



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cabozantinib

Vom 22. Januar 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 22. Januar 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 19. März 2015 (BAnz AT 20.04 2015 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Cabozantinib wie folgt ergänzt:**

*Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII beachten.*

Cabozantinib

Beschluss vom: 22. Januar 2015

In Kraft getreten am: 22. Januar 2015

BAnz AT 20.04.2015 B3

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

COMETRIQ® ist indiziert für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

Bei Patienten, deren Rearranged during Transfection-(RET)-Mutationsstatus unbekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über die individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Cabozantinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

gering

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

Endpunkt	Interventionsgruppe (Cabozantinib)		Kontrollgruppe (Plazebo)		Intervention vs. Kontrolle
Mortalität					
Gesamtüberleben (OS)	N	Ereignisse n (%) Wochen Median [95%-KI]	N	Ereignisse n (%) Wochen Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert AD²
1. Interimsanalyse					
Gesamtpopulation	219	66 (30,1 %) 91,9 [72,1; 124,0]	111	30 (27,0 %) n.b. [62,3; n.b.]	0,98 [0,63; 1,52] p = 0,93
2. Interimsanalyse ³					
Gesamtpopulation	219	103 (47,0 %) 113,1 [99,6; 133,6]	111	59 (53,2 %) 88,4 [71,3; 116,0]	0,83 [0,60; 1,14] p = 0,24
Subgruppe: ECOG-PS = 0 ⁴	123	46 (37,4 %) 124,0 [106,1; n.b.]	56	19 (33,9 %) 171,6 [106,4; n.b.]	1,27 [0,74; 2,17] p = 0,3836
Subgruppe: ECOG-PS = 1 oder 2 ⁴	95	56 (58,9 %) 77,7 [58,4; 129,7]	55	40 (72,7 %) 56,7 [33,4; 77,1]	0,63 [0,42; 0,95] p = 0,0245 AD: 5,3 Monate ⁵
Subgruppe: RET- Mutation = positiv ⁶	107	47 (43,9 %) 124,0 [100,9; n.b.]	62	33 (53,2 %) 91,7 [75,7; n.b.]	0,79 [0,51; 1,24] p = 0,3120
Subgruppe: RET- Mutation = negativ ⁶	35	20 (57,1 %) 76,3 [59,1; n.b.]	11	8 (72,7 %) 68,9 [10,6; 171,6]	0,92 [0,39; 2,17] p = 0,8450
Subgruppe: RET- Mutation = unbekannt ⁶	77	36 (46,8 %) 108,6 [73,9; n.b.]	38	18 (47,4 %) 87,9 [45,1; n.b.]	0,83 [0,47; 1,46] p = 0,5126
Subgruppe: RET- M918T = positiv ⁷	81	31 (38,3 %) 146,7 [112,1; n.b.]	45	27 (60,0 %) 81,6 [62,3; n.b.]	0,57 [0,34; 0,96] p = 0,0306 AD: 16,3 Monate ⁵
Subgruppe: RET- M918T = negativ ⁷	75	44 (58,7 %) 99,6 [64,6; 122,4]	32	18 (56,3 %) 107,6 [48,6; n.b.]	1,23 [0,7; 2,16] p = 0,4641
Subgruppe: RET- M918T = unbekannt ⁷	63	28 (44,4 %) 108,6 [74,3; n.b.]	34	14 (41,2 %) 106,4 [50,0; n.b.]	0,96 [0,50; 1,82] p = 0,8905

¹ Daten für die Zielpopulation der Zulassungsstudie XL184-301 aus der Nutzenbewertung des G-BA und dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Soweit nicht anders angegeben, sind die Ergebnisse zum Datenschnitt am 15. Juni 2011 dargestellt.

² Angabe der absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikanten Ergebnissen (p < 0,05)

³ Datenschnitt: 15. Juni 2012, post hoc Analyse (Angaben in Wochen)

⁴ Subgruppenanalyse nach ECOG-PS (bei 329 Patienten erhoben); Interaktionstest: p = 0,035

⁵ Eigene näherungsweise Umrechnung der AD in Monate (Division der AD in Wochen durch den Faktor 4)

⁶ Subgruppenanalyse nach RET-Mutationsstatus; Interaktionstest: p = 0,974

⁷ Subgruppenanalyse nach RET-M918-Mutationsstatus; Interaktionstest: p = 0,144

Endpunkt	Interventionsgruppe (Cabozantinib)		Kontrollgruppe (Plazebo)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Ereignisse n (%) Monate Median [95%-KI]	N	Ereignisse n (%) Monate Median [95%-KI]	
Gesamtüberleben (OS)					HR [95%-KI] p-Wert AD²
Finale Analyse ⁸					
Gesamtpopulation	219	141 (64,4 %) 26,6 [23,2; 31,6]	111	77 (69,4 %) 21,1 [16,4; 32,4]	0,85 [0,64; 1,12] p = 0,2409
Subgruppe: ECOG-PS = 0 ⁹	123	72 (58,5 %) 31,9 [26,6; 46,3]	56	33 (58,9 %) 39,5 [32,4; 55,2]	1,07 [0,71; 1,62] p = 0,7471
Subgruppe: ECOG-PS = 1 oder 2 ⁹	95	68 (71,6 %) 20,0 [13,7; 26,4]	55	44 (80,0 %) 12,2 [9,5; 16,4]	0,68 [0,46; 0,99] p = 0,0437 AD: 7,8 Monate
Subgruppe: RET- Mutation = positiv ¹⁰	107	64 (59,8 %) 31,6 [25,8; 47,9]	62	42 (67,7 %) 24,8 [17,4; 36,7]	0,79 [0,54; 1,17] p = 0,2397
Subgruppe: RET- Mutation = negativ ¹⁰	35	25 (71,4 %) 17,5 [13,6; 30,6]	11	11 (100,0 %) 15,8 [11,5; 34,3]	0,68 [0,33; 1,38] p = 0,2825
Subgruppe: RET- Mutation = unbekannt ¹⁰	77	52 (67,5 %) 25,0 [17,1; 31,9]	38	24 (63,2 %) 24,5 [10,4; 38,1]	0,91 [0,56; 1,48] p = 0,7100
Subgruppe: RET- M918T = positiv ¹¹	81	44 (54,3 %) 44,3 [29,3; 56,4]	45	32 (71,1 %) 18,9 [14,2; 35,3]	0,60 [0,38; 0,94] p = 0,0255 AD: 25,4 Monate
Subgruppe: RET- M918T = negativ ¹¹	75	56 (74,7 %) 20,2 [14,9; 26,6]	32	24 (75,0 %) 21,5 [11,5; 38,1]	1,12 [0,70; 1,82] p = 0,6308
Subgruppe: RET- M918T = unbekannt ¹¹	63	41 (65,1 %) 26,2 [19,7; 42,3]	34	21 (61,8 %) 31,4 [12,1; 44,0]	0,92 [0,54; 1,56] p = 0,7577
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS)¹²					HR [95%-KI] p-Wert AD²
Gesamtpopulation	219	79 (36,1 %) 48,6 [40,1; 59,7]	111	60 (54,1 %) 17,4 [12,9; 23,6]	0,28 [0,19; 0,40] p < 0,0001 AD: 31,2 Wochen

⁸ Datenschnitt: 28. August 2014; Einreichung der finalen Analyse des Gesamtüberlebens im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens (Angaben in Monaten)

⁹ Subgruppenanalyse nach ECOG-PS (bei 329 Patienten erhoben); Interaktionstest: p = 0,078

¹⁰ Subgruppenanalyse nach RET-Mutationsstatus; Interaktionstest: p = 0,744

¹¹ Subgruppenanalyse nach RET-M918-Mutationsstatus; Interaktionstest: p = 0,153

¹² Datenschnitt: 6. April 2011; a priori geplante finale Analyse des PFS

Endpunkt	Unterschied nach 12 Wochen (Cabozantinib vs. Plazebo)		Unterschied nach 24 Wochen (Cabozantinib vs. Plazebo)	
	N	Differenz ¹⁴ [95%-KI] p-Wert AD ²	N	Differenz ¹⁴ [95%-KI] p-Wert AD ²
MDASI-THY: Symptomatik¹³				
Schmerzen	231	0,18 [-0,11; 0,46] p = 0,2288	151	-0,01 [-0,43; 0,41] p = 0,9636
Fatigue	231	0,04 [-0,22; 0,30] p = 0,7748	150	-0,06 [-0,47; 0,35] p = 0,7729
Übelkeit	230	0,78 [0,38; 1,17] p = 0,0001 AD: 0,78 ¹⁴	150	0,64 [0,10; 1,18] p = 0,0206 AD: 0,64 ¹⁴
Schlafstörungen	229	-0,16 [-0,46; 0,15] p = 0,3087	152	-0,12 [-0,51; 0,27] p = 0,5491
Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung	231	0,07 [-0,22; 0,37] p = 0,6230	150	-0,15 [-0,56; 0,26] p = 0,4663
Kurzatmigkeit	227	-0,32 [-0,58; -0,06] p = 0,0166 AD: -0,32 ¹⁴	151	-0,63 [-0,98; -0,28] p = 0,0005 AD: -0,63 ¹⁴
Vergesslichkeit	230	0,36 [0,09; 0,63] p = 0,0086 AD: 0,36 ¹⁴	150	0,16 [-0,37; 0,69] p = 0,5449
Appetitlosigkeit	232	0,79 [0,46; 1,12] p < 0,0001 AD: 0,79 ¹⁴	151	0,45 [-0,04; 0,95] p = 0,0738
Schläfrigkeit	229	0,15 [-0,14; 0,44] p = 0,3165	151	0,14 [-0,31; 0,59] p = 0,5468
Mundtrockenheit	230	0,61 [0,32; 0,91] p < 0,0001 AD: 0,61 ¹⁴	151	0,43 [0,05; 0,80] p = 0,0255 AD: 0,43 ¹⁴
Gefühl von Traurigkeit	232	0,05 [-0,27; 0,38] p = 0,7489	152	-0,03 [-0,48; 0,42] p = 0,8893
Erbrechen	232	0,27 [-0,10; 0,64] p = 0,1552	152	0,05 [-0,41; 0,51] p = 0,8185
Taubheitsgefühl oder Kribbeln	232	0,08 [-0,23; 0,39] p = 0,6050	151	-0,01 [-0,42; 0,40] p = 0,9670

¹³ Bewertung der Fragen jeweils auf einer Skala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (totale Beeinträchtigung)

¹⁴ Effektschätzer des Unterschieds zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe; Differenz < 0: Vorteil von Cabozantinib; Differenz > 0: Nachteil von Cabozantinib

Endpunkt	Unterschied nach 12 Wochen (Cabozantinib vs. Plazebo)		Unterschied nach 24 Wochen (Cabozantinib vs. Plazebo)	
	N	Differenz ¹⁴ [95%-KI] p-Wert AD ²	N	Differenz ¹⁴ [95%-KI] p-Wert AD ²
MDASI-THY: Symptomatik¹³				
Heiserkeit	226	0,11 [-0,18; 0,39] p = 0,4638	149	-0,04 [-0,44; 0,36] p = 0,8446
Probleme durch Hitzegefühle	224	-0,33 [-0,62; -0,04] p = 0,0272 AD: -0,33 ¹⁴	149	-0,32 [-0,74; 0,10] p = 0,1385
Herzrasen	225	-0,48 [-0,78; -0,17] p = 0,0023 AD: -0,48 ¹⁴	149	-0,37 [-0,77; 0,02] p = 0,0657
Probleme durch Frösteln	227	0,56 [0,21; 0,91] p = 0,0019 AD: 0,56 ¹⁴	148	0,82 [0,33; 1,31] p = 0,0012 AD: 0,82 ¹⁴
Schluck- beschwerden	227	0,12 [-0,13; 0,37] p = 0,3352	150	-0,02 [-0,37; 0,33] p = 0,9075
Durchfall	226	0,20 [-0,12; 0,52] p = 0,2248	149	0,42 [-0,04; 0,88] p = 0,0721
Lebensqualität				
MDASI-THY: Lebensqualität¹³				
Generelle Aktivität	224	0,12 [-0,17; 0,42] p = 0,4139	148	-0,06 [-0,47; 0,35] p = 0,7894
Stimmung	225	0,01 [-0,27; 0,30] p = 0,9249	149	-0,22 [-0,62; 0,17] p = 0,2677
Arbeit (einschließlich Hausarbeit)	225	-0,13 [-0,42; 0,15] p = 0,3547	150	-0,22 [-0,62; 0,17] p = 0,2698
Beziehungen zu anderen Menschen	222	0,37 [0,05; 0,69] p = 0,0222 AD: 0,37 ¹⁴	149	-0,16 [-0,61; 0,28] p = 0,4735
Gehen	226	0,15 [-0,13; 0,43] p = 0,2888	148	0,02 [-0,35; 0,40] p = 0,8988
Lebensfreude	227	-0,03 [-0,32; 0,25] p = 0,8317	150	0,05 [-0,35; 0,45] p = 0,8178

Endpunkt	Interventionsgruppe (Cabozantinib) N = 214	Kontrollgruppe (Plazebo) N = 109	Intervention vs. Kontrolle
Nebenwirkungen			
Patienten mit mindestens einem Ereignis	n (%)	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
UE	214 (100 %)	103 (94,5 %)	1,06 [1,01; 1,11] p = 0,0143
SUE	90 (42,1 %)	25 (22,9 %)	1,83 [1,26; 2,68] p = 0,0017
UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4	163 (76,2 %)	41 (37,6 %)	2,02 [1,57; 2,61] p = 0,0001
Therapieabbruch aufgrund UE	33 (15,4 %)	9 (8,3 %)	1,87 [0,93; 3,76] p = 0,0803
Häufige UE bzw. UE von besonderem Interesse (alle Schweregrade)			
Diarrhö	135 (63,1 %)	36 (33,0 %)	1,91 [1,44; 2,6] ¹⁵ p < 0,01 ¹⁵
PPE-Syndrom	107 (50,0 %)	2 (1,8 %)	27,25 [7,07; 158,79] ¹⁵ p < 0,01 ¹⁵
Gewichtsabnahme	102 (47,7 %)	11 (10,1 %)	4,72 [2,65; 9,01] ¹⁵ p < 0,01 ¹⁵
Verminderter Appetit	98 (45,8 %)	17 (15,6 %)	2,94 [1,85; 4,88] ¹⁵ p < 0,01 ¹⁵
Übelkeit	92 (43,0 %)	23 (21,1 %)	2,04 [1,37; 3,14] ¹⁵ p < 0,01 ¹⁵
Fatigue	87 (40,7 %)	31 (28,4 %)	1,43 [1,01; 2,07] ¹⁵ p = 0,04 ¹⁵

Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI = Konfidenzintervall; MDASI-THY = MD Anderson Symptom Inventory Thyroid Module; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl der Patienten mit Daten zu dem entsprechenden Endpunkt; n. b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; PPE-Syndrom = Palmoplantares Erythroästhesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom). RR = Relatives Risiko; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 60-500 Patienten

¹⁵ Eigene Berechnung

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cabozantinib (Cometriq®) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Dezember 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002640/WC500163703.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cabozantinib soll durch in der Therapie von Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzten anderer Fachgruppen erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittelagentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4 Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Cabozantinib	1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch pro Behandlungstag	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Cabozantinib	140 mg	1 x 80 mg + 3 x 20 mg	365 Tabletten mit 80 mg + 1095 Tabletten mit 20 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung ¹⁶ [Apothekenabgabepreis]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Cabozantinib	7 656,66 €	7 220,89 € [1,77 € ¹⁷ ; 434,00 € ¹⁸]

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2015

¹⁶ COMETRIQ 20/80 mg 140 mg/Tag Dos. f. 28 Tage (112 Hartkapseln)

¹⁷ Rabatt nach § 130 SGB V

¹⁸ Rabatt nach § 130a SGB V

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Cabozantinib	94 129,46 €

II. Inkrafttreten

1. **Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 22. Januar 2015 in Kraft.**
2. **Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Juni 2018 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 22. Januar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken