

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 (Neubewertung nach Fristablauf)

Vom 5. April 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. April 2018 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 2018 (BAnz AT 03.05.2018 B2), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Cabozantinib in der Fassung des Beschlusses vom 20. April 2017 (BAnz AT 09.05.2017 B2) werden aufgehoben.
2. 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: 5. April 2018

In Kraft getreten am: 5. April 2018

BAnz AT 03.05.2018 B2

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).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Nivolumab oder Everolimus

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Everolimus:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Studie METEOR: Cabozantinib versus Everolimus¹

Endpunktkategorie Endpunkt		Cabozantinib		Everolimus	Cabozantinib vs. Everolimus
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Mortalität					
Gesamtüberleben	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
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben ^c	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
skelettassoziierte Ereignisse	330	n. e. [n. b.; n. b.] 57 (17)	328	n. e. [n. b.; n. b.] 50 (15)	0,77 [0,52; 1,13]; 0,175 ^d

¹ Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der IQWiG-Dossierbewertung A17-56 und dem Addendum A18-13

Endpunktkategorie Endpunkt	Cabozantinib			Everolimus			Cabozantinib vs. Everolimus
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b		
pathologische Frakturen	330	n. e. [n. b.; n. b.] 25 (7,6)	328	n. e. [n. b.; n. b.] 13 (4,0)	1,28 [0,65; 2,53]; 0,470 ^d		
Rückenmarks- kompression	330	n. e. [n. b.; n. b.] 6 (1,8)	328	n. e. [n. b.; n. b.] 8 (2,4)	0,50 [0,17; 1,45]; 0,192 ^d		
operativer Eingriff am Knochen	330	n. e. [n. b.; n. b.] 18 (5,5)	328	n. e. [n. b.; n. b.] 12 (3,7)	1,00 [0,47; 2,09]; 0,990 ^d		
Knochenbestrahlung	330	n. e. [n. b.; n. b.] 37 (11)	328	n. e. [n. b.; n. b.] 38 (12)	0,64 [0,41; 1,02]; 0,058 ^d		
Symptomatik (FKSI-DRS) Zeit bis zur Verschlechterung (MID = 3 Punkte)	318	5,6 [3,9; 9,3] 183 (58)	297	2,8 [2,8; 3,7] 196 (66)	0,67 [0,55; 0,83]; < 0,001		
	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderu ng Studien -ende MW ^f (SD)	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderu ng Studien -ende MW ^f (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^{g, h}	316	73,6 (18,62)	-2,42 (16,77)	296	74,1 (17,50)	-2,50 (16,02)	0,08 [-0,92; 1,07]; 0,879
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
keine verwertbaren Daten							
Nebenwirkungen							
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b		
UE	331	- 331 (100)	322	- 321 (100)	-		
SUE ⁱ	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	331	2,2 [1,7; 2,8]	322	3,6 [2,8; 4,6]	1,23 [1,03; 1,47];		

Endpunktkategorie Endpunkt		Cabozantinib		Everolimus	Cabozantinib vs. Everolimus
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
(CTCAE-Grad ≥ 3) ⁱ		264 (80)		219 (68)	0,023
Abbruch wegen UE ⁱ	331	- 88 (27)	322	- 87 (27)	RR: 1,01 [0,79; 1,31]; 0,944 ⁱ
Erkrankungen des Blutes (SOC)	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
Anämie (PT)	331	n. e. [n. b.; n. b.] 67 (20) ^k	322	11,1 [7,5; 19,9] 130 (40) ^k	0,29 [0,22; 0,40]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	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
Diarrhö (PT)	331	1,5 [1,4; 1,8] 249 (75) ^l	322	22,7 [17,9; n. b.] 95 (30) ^l	3,85 [3,02; 4,90]; < 0,001
Gefäßerkrankungen (SOC)	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
Hypertonie (PT)	331	n. e. [n. b.; n. b.] 123 (37) ^m	322	n. e. [n. b.; n. b.] 26 (8) ^m	5,29 [3,46; 8,09]; < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	331	1,2 [1,0; 1,5] 247 (75)	322	1,3 [1,0; 1,9] 208 (65)	1,03 [0,86; 1,24]; 0,717
palmar-plantares Erythro- dysästhesiesyndrom (PT)	331	27,2 [12,2; n. b.] 145 (44) ⁿ	322	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (6) ⁿ	9,03 [5,59; 14,58]; < 0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	keine Angaben				
Pneumonitis (PT)	331	n. e. [n. b.; n. b.] 0 (0) ^o	322	n. e. [n. b.; n. b.] 34 (11) ^o	0,01 [0,00; 0,23] ^p ; < 0,001
endokrine Erkrankungen (SOC)	keine verwertbaren Daten ^q				
Hypothyreose (PT)	keine verwertbaren Daten ^q				

a: HR aus Cox-Proportional-Hazard-Modell, p-Wert aus Log-Rank-Test; Analysen stratifiziert nach Anzahl der vorausgegangenen gegen VEGF gerichteten TKI-Therapien und Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren
 b: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem sowie berechenbarem Unterschied; eigene Berechnung
 c: Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Datenschnitt vom 22. Mai 2015, Intention-to-treat-Population
 d: HR aus Cox-Proportional-Hazard-Modell, p-Wert aus Log-Rank-Test, ohne Stratifizierung
 e: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientinnen- und Patientenzahlen basieren
 f: MMRM-Auswertung der ITT-Population
 g: In die Auswertung sind nur Werte bis Woche 56 eingegangen
 h: Negative Veränderungen bedeuten eine Verschlechterung
 i: Ohne Progressionsereignisse der Grunderkrankung
 j: Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptomatisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.)
 k: Anteil Patientinnen und Patienten mit schweren UE [CTCAE \geq 3]: Cabozantinib 22 (6,6); Everolimus 55 (17)
 l: Anteil Patientinnen und Patienten mit schweren UE [CTCAE \geq 3]: Cabozantinib 44 (13); Everolimus 8 (2,5)
 m: Anteil Patientinnen und Patienten mit schweren UE [CTCAE \geq 3]: Cabozantinib 51 (15); Everolimus 12 (3,7)
 n: Anteil Patientinnen und Patienten mit schweren UE [CTCAE \geq 3]: Cabozantinib 28 (8,5); Everolimus 3 (0,9)
 o: Anteil Patientinnen und Patienten mit schweren UE [CTCAE \geq 3]: Cabozantinib 0 (0); Everolimus 6 (2)
 p: Berechnung des IQWiG von RR (mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch)
 q: Es liegen keine Überlebenszeitanalysen vor, nur Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis

Verwendete Abkürzungen: AD: absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; 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 Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; 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: 21. Februar 2018):

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 bewertendes Arzneimittel:	
Cabozantinib	71 938,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Everolimus	53 738,75 €
Nivolumab	77 921,48 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.03.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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	1846 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. April 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 5. April 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken