

# Beschluss

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

Vom 20. April 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. April 2017 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 16. März 2017 (BAnz AT 21.04.2017 B1), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Cabozantinib gemäß dem Beschluss vom 22. Januar 2015 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Cabozantinib**

Beschluss vom: 20. April 2017

In Kraft getreten am: 20. April 2017

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. September 2016):**

CABOMETYX ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor).

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Nivolumab oder Everolimus

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Everolimus:**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:**

Studie METEOR: Cabozantinib versus Everolimus <sup>1</sup>

Endpunkt	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe		Intervention vs. Kontrolle	
	Cabozantinib		Everolimus			
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>	
<b>Mortalität</b>						
Gesamtüberleben <sup>c</sup> (1. Datenschnitt vom 22.05.2015)	330	18,2 [16,1; n.b.] 89 (27)	328	n.b. [13,9; n.b.] 113 (34)	0,68 [0,51; 0,90] 0,006	
Gesamtüberleben <sup>d</sup> (2. Datenschnitt vom 31.12.2015)	330	21,4 [18,7; n.b.] 140 (42)	328	16,5 [14,7; 18,8] 180 (55)	0,67 [0,53; 0,83] < 0,001 AD: +4,9 Monate	
Gesamtüberleben <sup>c, g</sup> (3. Datenschnitt vom 02.10.2016)	330	21,4 [18,6; 23,5] 198 (60)	328	17,1 [14,9; 18,9] 232 (71)	0,70 [0,58; 0,85] < 0,001 AD: +4,3 Monate	
<b>Morbidität</b>						
PFS <sup>e, f</sup> (1. Datenschnitt vom 22.05.2015)	330	7,4 [6,6; 9,1] 180 (55)	328	3,9 [3,7; 5,1] 214 (65)	0,52 [0,43; 0,64] < 0,001 AD: +3,5 Monate	
skelettassoziierte Ereignisse <sup>g</sup> (1. Datenschnitt vom 22.05.2015)	330	n. e. [n. b.; n. b.] 38 (11,5)	328	n. e. [n. b.; n. b.] 46 (14,0)	0,77 [0,50; 1,19] 0,233	
		Zu den Einzelkomponenten (pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression, operativer Eingriff am Knochen, Knochenbestrahlung) sind keine Daten verfügbar.				
		Keine verfügbaren Daten für den 2. und 3. Datenschnitt.				

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A16-69), sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Interventionsgruppe Cabozantinib			Kontrollgruppe Everolimus			Intervention vs. Kontrolle  MD (SD) oder [95 %-KI]  p-Wert <sup>i</sup>
	N <sup>h</sup>	Werte Studien beginn  MW (SD)	Änderung Studien ende  MW (SD)	N <sup>h</sup>	Werte Studien beginn  MW (SD)	Änderung Studien ende  MW (SD)	
<b>Morbidität</b>							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)  (1. Datenschnitt vom 22.05.2015)	317	73,6  (18,62)	-1,32  (17,28)	304	74,1  (17,50)	-1,27  (16,16)	-0,05  (16,81)  0,921
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)  (2. Datenschnitt vom 31.12.2015)	Es liegen keine Ergebnisse vor.						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Es liegen keine validen Daten vor.							

Endpunkt	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe		Intervention vs. Kontrolle
	Cabozantinib		Everolimus		
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis</i> n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis</i> n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Nebenwirkungen</b> (3. Datenschnitt vom 02.10.2016)					
SUE <sup>g, k</sup>	331	12,9 [10,4; 18,2] 154 (47)	322	11,1 [7,5; 14,1] 144 (45)	0,80 [0,63; 1,00] 0,052
schwere UE <sup>g, k</sup> (CTCAE-Grad ≥ 3)	331	2,2 [1,7; 2,8] 264 (80)	322	3,6 [2,8; 4,6] 219 (68)	1,23 [1,03; 1,47] 0,023
Abbruch wegen UE <sup>g, k, l</sup>	331	n. e. [29,4; n. b.] 59 (18)	322	n. e. [26,2; n. b.] 50 (16)	0,85 [0,58; 1,25] 0,404
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	331	36,8 [n. b.; n. b.] 90 (27)	322	8,2 [5,5; 18,1] 142 (44)	0,38 [0,29; 0,50] < 0,001
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	331	0,6 [0,5; 0,7] 313 (95)	322	0,9 [0,7; 1,3] 250 (78)	1,73 [1,46; 2,05] < 0,001
SOC Gefäßerkrankungen	331	12,8 [6,1; n. b.] 157 (47)	322	n. e. [n. b.; n. b.] 53 (16)	3,23 [2,36; 4,41] < 0,001
PT Anämie	331	n. e. [n. b.; n. b.] 67 (20) <sup>m</sup>	322	11,1 [7,5; 19,9] 130 (40) <sup>m</sup>	0,29 [0,22; 0,40] < 0,001
PT Diarrhö	331	1,5 [1,4; 1,8] 249 (75) <sup>n</sup>	322	22,7 [17,9; n. b.] 95 (30) <sup>n</sup>	3,85 [3,02; 4,90] < 0,001
PT Hypertonie	331	n. e. [n. b.; n. b.] 123 (37) <sup>o</sup>	322	n. e. [n. b.; n. b.] 26 (8) <sup>o</sup>	5,29 [3,46; 8,09] < 0,001

PF palmar-plantares Erythrodyssäthesie-syndrom	331	27,2 [12,2; n. b.] 145 (44) <sup>p</sup>	322	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (6) <sup>p</sup>	9,03 [5,59; 14,58] < 0,001
--	-----	--	-----	--	----------------------------------

- a: stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Anti-VEGF-Therapien und Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren.
- b: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.
- c: Prädefinierter Datenschnitt.
- d: In Abstimmung mit der EMA prospektiv geplanter Datenschnitt (für das Gesamtüberleben).
- e: Für das PFS ist die unabhängige radiologische Bewertung der Krankheitsprogression (IRC) der ITT-Population gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) dargestellt.
- f: Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.
- g: Daten aus dem Addendum des IQWiG vom 30.03.2017.
- h: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- i: MMRM-Auswertung der ITT-Population, adjustiert auf den Ausgangswert, Anzahl der vorangegangenen Anti-VEGF-Therapien und Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren.
- k: Gesamtrate UE ohne Ereignisse, welche als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden (folgende PT sind in der Auswertung nicht enthalten: Lymphangiosis carcinomatosa, bösartige Neubildung, Knochenmetastasen, Metastasen im Zentralnervensystem, Ovarialmetastasen, Metastasen zum Becken, Wirbelsäulenmetastasen, Hodenmetastasen, Bauchfellmetastasen, Metastasenschmerz, Nierenzellkarzinom mit Metastasen, Nierenkrebs, Nierenzellkarzinom, Nierenkrebs mit Metastasen, tumorbedingtes Fieber, Tumorschmerzen und Tumorthrombose).
- l: Analyse von Patienten mit Ereignis führt zu qualitativ identischen Ergebnissen: RR [95%-KI]; p-Wert: 1,15 [0,81; 1,62]; 0,531; Berechnung von RR, KI und p-Wert durch IQWiG.
- m: Anteil Patienten mit schweren UE [CTCAE≥3]: Cabozantinib-Arm 22 (6,6); Everolimus-Arm 55 (17)
- n: Anteil Patienten mit schweren UE [CTCAE≥3]: Cabozantinib-Arm 44 (13); Everolimus-Arm 8 (2,5)
- o: Anteil Patienten mit schweren UE [CTCAE≥3]: Cabozantinib-Arm 51 (15); Everolimus-Arm 12 (3,7)
- p: Anteil Patienten mit schweren UE [CTCAE≥3]: Cabozantinib-Arm 28 (8,5); Everolimus-Arm 3 (0,9)

Verwendete Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; IRC: unabhängiges radiologisches Komitee; ITT: intention to treat; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RR: Relatives Risiko; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: bevorzugter Begriff; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

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

ca. 1 200 bis 3 300 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cabometyx™ (Wirkstoff: Cabozantinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Februar 2017):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004163/WC500214071.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004163/WC500214071.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cabozantinib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

In der Studie METEOR wurden weder Patienten mit einem ECOG-Performance Status größer als 1 noch mit einem nicht-klarzelligen histologischen Subtyp untersucht. Insbesondere bei diesen Patienten muss vor Therapiebeginn eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertende Therapie	
Cabozantinib	95 885,74 € <sup>2</sup>
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Everolimus	53 738,75 €
Nivolumab	86 049,86 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.04.2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

<sup>2</sup> Für den gleichen neuen Wirkstoff Cabozantinib wurde für das Arzneimittel Cometriq bereits ein Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V vereinbart. Gemäß § 130b Absatz 3a Satz 1 SGB V gilt dieser für alle Arzneimittel mit dem gleichen neuen Wirkstoff. Aus den in den Tragenden Gründen dargelegten Sachgründen erfolgt daher die Berechnung der Jahrestherapiekosten unter Vorbehalt von §130b Abs.3a SGB V.

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €

**II. Inkrafttreten**

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. April 2017 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Oktober 2017 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. April 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken