

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: hepatozelluläres Karzinom)

Vom 6. Juni 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2019 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 12. Juni 2019 (BAnz AT 27.06.2019 B4), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Cabozantinib gemäß dem Beschluss vom 6. Dezember 2018 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Cabozantinib

Beschluss vom: 6. Juni 2019

In Kraft getreten am: 6. Juni 2019

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. November 2018):

CABOMETYX ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms (hepato cellular carcinoma, HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit Leberzellkarzinom ohne kurative Therapieintention und für die eine lokoregionäre Therapie nicht in Frage kommt, die vorher Sorafenib erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

Erwachsene Patienten mit Leberzellkarzinom ohne kurative Therapieintention und für die eine lokoregionäre Therapie nicht in Frage kommt, die vorher Sorafenib erhalten haben

Studie CELESTIAL:

Cabozantinib + Best-Supportive-Care vs. Placebo + Best-Supportive-Care, 3. Datenschnitt

Mortalität

Endpunkt	Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamtüberleben	512	10,3 [9,1; 11,6] 381 (74,4 ^c)	261	8,2 [6,9; 9,6] 197 (75,5 ^c)	0,78 [0,66; 0,93] 0,006 + 2,1 Monate

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-85) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Cabozantinib + Best-Supportive-Care			Placebo + Best-Supportive-Care			Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>		N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Progressionsfreies Überleben^d							
	512	4,9 [3,8; 5,5] 414 (81)		261	1,9 [1,9; 2,0] 241 (92)		0,45 [0,38; 0,54] < 0,0001 + 3,0 Monate
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SE) ^f	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SE) ^f	MD [95 %-KI] p-Wert ^f
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
Mittlere Änderung zu Studienende gegenüber Studienbeginn ^g	447	k. A. ^h	-7,35 (1,37)	242	k. A. ^h	-2,77 (1,52)	-4,59 [k. A.] < 0,001 Hedges' g ⁱ : -0,26 [-0,41; -0,10]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt
Nicht erhoben

Nebenwirkungen

Endpunkt	Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)^{k,l}					
	509	8,0 [7,0; 9,0] 505 (99)	261	15,0 [14,0; 16,0] 250 (96)	2,23 [1,88; 2,63]

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^l					
	509	10,8 [6,9; 13,3] 230 (45,2 ^c)	261	10,5 [6,9; 27,9] 86 (33,0 ^c)	1,31 [1,02; 1,69] 0,035 -0,3 Monate
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)^l					
	509	1,0 [1,0; 1,1] 428 (84,1 ^c)	261	4,1 [3,7; 5,6] 132 (50,6 ^c)	2,60 [2,13; 3,18] < 0,001 -3,1 Monate
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse^l					
	509	19,7 [13,5; n. b.] 176 (34,6 ^c)	261	n. e. [12,6; n. b.] 46 (17,6 ^c)	1,64 [1,18; 2,28] 0,003
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)					
	509	n. e. 46 (9,0)	261	n. e. 5 (1,9)	4,10 [1,62; 10,37] 0,001
Appetit vermindert (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)					
	509	n. e. 29 (5,7)	261	n. e. 2 (0,8)	5,75 [1,36; 24,27] 0,007
Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)					
	509	n. e. 49 (9,6)	261	n. e. [15,4; n. b.] 4 (1,5)	5,34 [1,92; 14,86] < 0,001
Fatigue (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)					
	509	n. e. 56 (11,0 ^c)	261	n. e. 10 (3,8)	2,66 [1,35; 5,24] 0,003
Hypertonie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)					
	509	n. e. [21,9; n. b.] 81 (15,9 ^c)	261	n. e. 5 (1,9)	8,31 [3,36; 20,54] < 0,001
palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)					
	509	n. e. 85 (16,7 ^c)	261	n. e. 0 (0)	n. b. ^m < 0,001
Schleimhautentzündung (PT, UEs)					
	509	n. e. 70 (13,8 ^c)	261	n. e. 5 (1,9)	7,40 [2,98; 18,35] < 0,001

Stomatitis (PT, UEs)					
	509	n. e. 70 (13,8 ^c)	261	n. e. 5 (1,9)	7,34 [2,96; 18,21] < 0,001

^a HR, KI: stratifiziertes Cox-Regressionsmodell; p-Wert: stratifizierter log-Rank Test; Stratifizierungsfaktoren: Ätiologie der Erkrankung (HBV [mit oder ohne HCV], HCV [ohne HBV], Andere), geografische Region (Asien, Andere) und extrahepatische Ausbreitung der Erkrankung und / oder makrovaskuläre Invasion (Ja, Nein)

^b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^c Berechnung des IQWIG

^d Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

^e Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden

^f MMRM stratifiziert nach den Faktoren Ätiologie der Erkrankung (HBV [mit oder ohne HCV], HCV [ohne HBV], Andere), geografische Region (Asien, Andere) und extrahepatische Ausbreitung der Erkrankung und / oder makrovaskuläre Invasion (Ja, Nein)

^g negative Werte bedeuten eine Verschlechterung des Gesundheitszustands

^h Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts vom 01. Juni 2017 lagen für die bis zu diesem Zeitpunkt randomisierten Patientinnen und Patienten folgende Werte zu Studienbeginn vor: 73,53 (18,9) im Cabozantinib-Arm und 76,15 (16,22) im Vergleichsarm.

ⁱ Effektschätzung für das Hedges' g: Quotient aus Mittelwertdifferenz und der gepoolten Standardabweichung aus beiden Behandlungsarmen zum Ausgangswert

^k Daten aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers

^l ohne Progress der Grunderkrankung

^m HR-Berechnungen nicht möglich; Relatives Risiko (RR) bei umgedrehter Effektrichtung: 0,01 ([95 %-KI]: 0,00; 0,18), Berechnung des IQWIG

Verwendete Abkürzungen:
AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertsdifferenz; MMRM = gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = Preferred Term; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SOC = Systemorganklasse; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

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

Erwachsene Patienten mit Leberzellkarzinom ohne kurative Therapieintention und für die eine lokoregionäre Therapie nicht in Frage kommt, die vorher Sorafenib erhalten haben

ca. 1 280 – 4 900 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. März 2019):

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 hepatozellulärem Karzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

In die Studie wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, welche ein Child-Pugh-Stadium A aufwiesen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit Leberzellkarzinom ohne kurative Therapieintention und für die eine lokoregionäre Therapie nicht in Frage kommt, die vorher Sorafenib erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cabozantinib	71.938,82 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Mai 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 6. Juni 2019 in Kraft.

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

Berlin, den 6. Juni 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken