

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zum 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**

Vom 22. Januar 2015

Inhalt

| | |
|-------------------------------------|---|
| 1. Rechtsgrundlage | 2 |
| 2. Eckpunkte der Entscheidung | 3 |
| 3. Bürokratiekosten | 7 |
| 4. Verfahrensablauf | 8 |

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wird vom G-BA erst nach Erreichen der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze bestimmt und die Fragestellung, ob ein Orphan Drug einen Zusatznutzen gegenüber einer vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, wird erst zu diesem Zeitpunkt bewertet. Die dann durchgeführte Nutzenbewertung eines Orphan Drug gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie kann auch zu dem Ergebnis kommen, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachgewiesen ist.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem

maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Cabozantinib ist der 1. August 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 22. Juli 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Cabozantinib zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G14-07) beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2014 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Cabozantinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie XL184-301 vor. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, internationale, multizentrische Phase-III-Studie. Erwachsene

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Patienten mit nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullären Schilddrüsenkarzinom wurden randomisiert im Verhältnis 2:1 zugeteilt auf eine Interventionsgruppe, in der Cabozantinib gegeben wurde oder eine Kontrollgruppe, in der Placebo gegeben wurde. Die Intent-to-Treat (ITT) Population besteht aus 219 Patienten in der Interventionsgruppe und 111 Patienten in der Kontrollgruppe. Die Studie wurde nach Erreichen des primären Endpunktes (Progressionsfreies Überleben) für Prüfarzte und Patienten entblindet, um Patienten in der Placebogruppe Anschlusstherapien gegen die Krebserkrankung zu ermöglichen.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit progredientem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullären Schilddrüsenkarzinom liegt ein geringer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Es handelt sich gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Ergebnisse der Studie XL184-301 auf Endpunktebene

Mortalität

In der Studie wurde der Endpunkt „Gesamtüberleben“ als sekundärer Endpunkt erhoben. In der Gesamtpopulation der Studie zeigte sich weder zum Zeitpunkt der im Studienprotokoll geplanten Interimsanalyse des Gesamtüberlebens (Datenschnitt: 15. Juni 2011) noch zum Zeitpunkt der post-hoc durchgeführten 2. Interimsanalyse (Datenschnitt: 15. Juni 2012) noch zum Zeitpunkt der finalen Analyse des Gesamtüberlebens (Datenschnitt: 28. August 2014) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.

Relevante Subgruppeneffekte wurden im Hinblick auf den ECOG-Performance Status (ECOG-PS) sowie bezüglich des RET-M918T-Mutationsstatus der Patienten beobachtet. Statistisch signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den Studienarmen zeigten sich in der Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS 1 oder 2 sowie in der Subgruppe der Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus.

In der Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS 1 oder 2 lag das mediane Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse bei 77,7 Wochen im Interventionsarm versus 56,7 Wochen im Kontrollarm (HR 0,63, 95%-KI [0,42; 0,95]; $p = 0,0245$; absolute Differenz: ca. 5,3 Monate) und zum Zeitpunkt der finalen Analyse bei 20 Monaten im Interventionsarm versus 12,2 Monaten im Kontrollarm (HR 0,68, 95%-KI [0,46; 0,99]; $p = 0,0437$; absolute Differenz: 7,8 Monate). In der Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS 0 wurde dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Interventions- und Kontrollarm beobachtet.

In der Subgruppe der Patienten mit positivem RET-M918T Mutationsstatus lag das mediane Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse bei 146,7 Wochen im Interventionsarm versus 81,6 Wochen im Kontrollarm (HR 0,57, 95%-KI [0,34; 0,96]; $p = 0,0306$; absolute Differenz: ca. 16,3 Monate) und zum Zeitpunkt der finalen Analyse bei 44,3 Monaten im Interventionsarm versus 18,9 Monaten im Kontrollarm (HR 0,60, 95%-KI [0,38; 0,94]; $p = 0,0255$; absolute Differenz: 25,4 Monate). In der Subgruppe der Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus sowie in der Subgruppe der Patienten mit unbekanntem RET-

M918T-Mutationsstatus wurden dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen Interventions- und Kontrollarm beobachtet.

Die Aussagekraft und Interpretierbarkeit der Ergebnisse in den Subgruppen wird durch eine Reihe von Faktoren eingeschränkt. In Bezug auf die Subgruppeneinteilung nach ECOG-PS ist anzumerken, dass in der Studie XL184-301 keine Patienten mit ECOG-PS 3 oder 4 eingeschlossen worden sind und somit keine Daten für diese Patientengruppen vorliegen. Die Subgruppenanalyse zur Untersuchung des Vorliegens der spezifischen Mutation RET-M918T war im Studienprotokoll nicht prädefiniert. Eine im Studienprotokoll geplante Subgruppenanalyse nach RET-Mutationsstatus insgesamt (positiv, negativ, unbekannt) ergab weder zum Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse noch zum Zeitpunkt der finalen Analyse des Gesamtüberlebens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation (p-Werte der Interaktionstests: 0,974 bzw. 0,744). Zudem ist, wie im EPAR (S. 67f) näher ausgeführt wird, die Reliabilität der im Rahmen der Studie XL184-301 durchgeführten RET-Mutationsstatus-Bestimmungen zu hinterfragen. Die von der EMA erteilten Auflagen im Rahmen der bedingten Zulassung beinhalten daher auch weitere, gründliche Analysen des RET- sowie des RAS-Mutationsstatus.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das Progressionsfreie Überleben (PFS), definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder zum Tod, war der primäre Endpunkt der Studie. Die Beurteilung der Krankheitsprogression (Tumorläsionen anhand bildgebender Verfahren) erfolgte anhand der modifizierten RECIST-Kriterien 1.0 verblindet durch eine unabhängige Auswertungsstelle. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse des PFS (Datenschnitt: 6. April 2011) lag das mediane Progressionsfreie Überleben in der Gesamtpopulation bei 48,6 Wochen in der Interventionsgruppe versus 17,4 Wochen in der Kontrollgruppe, was ein statistisch signifikantes Ergebnis darstellt (HR 0,28 [0,19; 0,40]; $p < 0,0001$).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Auch tumorbedingte Symptome sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität werden in der Studie bereits direkt mit Hilfe des Fragebogens MDASI-THY erhoben. Dagegen erfolgte beim PFS die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.

Mortalität, Symptomatik und Lebensqualität werden gesondert berücksichtigt, der kombinierte Endpunkt PFS wird daher nicht zur Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens herangezogen.

Symptomatik

Die Symptomatik der Patienten wurde mit dem krankheitsspezifischen Patientenfragebogen MDASI-THY (Fragen 1-19) erhoben. Es wurden Ergebnisse zu den Zeitpunkten 12 Wochen und 24 Wochen nach Randomisierung vorgelegt. Dabei zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Cabozantinib bei folgenden Fragen: Kurzatmigkeit (Woche 12 und Woche 24), Probleme durch Hitzegefühle (Woche 12) und Herzrasen (Woche 12). Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Cabozantinib wurden für folgende Fragen beobachtet: Übelkeit (Woche 12 und Woche 24), Vergesslichkeit (Woche 12), Appetitlosigkeit (Woche 12), Mundtrockenheit (Woche 12 und Woche 24) und Probleme durch Frösteln (Woche 12 und Woche 24). Für die restlichen symptombezogenen Fragen

zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollarm.

Allerdings ist das Verzerrungspotential der Ergebnisse zur Symptomatik als hoch anzusehen, aufgrund der insbesondere zum zweiten Auswertungszeitpunkt niedrigen und insgesamt sehr variablen Antwortraten. So war für alle 19 Fragen zur Symptomatik eine Verringerung der Fallzahlen bei der Erhebung der Patientenangaben von Studienbeginn zu Woche 12 und zu Woche 24 zu beobachten. Auch traten deutliche Unterschiede in der Rücklaufquote zwischen den Behandlungsarmen auf.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials, aber auch wegen der heterogenen, sowohl günstigen als auch ungünstigen Ergebnisse für Cabozantinib in den Einzelfragen lassen sich aus den vorliegenden Daten zur Symptomatik keine validen Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib ableiten.

Lebensqualität

Die Lebensqualität der Patienten wurde mit Hilfe der Fragen 20-25 des krankheitsspezifischen Patientenfragebogens MDASY-THY erhoben. Es wurden Ergebnisse zu den Zeitpunkten 12 Wochen und 24 Wochen nach Randomisierung vorgelegt. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cabozantinib bei der Frage nach Beziehungen zu anderen Menschen (Woche 12). Für die restlichen Fragen zur Lebensqualität wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollarm beobachtet.

Für die Daten zur Lebensqualität gelten die gleichen Limitationen hinsichtlich des Verzerrungspotentials und der Validität der Daten wie bereits im Abschnitt zur Symptomatik diskutiert. Daher lassen sich auch aus den vorliegenden Daten zur Lebensqualität keine validen Aussagen ableiten.

Nebenwirkungen

Den erwünschten Effekten von Cabozantinib stehen unerwünschte Ereignisse (UE) gegenüber. In der Interventionsgruppe zeigten sich verglichen mit der Kontrollgruppe statistisch signifikant höhere Raten von UE (100 % versus 94,5 %), schwerwiegenden UE (42,1 % versus 22,9 %) sowie UE mit CTCAE-Schweregrad 3 oder 4 (76,2 % versus 37,6 %). Bei den Therapieabbrüchen wegen UE zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Die auf Basis der naiven Proportionen am häufigsten beobachteten UE im Interventionsarm (verglichen mit dem Kontrollarm) waren Diarrhö (63,1 % versus 33,0 %), Hand-Fuß-Syndrom (50,0 % versus 1,8 %), Gewichtsabnahme (47,7 % versus 10,1 %), verminderter Appetit (45,8 % versus 15,6 %), Übelkeit (43,0 % versus 21,1 %) und Fatigue (40,7 % versus 28,4 %).

Vor dem Hintergrund der in der Studie XL184-301 beobachteten hohen Rate an UE in den ersten acht Wochen der Behandlung und der hohen Rate an Dosismodifikationen hat die EMA im Rahmen der bedingten Zulassung eine weitere Studie als Auflage erteilt, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von verschiedenen Dosierungen von Cabozantinib weiter untersucht werden.

Fazit:

Den heterogenen Studienergebnissen im Endpunkt Gesamtüberleben mit statistisch nicht signifikanten Ergebnissen in der Gesamtpopulation und zum Teil statistisch signifikanten Vorteilen in einzelnen, zum Teil post hoc erhobenen Subgruppen stehen statistisch signifikante Nachteile bei den schweren unerwünschten Ereignissen (SUE) gegenüber. Insbesondere bei gastrointestinalen UEs wie Diarrhö, Gewichtsabnahme, Übelkeit sowie

auch bei vermindertem Appetit, PPE-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom) und Fatigue zeigten sich ebenfalls Nachteile.

Aufgrund des langjährigen Verlaufs der Erkrankung, mit langsamem Fortschreiten bei zum Teil guter Lebensqualität der erkrankten Patienten, ist der Zeitpunkt des Therapiebeginns von besonderer Bedeutung, insbesondere da mit der Therapie mit Cabozantinib neben den positiven Wirkungen auch relevante Nebenwirkungen für die Patienten verbunden sind. Die Studienergebnisse zu Cabozantinib zeigen, dass insbesondere Patienten mit weiter fortgeschrittener Erkrankung, zum Beispiel mit bereits eingeschränktem Allgemeinzustand (ECOG 1-2), von einer Behandlung mit Cabozantinib profitieren.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu Mortalität und Nebenwirkungen und den fehlenden bewertbaren Daten zu Morbidität und Lebensqualität ergibt sich für Cabozantinib eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier, der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Cabozantinib fest.

Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Geltungsdauer einer bedingten Zulassung beträgt ein Jahr und kann jährlich verlängert werden (vgl. Art. 14 Abs. 7 VO 726/2004 i.V.m. Art. 6 Abs. 1 VO 507/2006).

Vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet ist, der EMA weitere umfassende klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels Cometriq® zur Prüfung vorzulegen, die für die Bewertung des Zusatznutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können, ist die Befristung des Beschlusses gerechtfertigt. Sie ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der aufgrund der bedingten Zulassung gegenüber der Zulassungsbehörde zu erbringenden Nachweise hinsichtlich Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V. Hierfür wird eine Befristung zum 1. Juni 2018 als angemessen erachtet. Bezüglich der zu erbringenden Nachweise fordert die EMA, dass weitere Daten zu Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten aus Studien vorgelegt werden, u. a. aus der Studie XL-184-401, in der insbesondere die Dosierung von Cabozantinib sowie der RET- und RAS- Mutationsstatus der Patienten weiter untersucht werden. Diese Daten sind dem G-BA für eine erneute Befassung vorzulegen.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Cabozantinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cabozantinib einzureichen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO). Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung bis zum 1. Juni 2018 nicht ausreichend ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Cabozantinib aus anderen Gründen zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

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

Zielpopulation: ca. 60-500 Patienten

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die in der

Bewertung des IQWiG angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Der vom pharmazeutischen Unternehmer verwendeten Spanne zur Schätzung des Anteils der Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom an allen Patienten mit Schilddrüsenkarzinom kann unter Berücksichtigung der Studie Hundahl et al. (1998) gefolgt werden, wodurch sich eine gegenüber dem Beschluss zu Vandetanib niedrigere Obergrenze der geschätzten Zielpopulation ergibt. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheiten in der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe der Zielpopulation nicht möglich.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cabozantinib soll durch in der Therapie von Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzten anderer Fachgruppen erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittelagentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. Dezember 2014).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Es sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 26. August 2013, eingegangen am 27. August 2013, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV angefordert. Das Beratungsgespräch fand am 7. November 2013 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 22. Juli 2014 ein Dossier eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Cabozantinib ist der 1. August 2014.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. November 2014 zusammen mit der Bewertung

der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. November 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Dezember 2014 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 13. Januar 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. Januar 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|-------------------------------------|---|
| AG § 35a | 15. Oktober 2013 | Beratung der Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV |
| Unterausschuss Arzneimittel | 22. Oktober 2013 | Beratung und Konsentierung der Antworten zur Beratungsanforderung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 9. September 2014 | Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers |
| Unterausschuss Arzneimittel | 28. Oktober 2014 | Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA |
| AG § 35a | 2. Dezember 2014 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 9. Dezember 2014 | Durchführung der mündlichen Anhörung |
| AG § 35a | 16. Dezember 2014 6. Januar 2015 | Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 13. Januar 2015 | Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 22. Januar 2015 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 22. Januar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken