

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom,
Erstlinienbehandlung, Kombination mit Nivolumab)

Vom 21. Oktober 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Oktober 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. Oktober 2021 (BAnz AT 12.11.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Cabozantinib gemäß dem Beschluss vom 6. Juni 2019 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

Cabozantinib

Beschluss vom: 21. Oktober 2021

In Kraft getreten am: 21. Oktober 2021

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. März 2021):

Cabometyx ist in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. Oktober 2021):

- siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)
oder
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab
oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-49) und dem Addendum (A21-119), sofern nicht anders indiziert.

Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher von Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib über den Brückenkomparator Sunitinib

Studie CheckMate 9ER: Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib

Studie KEYNOTE 426: Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib

Relevante Teilpopulationen Studie CheckMate 9ER bzw. KEYNOTE 426: jeweils Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score 1 bis 6)

Mortalität

Endpunkt	Cabozantinib + Nivolumab bzw. Pembrolizumab + Axitinib		Sunitinib (Brückenkomparator)		Gruppenunter- schied
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib					
Datenschnitt 10.09.2020	249	n. e. 71 (28,5)	256	29,47 [23,82; n. b.] 101 (39,5)	0,62 [0,45; 0,84] 0,002
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib					
Datenschnitt 06.01.2020	294	k. A. 116 (39,5)	298	k. A. 154 (51,7)	0,63 [0,50; 0,81] < 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib					0,98 [0,66; 1,46]

Morbidität

Symptomatik (FKSI-DRS)
Keine verwertbaren Daten
Symptomatik (EORTC-QLQ-C30)
Nur in Studie KEYNOTE 426 erhoben
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)
Keine verwertbaren Daten

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)
Nur in Studie KEYNOTE 426 erhoben

Nebenwirkungen

Endpunkt	Cabozantinib + Nivolumab bzw. Pembrolizumab + Axitinib		Sunitinib (Brückenkomparator)		Gruppenunter- schied
	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 Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)^b					
Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib					
Datenschnitt 10.09.2020	246	0,46 [0,43; 0,49] 245 (99,6)	249	0,36 [0,33; 0,43] 246 (98,8)	-
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib					
Datenschnitt 02.01.2019	292	k. A. 286 (97,9)	295	k. A. 295 (100)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^b					
Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib					
Datenschnitt 10.09.2020	246	16,82 [12,22; 23,66] 124 (50,4)	249	19,25 [11,20; n. e.] 110 (44,2)	0,89 [0,69; 1,16] 0,401
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib					
Datenschnitt 02.01.2019	292	k. A. 136 (46,6)	295	k. A. 116 (39,3)	1,08 [0,84; 1,39] k. A.
Adjustierter indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib					0,82 [0,57; 1,18]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)^b					
Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib					
Datenschnitt 10.09.2020	246	4,37 [2,79; 5,78] 190 (77,2)	249	2,76 [2,10; 4,40] 176 (70,7)	0,86 [0,70; 1,06] 0,177
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib					
Datenschnitt 02.01.2019	292	k. A. 228 (78,1)	295	k. A. 220 (74,6)	0,90 [0,75; 1,08] k. A.
Adjustierter indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib					0,96 [0,72; 1,26]
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^b					

Endpunkt	Cabozantinib + Nivolumab bzw. Pembrolizumab + Axitinib		Sunitinib (Brückenkomparator)		Gruppenunter- schied
	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 Absolute Differenz (AD) ^a
Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib					
Datenschnitt 10.09.2020	246	n. e. 74 (30,1)	249	n. e. 41 (16,5)	1,46 [0,99; 2,15] 0,054
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib					
Datenschnitt 02.01.2019	292	k. A. 87 (29,8)	295	k. A. 44 (14,9)	1,82 [1,26; 2,63] k. A.
Adjustierter indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib					-
immunvermittelte SUEs					
Keine verwertbaren Daten					
immunvermittelte schwere UEs					
Keine verwertbaren Daten					
^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung ^b ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus					

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

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)
ca. 400 – 760 Patientinnen und Patienten
- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)
ca. 2 390 – 3 420 Patientinnen und 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: 15. September 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cabozantinib soll durch in der Therapie von Patienten mit 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.

In der Studie CheckMate 9ER wurden ausschließlich Patienten mit einem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Histologie untersucht. Für Patienten mit nicht-klarzigem Nierenzellkarzinom liegen keine Daten vor.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab	
Cabozantinib	65 515,31 €
Nivolumab	79 308,84 € - 79 613,87 €
Gesamt	144 824,15 € - 145 129,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib	
Pembrolizumab	99 706,18 €
Axitinib	46 868,22 €
Gesamt	146 574,39 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 1. Oktober 2021)

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
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13,0	923 €
				26,1	1 853,10 €
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7	617,70 €
				17,4	1 235,40 €

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab	
Cabozantinib	65 515,31 €
Nivolumab	79 308,84 € - 79 613,87 €
Gesamt	144 824,15 € - 145 129,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)	
Avelumab	82 182,64 €
Axitinib	46 868,22 €
Gesamt	129 050,85 €
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab	
Initiale Behandlung	
Nivolumab	12 201,36 €
Ipilimumab	29 046,08 €
Initiale Behandlung gesamt	41 247,44 €
Folgebehandlung	
Nivolumab	56 736,32 € - 61 311,83 €
Initiale Behandlung + Folgebehandlung gesamt	97 983,76 € - 102 559,27 €
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib	
Pembrolizumab	99 706,18 €
Axitinib	46 868,22 €
Gesamt	146 574,39 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Oktober 2021)

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
Nivolumab (in Kombination mit Cabozantinib)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13,0	923 €
				26,1	1 853,10 €
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7	617,70 €
				17,4	1 235,40 €
Avelumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab					
Nivolumab (Folgebehandlung mit Nivolumab im 14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	24,1	1 711,10 €
Nivolumab (Folgebehandlung mit Nivolumab im 28-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13,3	944,30 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284,00 €
Gesamt					1 228,30 € - 1 995,10 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. Oktober 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 21. Oktober 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken