 3 und 4 häufiger berichtet im Vergleich zur Cabozantinib Monotherapie (siehe Abschnitt 4.8). Vor Beginn sowie regelmäßig während einer Behandlung sollen Leberenzymwerte überwacht werden. [...]“ (Seite 2, 4.4 Abschnitt Hepatotoxizität)	Ja
5	Überwachung	Cabozantinib wird hauptsächlich über die Leber ausgeschieden. Ei-	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		ne strengere Überwachung allgemeiner Sicherheitsparameter wird bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung empfohlen [...]“ (Seite 2, 4.4 Abschnitt Hepatotoxizität)	
6	Überwachung	„In der HCC-Studie wurde hepatische Enzephalopathie häufiger im Cabozantinib- als im Placebo-Arm berichtet. Cabozantinib wurde mit Diarrhö, Erbrechen, Appetitabnahme und Elektrolytstörungen in Verbindung gebracht. Bei HCC-Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion können diese nicht-hepatischen Effekte auslösende Faktoren für die Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie sein. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer hepatischen Enzephalopathie überwacht werden.“ (Seite 3, 4.4 Abschnitt Hepatische Enzephalopathie)	Ja
7	Überwachung	„[...] Patienten, die an einer entzündlichen Darmerkrankung (wie z. B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Peritonitis, Divertikulitis oder Appendizitis) leiden, bei denen der Tumor den Gastrointestinal (GI)-Trakt infiltriert hat, oder die unter Komplikationen eines vorausgegangenen chirurgischen Eingriffs im GI-Trakt leiden (insbesondere wenn diese mit Heilungsverzögerungen oder unvollständiger Heilung einhergehen), sollten vor Beginn der Cabozantinib-Therapie und in der Folge engmaschig auf Symptome für Perforationen und Fisteln, inklusive Abszesse und Sepsis, überwacht werden. [...]“ (Seite 3,	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		4.4 Abschnitt Perforationen und Fisteln)	
8	Behandlung	„Diarrhö, Übelkeit/Erbrechen, Appetitabnahme und Stomatitis / Schmerzen im Mund waren einige der am häufigsten berichteten gastrointestinalen Ereignissen (siehe Abschnitt 4.8). Es sollte unverzüglich eine medizinische Behandlung, inklusive einer unterstützenden Therapie mit Antiemetika, Antidiarrhoika oder Antazida eingeleitet werden, um Dehydratation, Elektrolytstörungen und Gewichtsverlust zu vermeiden. [...]“ (Seite 3, 4.4 Abschnitt Gastrointestinale Störungen)	Ja
9	Untersuchung	„[...] Patienten mit einer Vorgeschichte von schweren Blutungen müssen vor Einleitung der Behandlung mit Cabozantinib sorgfältig untersucht werden. [...]“ (Seite 3, 4.4 Abschnitt Blutungen)	Ja
10	Überwachung	„[...] Die Thrombozyten-Spiegel sollten während der Behandlung mit Cabozantinib überwacht und die Dosis entsprechend der Schwere der Thrombozytopenie angepasst werden [...]“ (Seite 3, 4.4 Abschnitt Thrombozytopenie)	Ja
11	Beurteilung	„Unter Cabozantinib wurden Wundheilungsstörungen beobachtet. Die Behandlung mit Cabozantinib sollte nach Möglichkeit mindestens 28 Tage vor einem geplanten chirurgischen Eingriff, inklusive zahnärztlicher Eingriffe oder Operationen, beendet werden. Die Entscheidung zur Wiederaufnahme der Cabozantinib-Therapie nach der Operation soll-	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		te sich auf die klinische Beurteilung zur angemessenen Wundheilung stützen. [...]“ (Seite 3, 4.4 Abschnitt Wundheilungsstörungen)	
12	Untersuchung	„[...] Während der Behandlung mit Cabozantinib sollten alle Patienten auf Hypertonie untersucht und bei Bedarf mit einer antihypertensiven Standardtherapie behandelt werden. [...]“ (Seite 3, 4.4 Abschnitt Hypertonie)	Ja
13	Untersuchung / Unterweisung	„[...] Vor Beginn sowie regelmäßig während einer Cabozantinib-Behandlung soll eine zahnärztliche Untersuchung durchgeführt werden. Die Patienten müssen eine Unterweisung in Mundhygiene erhalten. [...]“ (Seite 3, 4.4 Abschnitt Osteonekrose)	Ja
14	Untersuchung	„[...] Der Urin sollte während der Cabozantinib-Behandlung regelmäßig auf Protein untersucht werden. [...]“ (Seite 3, 4.4 Abschnitt Proteinurie)	Ja
15	Überwachung	„Cabozantinib sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit einem verlängerten QT-Intervall in der Vorgeschichte, bei Patienten, die Antiarrhythmika einnehmen oder bei Patienten mit einer relevanten Vorerkrankung des Herzens, Bradykardie oder Elektrolytstörungen. Bei der Anwendung von Cabozantinib ist eine regelmäßige Überwachung mittels EKG und Elektrolytuntersuchungen (Calcium, Kalium und	Nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Magnesium im Serum) zu erwägen.“ (Seite 3, 4.4 Abschnitt Verlängerung des QT-Intervalls)	
16	Untersuchung	<p>„Bei allen Patienten wird eine Laboruntersuchung der Schilddrüsenfunktion zu Beginn der Behandlung empfohlen. Patienten mit vorbestehender Hypothyreose oder Hyperthyreose sollen vor Beginn der Cabozantinib-Behandlung entsprechend den medizinischen Leitlinien behandelt werden.</p> <p>Alle Patienten sind während der Behandlung mit Cabozantinib engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Schilddrüsenfunktionsstörung zu untersuchen. Patienten, bei denen eine Schilddrüsenfunktionsstörung auftritt, sollen entsprechend den medizinischen Leitlinien behandelt werden.“ (Seite 3 – 4, 4.4 Abschnitt Funktionsstörung der Schilddrüse)</p>	Ja
17	Überwachung	<p>„Cabozantinib wurde mit einem erhöhten Auftreten von Elektrolytstörungen (einschließlich Hypo- und Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie, Hypokalzämie, Hyponatriämie) in Verbindung gebracht. Es wird empfohlen, während der Behandlung mit Cabozantinib, die biochemischen Parameter zu überwachen und, falls erforderlich, eine geeignete Ersatztherapie nach klinischem Standard einzuleiten. [...]“ (Seite 4, 4.4 Abschnitt Biochemische Labortestabweichungen)</p>	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels hat den Stand März 2021 (Ipsen Pharma GmbH 2021).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Es wurden keine zwingend erforderlichen Leistungen identifiziert, die nicht bereits Bestandteil des EBM sind.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die EBM Version (2021/1. Quartal, Stand 04.02.2021) herangezogen (KBV 2021).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Ipsen Pharma GmbH 2021. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) CABOMETYX® 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten (Stand: März 2021) Data on file.

2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2021. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 1. Quartal 2021*. Verfügbar unter:
https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2021.pdf, abgerufen am: 25.02.2021.