

# 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: Nierenzellkarzinom, Erstlinie)**

Vom 6. Dezember 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Dezember 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 18. Oktober 2018 (BAnz AT 04.01.2019 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Cabozantinib gemäß dem Beschluss vom 5. April 2018 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## Cabozantinib

Beschluss vom: 6. Dezember 2018

In Kraft getreten am: 6. Dezember 2018

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 8. Mai 2018):

CABOMETYX™ ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko.

### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem Risiko (IMDC-Score 1-2)

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a  
*oder*
- Monotherapie mit Pazopanib  
*oder*
- Monotherapie mit Sunitinib

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Sunitinib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score  $\geq 3$ )

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Temsirolimus  
*oder*
- Sunitinib

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>:**

a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem Risiko (IMDC-Score 1-2)

Studie CABOSUN: Cabozantinib vs. Sunitinib (3. Datenschnitt vom 1. Juli 2017<sup>2</sup>)

Endpunkt	Cabozantinib		Sunitinib		Cabozantinib vs. Sunitinib
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>a</sup> p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben					
	79	26,6 [14,6; n. b.] 43 (54,0)	78	21,2 [16,3; 27,4] 47 (60,0)	0,80 [0,53; 1,21] 0,170 <sup>c</sup>
<b>Morbidität</b>					
Progressionsfreies Überleben (PFS) <sup>f</sup>					
	79	8,6 [6,8; 14,0] 43 (54,0)	78	5,3 [3,0; 8,2] 49 (63,0)	0,48 [0,31; 0,74] 0,0008 AD = +3,3 Monate
Symptomatik					
Nicht erhoben.					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Nicht erhoben.					
<b>Nebenwirkungen</b>					
Unerwünschte Ereignisse (Gesamt)					
Keine verwertbaren Daten vorhanden <sup>g</sup>					
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Keine verwertbaren Daten vorhanden <sup>h</sup>					
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) <sup>i</sup>					
	78	2,4 [2,1; 3,7] 56 (72,0)	72	2,1 [1,1; 2,5] 56 (78,0)	0,81 [0,56; 1,19] 0,273 <sup>j</sup>

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-37) und dem Addendum (A18-70), sofern nicht anders angezeigt.

<sup>2</sup> Sofern nicht anders angegeben.

Endpunkt	Cabozantinib		Sunitinib		Cabozantinib vs. Sunitinib
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>a</sup> p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen <sup>i,k</sup>					
	78	n. e. [33,4; n. b.] 17 (22,0)	72	n. e. [8,6; n. b.] 17 (24,0)	0,86 [0,43; 1,70] 0,667 <sup>j</sup>
Häufige schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad $\geq 3$ , die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten und zum Niveau $p \leq 0,05$ statistisch signifikant sind					
Abdominale Schmerzen (PT)					
	78	n. e. - 0 (0)	72	n. e. [16,0; n. b.] 4 (6,0)	n. b. - 0,003 <sup>c</sup>
Ermüdung (PT)					
	78	n. e. - 5 (6,0)	72	n. e. - 12 (17,0)	0,35 [0,12; 1,01] 0,042 <sup>c</sup>
Untersuchungen (SOC)					
	78	n. e. - 12 (15,0)	72	n. e. [7,8; n. b.] 22 (31,0)	0,37 [0,18; 0,78] 0,007 <sup>c</sup>
Thrombozytenzahl vermindert (PT <sup>l</sup> )					
	78	n. e. - 1 (1,0)	72	n. e. - 8 (11,0)	0,10 [0,01; 0,84] 0,010 <sup>c</sup>
Hyperglykämie (PT)					
	78	n. e. - 0 (0)	72	n. e. - 4 (6,0)	n. b. - 0,026 <sup>c</sup>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC)					
	78	n. e. - 2 (3,0)	72	n. e. [15,7; n. b.] 8 (11,0)	0,17 [0,04; 0,84] 0,016 <sup>c</sup>

Endpunkt	Cabozantinib		Sunitinib		Cabozantinib vs. Sunitinib
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>a</sup> p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<p>a) Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Vorhandensein von Knochenmetastasen (ja / nein) und Anzahl der IMDC-Risikofaktoren (1-2 / <math>\geq 3</math>).</p> <p>b) Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.</p> <p>c) Log-Rank-Test, stratifiziert nach Vorhandensein von Knochenmetastasen (ja / nein) und Anzahl der IMDC-Risikofaktoren (1-2 / <math>\geq 3</math>).</p> <p>d) Der Nachweis erfolgte immunhistochemisch mittels einer Gewebeprobe, die durch eine vorangegangene Biopsie oder im Rahmen einer Nephrektomie entnommen wurde. Ein positiver Status basiert auf einer moderaten oder hohen Intensität der Färbung (+2 oder +3) in <math>\geq 50</math> % der Tumorzellen, ein negativer Status auf einer moderaten oder hohen Intensität der Färbung (+2 oder +3) in <math>&lt; 50</math> % der Tumorzellen oder keiner Färbung. Die Daten zum MET-IHC-Status wurden im Rahmen einer optionalen Substudie der Studie CABOSUN ermittelt. Die Daten der Patientinnen und Patienten, die eine Teilnahme an dieser Substudie ablehnten, wurden als fehlend gewertet.</p> <p>e) Interaktionstest aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, ohne Stratifizierung.</p> <p>f) Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zum finalen Datenschnitt für das PFS vom 15. September 2016. Die Zensierung erfolgte entsprechend den von der FDA empfohlenen Regeln.</p> <p>g) Es lag im Ermessen des Prüfarztes, unerwünschte Ereignisse (UEs) mit CTCAE-Grad 1-2 zu berichten, sofern sie nicht mit der Studienmedikation zusammenhängen. Es ist somit davon auszugehen, dass die UEs nicht vollständig erhoben wurden.</p> <p>h) SUEs mit CTCAE-Grad 1-2, die zu einem Krankenhausaufenthalt von weniger als 24 Stunden führten, wurden nicht berichtet. Es ist unklar, ob SUEs der Schweregrade 1-2 dokumentiert wurden, wenn sie nach Einschätzung der Prüfarztes nicht im Zusammenhang mit der Medikation standen. Die Erhebung der SUEs ist daher unvollständig. Zudem wurden in der durch die „Alliance for Clinical Trials in Oncology“ durchgeführten Studie CABOSUN auch Ereignisse erhoben, welche seitens des für den Zulassungsprozess verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmers Exelixis als nicht schwerwiegend eingeschätzt wurden.</p> <p>i) ohne Progressionsereignisse der Grunderkrankung</p> <p>j) Berechnung des IQWiG basierend auf dem Konfidenzintervall unter Verwendung einer Lognormalverteilung.</p> <p>k) beruht auf Daten zu Abbrüchen, für die unerwünschte Ereignisse als primärer Grund angegeben wurde (Angaben aus dem Patientenfluss der Studie CABOSUN).</p> <p>l) PT aus der SOC „Untersuchungen“</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FDA: Food and Drug Administration; HR: Hazard Ratio; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; MET-IHC-Status: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-Status (c-Met); n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score  $\geq 3$ )

Es liegen keine geeigneten Nachweise zum Zusatznutzen von Cabozantinib vor.

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

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem Risiko (IMDC-Score 1-2)  
ca. 1.700 – 1.950 Patienten
- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score  $\geq 3$ )  
ca. 540 - 620 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: 30. November 2018):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_de.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 Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem Risiko (IMDC-Score 1-2)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Cabozantinib	71.938,82 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
<i>Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a</i>	
Bevacizumab	81.913,00 €
Interferon alfa 2a	15.244,37 €
Gesamt	97.157,37 €
<i>Monotherapien</i>	
Pazopanib	53.608,40 €
Sunitinib	50.327,27 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1.846 €

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score  $\geq 3$ )

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Cabozantinib	71.938,82 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Temsirolimus	56.187,04 €
Sunitinib	50.327,27 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Temsirolimus	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	81 €	1	52	4.212 €

## II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 6. Dezember 2018 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist nach Maßgabe der folgenden Regelung befristet:
  - a) Die zu Patientengruppe b) „Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score  $\geq 3$ )“ getroffenen Feststellungen in den Nummern 1, 2, 3 und 4 sind bis zum 6. Juni 2019 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 6. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken