



## **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 (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom)**

Vom 20. April 2017

### Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cabozantinib gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	5
2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses .....	11
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	11
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
2.4 Therapiekosten .....	13
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>16</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>16</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung 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

Der Wirkstoff Cabozantinib hat am 21.03.2014 die Zulassung zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierte Erkrankung erhalten und das Arzneimittel mit dem Handelsnamen Cometriq wurde am 01.08.2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Für diesen Wirkstoff wurde zudem am 09.09.2016 eine Zulassung zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer gegen VEGF (engl. vascular endothelial growth factor) gerichteten Therapie erteilt und das Arzneimittel mit diesem Anwendungsgebiet (Handelsname: Cabometyx) am 01.11.2016 in den Verkehr gebracht.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA fristgerecht zum 28.10.2016 das Dossier zur Nutzenbewertung von Cabozantinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Februar 2017 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und

damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Auf Basis der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 der VerfO hat der G-BA am 20. Dezember 2016 die ursprünglich für die Nutzenbewertung von Cabozantinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie Everolimus wie folgt geändert:

Nivolumab oder Everolimus.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> 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 im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cabozantinib gemäß Fachinformation

CABOMETYX ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor).

### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Cabozantinib, indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor), ist:

Nivolumab oder Everolimus

### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Neben Cabozantinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen (zum Teil mit zulassungsspezifischen Einschränkungen): Aldesleukin, Interferon alpha-2a, Axitinib, Everolimus, Lenvatinib, Nivolumab, Pazopanib, Sorafenib und Sunitinib.
- zu 2. Für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Operation und/oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) in Frage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur Symptomkontrolle in Abhängigkeit von Lokalisation und Symptomatik der Metastasen bleibt davon unberührt.
- zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:
- Lenvatinib: Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 16. März 2017
  - Nivolumab: Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. Oktober 2016
  - Axitinib: Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 21. März 2013
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Für die Therapiesituation nach einer vorangegangenen gegen VEGF gerichteten Therapie stellen nach Zulassungsstatus und entsprechenden Empfehlungen in den Leitlinien der Immun-Checkpoint-Inhibitor Nivolumab, der mTOR-Inhibitor Everolimus sowie der VEGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor Axitinib (nach Vortherapie mit Sunitinib oder einem Zytokin) geeignete Behandlungsoptionen dar.

In der Nutzenbewertung von Axitinib nach § 35a SGB V wurde am 21. März 2013 für Axitinib nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus festgestellt; für Patienten nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin konnte ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib festgestellt werden. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde aufgrund fehlender geeigneter Daten für eine Bewertung von Axitinib

versus Everolimus sowie relevanter Unsicherheiten in der der Bewertung zugrundeliegenden Datenlage bis zum 21. März 2017 befristet.

Nivolumab erhielt am 4. April 2016 die Zulassung zur Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie und führte in der Studie CA209-025 nach antiangiogenetischer Vortherapie gegenüber Everolimus zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens bei gleichzeitig bestehenden Vorteilen in den Endpunktkategorien Morbidität sowie in der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen. In der entsprechenden Nutzenbewertung von Nivolumab nach § 35a SGB V vom 20. Oktober 2016 konnte für Nivolumab nach antiangiogenetischer Vortherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt werden; nach Vortherapie mit Temsirolimus gegenüber Sunitinib konnte kein Zusatznutzen festgestellt werden.

Unter Einbeziehung der Ergebnisse der Nutzenbewertung zu Axitinib wird die insgesamt vorliegende Evidenz zu Axitinib, Everolimus sowie Nivolumab vom G-BA dahingehend bewertet, dass Axitinib in Relation zu Everolimus sowie Nivolumab keine gleichermaßen zweckmäßige Alternative darstellt.

Mit Lenvatinib (Kispilyx<sup>®</sup>) steht im vorliegenden Anwendungsgebiet seit kurzem ein neuer Wirkstoff aus der Gruppe der Multikinase-Inhibitoren zur Verfügung, dessen therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

#### Änderung der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Cabozantinib wurde ursprünglich Everolimus als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Infolge des zeitlich nach der Festlegung der ursprünglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie gefassten Beschlusses über die Nutzenbewertung von Nivolumab vom 20. Oktober 2016 wurde Nivolumab trotz der relativ kurzen Erfahrung in der praktischen Anwendung als alternative zweckmäßige Vergleichstherapie ergänzt.

Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib bleibt hiervon unberührt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

#### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cabozantinib wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF liegt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

#### Begründung:

Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Zulassungsstudie METEOR herangezogen.

METEOR ist eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie, in der 658 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Cabozantinib (330 Patienten) oder Everolimus (328 Patienten) zugeteilt wurden. Den primären Endpunkt der Studie bildete das progressionsfreie Überleben (PFS), sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität und Nebenwirkungen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert

nach Anzahl der Vortherapien mit einem gegen VEGF gerichteten Tyrosinkinaseinhibitor (TKI; 1 versus  $\geq 2$ ) und nach Anzahl der Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)-Risikofaktoren (0 versus 1 versus 2 bis 3 gemäß elektronischem Fallberichtsbogen (eCRF)).

Ursprünglich waren vorab zwei ereignisfallgetriebene Analysen geplant – eine Interimsanalyse für den primären Endpunkt PFS nach 259 Progressionen und eine finale Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben nach mindestens 408 Todesfällen. In Absprache mit der European Medicines Agency (EMA) erfolgte ein weiterer, nicht vorab geplanter Datenschnitt für das Gesamtüberleben zum 31.12.2015. Somit erfolgte der erste Datenschnitt am 22.05.2015, der zweite (ungeplante) Datenschnitt am 31.12.2015 und der 3. Datenschnitt (finale Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben nach 430 Todesfällen) am 02.10.2016. Neben dem Gesamtüberleben wurden zu allen Datenschnitten die Nebenwirkungen erhoben, die Daten zu den Nebenwirkungen zum 2. und 3. Datenschnitt wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Verfügung gestellt. Für die Nutzenbewertung wurden für die jeweiligen Endpunktkategorien folgende Datenschnitte herangezogen: für die Mortalität und die Nebenwirkungen wird der 3. Datenschnitt und für die Morbidität der 1. Datenschnitt zugrunde gelegt.

In die Zulassungsstudie METEOR wurden erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem, klarzelligem Nierenzellkarzinom eingeschlossen, die mindestens eine Vortherapie mit einem VEGF-TKI erhalten hatten und die innerhalb von 6 Monaten während oder nach der letzten Dosis des vorangegangenen VEGF-TKI eine radiologisch dokumentierte Krankheitsprogression erlitten. Die Studienteilnehmer mussten sich in einem guten Allgemeinzustand befinden (Karnofsky-Index von  $\geq 70$  %, welches einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status [ECOG-PS] von 0 oder 1 entspricht). Sie waren im Mittel 62 Jahre alt und somit jünger als das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland (68 Jahre für Männer, 71 Jahre für Frauen). In die Studie wurden keine Patienten mit einem nicht klarzelligem histologischen Subtyp und mit einer gegen VEGF gerichteten Bevacizumab-Vortherapie eingeschlossen, obwohl diese Eingrenzungen in der Behandlung laut Anwendungsgebiet grundsätzlich nicht bestehen.

Insgesamt bestehen aufgrund dessen Diskrepanzen zwischen der Studienpopulation und der Versorgungsrealität.

Die Behandlung von Cabozantinib oder Everolimus wurde in beiden Studienarmen durchgeführt, solange ein klinischer Nutzen bestand, keine inakzeptable Toxizität auftrat oder eine nachfolgende systemische antineoplastische Therapie erforderlich war. Die Behandlung konnte auch nach eintretender Krankheitsprogression weitergeführt werden. Nach Abbruch der Studienmedikation konnten die Patienten uneingeschränkt mit Folgetherapien behandelt werden, ein Wechsel von dem Vergleichsarm in den Interventionsarm war jedoch nicht erlaubt. PD-1/ PD-L1-zielgerichtete Therapien kamen bei 14 % der Patienten im Cabozantinib-Arm und 16 % im Everolimus-Arm zum Einsatz.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

##### *Gesamtüberleben*

Für das in der Studie METEOR erhobene Gesamtüberleben liegen drei Datenschnitte vor: 22.05.2015, 31.12.2015 und 02.10.2016. Die Behandlung mit Cabozantinib zeigte im Vergleich zu Everolimus im Gesamtüberleben zu allen drei Datenschnitten einen statistisch signifikanten Vorteil.

Ein statistisch signifikant verlängertes Gesamtüberleben durch Cabozantinib gegenüber Everolimus zeigte sich zum 1. Datenschnitt (22.05.2015; Hazard Ratio (HR): 0,68, 95%-

Konfidenzintervall (KI) [0,51; 0,90];  $p = 0,006$ ) und zum 2. Datenschnitt (31.12.2015) mit einer medianen Überlebenszeit 21,4 Monaten (Cabozantinib) gegenüber 16,5 Monaten (Everolimus) und einer absoluten Differenz von +4,9 Monaten (HR: 0,67, 95%-KI [0,53; 0,83];  $p < 0,001$ ).

Aufgrund der höchsten Datenreife wird für die vorliegende Nutzenbewertung der 3. Datenschnitt (finale Analyse; 02.10.2016) herangezogen: Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil durch die Behandlung mit Cabozantinib mit einer medianen Überlebenszeit von 21,4 Monaten (Cabozantinib) gegenüber von 17,1 Monaten (Everolimus) mit einer absoluten Differenz von +4,3 Monaten im Median (HR: 0,70, 95%-KI [0,58; 0,85];  $p < 0,001$ ).

### Morbidität

Für die Erfassung der Daten zur Morbidität wurden Ereignisse alle 4 Wochen (ab der 25. Woche alle 8 Wochen) bis zum Tag der letzten Tumoruntersuchung mittels bildgebender Verfahren erhoben, wobei die letzte Tumoruntersuchung zum Therapieabbruch oder 8 Wochen nach Feststellung des radiologischen Progresses erfolgte.

### *Skelettassoziierte Ereignisse*

Der Endpunkt skelettassoziierte Ereignisse ist ein kombinierter Endpunkt, der sich aus folgenden vier Einzelkomponenten zusammensetzt: Knochenbestrahlung (operationalisiert als palliative Behandlung schmerzhafter Läsionen oder die Behandlung / Prävention von Frakturen oder Rückenmarkskompressionen), pathologische Frakturen (operationalisiert als symptomatische Frakturen), Rückenmarkskompression (operationalisiert als neurologische Beeinträchtigung oder Schmerzen infolge von Druck durch Metastasen auf das Rückenmark und operativer Eingriff am Knochen (operationalisiert als chirurgischer Eingriff zur Behandlung oder Prävention drohender pathologischer Frakturen oder von Rückenmarkskompression). Der Endpunkt skelettassoziierte Ereignisse wird in der vorliegenden Operationalisierung der Einzelkomponenten als patientenrelevant angesehen. Für die Nutzenbewertung wurden im Stellungnahmeverfahren verwertbare Auswertungen zum 1. Datenschnitt vorgelegt, die jedoch keine Auswertung dieser Einzelkomponenten umfassen.

Für die Nutzenbewertung kann daher lediglich das vorgelegte Ergebnis des Summenscore der skelettassoziierten Ereignisse zum 1. Datenschnitt herangezogen werden, das zwischen beiden Studienarmen keinen statistisch signifikanten Unterschied aufzeigt.

### *Symptomatik (FKSI-DRS und FKSI-15)*

Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde durch den Functional Assessment of Cancer Therapy- Kidney Symptom Index (FKSI-19)- Fragebogen erfasst. Der FKSI-19 ist nicht ausreichend validiert. 15 der 19 Fragen des FKSI-19 werden im FKSI-15 zusammengefasst, von diesen sind wiederum 9 in der Skala FKSI- Disease related Symptoms (DRS) enthalten. Sowohl der FKSI-15 als auch der FKSI-DRS sind ausreichend validierte Instrumente zur Morbidität. Da der FKSI-DRS gezielt die krankheitsspezifischen Symptome des Nierenzellkarzinoms umfasst, wird diesem ein höheres Gewicht beigemessen als dem FKSI-15. Letzterer umfasst auch Fragen zu Nebenwirkungen und allgemeine Fragen.

Im Stellungnahmeverfahren reichte der pharmazeutische Unternehmer post-hoc-Analysen zum FKSI-DRS und FKSI-15 nach, die vom pharmazeutischen Unternehmer für das Dossier geplant waren, aber nicht im Dossier vorgelegt wurden. Auswertungen zum 2. und 3. Datenschnitt fehlen.

Für beide Skalen erfolgte die Auswertung durch Gruppenvergleich der mittleren Veränderung zum Beobachtungsende im Vergleich zu Baseline. Fehlende Werte wurden anhand eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) ersetzt.

Die Mittelwertdifferenz des FKSI-15 zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Der Unterschied der Mittelwertdifferenz des FKSI-DRS ist zugunsten von Cabozantinib statistisch signifikant. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz des Gruppenunterschieds hat der pU die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) herangezogen. Die Berechnung des Hedges' g durch den pU ist jedoch nicht plausibel, weshalb das Ergebnis des FKSI-DRS insgesamt nicht interpretierbar ist.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der mittels der EQ-5D visuellen Analogskala (VAS) erhobene Endpunkt Gesundheitszustand ist in der Endpunktkategorie Morbidität patientenrelevant. Der Patient schätzt seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein. Der pharmazeutische Unternehmer legte Auswertungen mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) vor, das auf Änderung gegenüber den Ausgangswerten basiert.

Daten zum 2. Datenschnitt liegen nicht vor.

Für die Nutzenbewertung können daher ausschließlich die zum 1. Datenschnitt verwertbaren Daten des Gesundheitszustandes herangezogen werden, die zwischen beiden Studienarmen keinen statistisch signifikanten Unterschied aufzeigen.

#### *Progressionsfreies Überleben*

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ (PFS) wurde in der Studie METEOR als Zeit zwischen Randomisierung und dem radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung oder dem Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Die primäre Analyse des PFS sollte erfolgen, sobald mindestens 259 Progressen in beiden Studienarmen erreicht wurden. Der Datenschnitt für die primäre Analyse des PFS erfolgte zum 22.05.2015: Das mediane PFS unterschied sich zwischen den Behandlungsarmen mit einer absoluten Differenz von +3,5 Monaten statistisch signifikant (7,4 versus 3,9 Monate im Median für Cabozantinib versus Everolimus; HR 0,52, 95%-KI [0,43; 0,64],  $p < 0,001$ ).

Das PFS ist ein kombinierter Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie METEOR über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben.

Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich anhand bildgebender Verfahren (gemäß dem Algorithmus der Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (RECIST) in der Version 1.1).

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

#### Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie METEOR keine validen Daten erhoben.

In der Studie METEOR verwendete der pharmazeutische Unternehmer den Fragebogen FKSI-19 zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Bei dem FKSI-19 handelt

es sich um eine Weiterentwicklung der validierten Instrumente FKSI-15 und FKSI-DRS. Der FKSI-19 und seine Subskalen können für die Bewertung nicht herangezogen werden, weil das im Vergleich zum FKSI-15 um 4 Items erweiterte Instrument nicht ausreichend validiert wurde.

### Nebenwirkungen

Für die Nebenwirkungen legte der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier Auswertungen zum ersten Datenschnitt (22.05.2015) vor. Diese Auswertungen zu Nebenwirkungen umfassen auch Ereignisse, die gemäß Einschätzung der Prüfarzte auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der Nebenwirkungen zum 2. Datenschnitt (31.12.2015) und 3. Datenschnitt (02.10.2016) vor – hierbei jeweils mit und ohne Erfassung von Ereignissen, die mit der klinischen Progression der Grunderkrankung assoziiert sind.

Der pharmazeutische Unternehmer stellt ausschließlich Überlebenszeitanalysen zu Gesamtraten und auf Basis der im 1. Datenschnitt ausgewählten spezifischen unerwünschten (UE) Ereignisse dar. Da eine Darstellung aller UE, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE), schweren UE (CTCAE  $\geq$  Grad 3) und Abbrüche wegen UE nach Systemorganklassen (SOC) und bevorzugten Begriffen (PT) für den 3. Datenschnitt fehlt, kann nicht überprüft werden, ob die Identifizierung spezifischer UE auf Basis des 1. Datenschnitts auch für weitere Datenschnitte relevant ist.

Der Bewertung der Nebenwirkungen werden die reifsten Ergebnisse auf Basis des 3. Datenschnitts zugrunde gelegt. Der Nutzenbewertung werden die Auswertungen zu SUE, schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad  $\geq$  3) und Abbrüchen aufgrund von UE zugrunde gelegt, die keine Ereignisse umfassen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind.

In den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und Abbrüchen aufgrund UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Unter Cabozantinib traten schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad  $\geq$  3) insgesamt bei mehr Patienten auf als unter Everolimus (80% versus 68%), wobei diese Ereignisse unter Cabozantinib auch statistisch signifikant früher eintraten (2,2 Monate im Cabozantinib-Arm versus 3,6 Monate im Everolimus-Arm; HR 1,23, 95%-KI [1,03; 1,47],  $p = 0,023$ ).

Nachteile unter Cabozantinib zeigen sich in den Nebenwirkungen der Systemorganklasse (SOC) „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Gefäßerkrankungen“ – sie traten unter Cabozantinib häufiger auf. Dieser Unterschied ist bei den Patienten in der SOC „Gefäßerkrankungen“ besonders ausgeprägt (47% unter Cabozantinib versus 16% unter Everolimus). Die Analysen der Zeit bis zum ersten Ereignis bestätigen zudem ein statistisch signifikant früheres Eintreten beider Ereignisse unter Cabozantinib, wobei insbesondere das Hazard Ratio der SOC „Gefäßerkrankungen“ unter Cabozantinib hoch ausfällt (HR 3,23, 95%-KI [2,36; 4,41],  $p < 0,001$ ).

Nachteile unter Cabozantinib zeigen sich zudem in den Nebenwirkungen der bevorzugten Begriffe (PT) „Diarrhö“ und „Hypertonie“ – diese traten bei Patienten unter Cabozantinib deutlich häufiger auf als unter Everolimus (75% versus 30% und 37% versus 8%). Der Anteil der Patienten mit schweren UE (CTCAE  $\geq$  3) war bei beiden Ereignissen im Cabozantinib-Arm erhöht (13% versus 8% und 15% versus 3,7%). Die Analysen der Zeit bis zum ersten Ereignis zeigten auch, dass beide Ereignisse unter Cabozantinib mit einem hohem Hazard Ratio statistisch signifikant früher eintraten (HR 3,85, 95%-KI [3,02 4,90],  $p < 0,001$  und HR 5,29, 95%-KI [3,46; 8,09],  $p < 0,001$ ).

Ein ausgeprägter Nachteil von Cabozantinib besteht bei den Nebenwirkungen hinsichtlich des PT „palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom“ (im Folgenden: Hand-Fuß-Syndrom): Das Hand-Fuß-Syndrom trat unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus bei mehr Patienten auf (44% versus 6%) auf und erreichte bei mehr Patienten Schweregrade von CTCAE Grad  $\geq 3$  (8,5% versus 0,9%). Die Time-to-Event-Analysen bestätigen zudem, dass das Hand-Fuß-Syndrom unter Cabozantinib mit einem ausgeprägt hohem Hazard Ratio statistisch signifikant früher eintrat (HR 9,03, 95%-KI [5,59; 14,58],  $p < 0,001$ ).

Vorteile unter Cabozantinib zeigen sich in Nebenwirkungen der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ sowie des PT „Anämie“ – diese traten unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus seltener auf (27% versus 44% und 20% versus 40%). Die Analysen der Zeit bis zum ersten Ereignis unterstützen diese Vorteile dahingehend, dass beide Ereignisse unter Cabozantinib statistisch signifikant später eintraten (HR 0,38, 95%-KI [0,29; 0,50],  $p < 0,001$  und HR 0,29, 95%-KI [0,22; 0,40],  $p < 0,001$ ).

Zusammenfassend zeigen die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen überwiegend Nachteile für Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus auf, insbesondere bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad 3-4), den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Gefäßkrankungen“, den PT „Diarrhö“ und „Hypertonie und besonders ausgeprägt bei dem PT „Hand-Fuß-Syndrom“.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF liegen aus der Studie METEOR Ergebnisse zu Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität und Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus vor.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen, dass durch Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt wird, die als eine relevante Verbesserung bewertet wird. Die Ergebnisse zur Morbidität zeigen keinen Unterschied zwischen Cabozantinib und Everolimus auf. Valide Daten zur Lebensqualität wurden für die Nutzenbewertung nicht vorgelegt, wobei den Aussagen zu diesem Endpunkt insbesondere in der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen wird. Die Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigen relevante Nachteile für Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus, insbesondere bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad 3-4), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Gefäßkrankungen, Diarrhö und Hypertonie und besonders ausgeprägt bei dem Hand-Fuß-Syndrom.

In der Gesamtbetrachtung stehen positive Effekte beim verlängerten Gesamtüberleben negativen Effekten auf Ebene der Nebenwirkungen gegenüber. Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten in der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten wissenschaftlichen Datengrundlage in den Endpunkten Nebenwirkungen und skelettassoziierten Ereignissen (Morbidität) als nicht quantifizierbar ein.

### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der Phase-3-Zulassungsstudie METEOR, in der Cabozantinib in einem randomisierten, kontrollierten, offenen Vergleich direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus verglichen wurde. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für das Gesamtüberleben (Mortalität) als niedrig eingestuft. Bei den patientenberichteten Endpunkten der Kategorie Morbidität ist aufgrund der fehlenden Verblindung und des hohen Anteils potenziell informativer Zensierung ein hohes Verzerrungspotenzial zu berücksichtigen. Bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung als potenziell hoch eingeschätzt.

Im innerhalb des Stellungnahmeverfahrens vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Addendum des Studienberichts zum 3. Datenschnitt fehlen sämtliche Ergebnistabellen aus Abschnitt 14. Für den kombinierten Endpunkt skelettassoziierte Ereignisse (Morbidität) wurden für die Nutzenbewertung ausschließlich Auswertungen zum 1. Datenschnitt ohne Analyse der Einzelkomponenten vorgelegt – auch die laut Studienprotokoll vorgesehenen und gemäß dem Addendum des Studienberichts für den 3. Datenschnitt durchgeführten Auswertungen wurden nicht vorgelegt. In der Endpunktkategorie Morbidität wurden innerhalb des Stellungnahmeverfahrens für den Endpunkt Symptomatik keine Auswertungen der Fragebögen FKSI-DRS und FKSI-15 für den 3. Datenschnitt vorgelegt. Für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen stellte der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich Überlebenszeitanalysen zu Gesamtraten und auf Basis der im 1. Datenschnitt ausgewählten spezifischen UE dar. Da jedoch auch die Darstellung aller UE, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE), schweren UE (CTCAE  $\geq$  Grad 3) und Abbrüche wegen UE nach Systemorganklassen (SOC) und bevorzugten Begriffen (PT) hierzu fehlt, kann nicht überprüft werden, ob die Identifizierung spezifischer UE auf Basis des 1. Datenschnitts auch für nachfolgende Datenschnitte relevant ist.

Aufgrund der offenen Fragestellungen zu den vorgelegten Daten zum 3. Datenschnitt für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen und für den zum kombinierten Endpunkt skelettassoziierte Ereignisse (Morbidität) sind – auch unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials bei den oben beschriebenen Endpunkten – in der Gesamtbewertung des Zusatznutzens auf Basis der vorliegenden Datenlage keine belastbaren Aussagen möglich. Dies rechtfertigt eine Herabstufung der Aussagesicherheit.

Zusammenfassend wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen daher in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

### **Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses**

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Cabozantinib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Der Beschluss über die Nutzenbewertung ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts (BSG) zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Bestehen und das Ausmaß eines Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen gemacht werden können (vgl. zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V BSG, Urteil vom 01.03.2011 B 1 KR 7/10 R, Rn. 65). Erforderlich ist dabei der Nachweis des Zusatznutzens in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen auf der Grundlage wissenschaftlich einwandfrei geführter Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Therapierrelevanz.

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise sowohl im Umfang als auch in der Aussagesicherheit als nicht ausreichend: Für die Nutzenbewertung wurde keine der in Abschnitt 14 im Addendum des Studienberichts zum 3. Datenschnitt verzeichneten Ergebnistabellen vorgelegt. So wurden auch die für den kombinierten Endpunkt skelettassoziierte Ereignisse (Morbidität) für die Nutzenbewertung nicht die laut Studienprotokoll vorgesehenen und gemäß dem Addendum des Studienberichts für den 3. Datenschnitt durchgeführten Auswertungen vorgelegt. Für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen stellte der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich Überlebenszeitanalysen zu Gesamtraten und auf Basis der im 1. Datenschnitt ausgewählten spezifischen unerwünschter Ereignisse dar. Da jedoch auch die Darstellung aller UE, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE), schweren UE (CTCAE  $\geq$  Grad 3) und Abbrüche wegen UE nach SOC und PT hierzu fehlt, kann nicht überprüft werden, ob die Identifizierung spezifischer UE auf Basis der UE des 1. Datenschnitts auch für nachfolgende Datenschnitte relevant ist.

Zusammengefasst sind aufgrund der oben genannten offenen Fragestellungen auf Basis der vorliegenden Datenlage die Nutzenbewertung keine belastbaren Aussagen möglich, weshalb nicht mit der erforderlichen Sicherheit festgestellt werden kann, dass Cabozantinib einen ausreichend wissenschaftlich belegten Zusatznutzen hat.

Diese Befunde rechtfertigen es, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine Bewertung ermöglichen, ob der Zusatznutzen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

#### Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen für die Studie METEOR belastbare Daten zu folgenden entscheidungsrelevanten offenen Fragestellungen für die Nutzenbewertung vorgelegt werden, die insbesondere den 3. Datenschnitt umfassen:

Die für den kombinierten Endpunkt skelettassoziierte Ereignisse (Morbidität) laut Studienprotokoll vorgesehenen und gemäß dem Addendum des Studienberichts für den 3. Datenschnitt durchgeführten Auswertungen sind vorzulegen. Dabei sind neben dem Gesamtscore auch Ergebnisse zu den Einzelkomponenten aufbereitet darzustellen.

Für die Fragebögen zur Symptomatik FKSI-DRS und FKSI-15 sollen Auswertungen vorgelegt werden, die den 3. Datenschnitt umfassen.

Alle Nebenwirkungen sollen für den 3. Datenschnitt adäquat und vollständig ausgewertet vorgelegt werden. Dabei sollen die UE differenziert nach SOC und PT und Schweregrad (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE [CTCAE  $\geq$  Grad 3]) und Abbrüche wegen UE auf Basis des 3. Datenschnitts dargelegt werden, um spezifische UE identifizieren zu können.

Hierfür wird eine Frist von 6 Monaten als angemessen erachtet. Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Cabozantinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Cabozantinib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Cabozantinib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 Verfo) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die Herleitung der vom pharmazeutischen Unternehmer berechneten Patientenzahl ist mit Unsicherheiten behaftet, weil sie nicht in allen Schritten methodisch nachvollziehbar ist. Dadurch, dass Patienten vernachlässigt werden, bei denen einerseits bereits in den Vorjahren ein fortgeschrittenes Stadium diagnostiziert wurde und die andererseits aus früherer Diagnosestellung aus den Vorjahren heraus in ein fortgeschrittenes Stadium in 2016 progredieren, wird die Anzahl unterschätzt. Weiterhin wird die Anzahl unterschätzt durch die ausschließliche Berücksichtigung von Patienten, die nur in der Erstlinie mit einer anti-VEGF-Therapie behandelt wurden, wodurch Patienten vernachlässigt werden, die eine anti-VEGF-Therapie in nachfolgenden Therapielinien erhalten haben. Durch den Einschluss von Patienten mit Stadium T3 und T4, werden zudem Patienten einberechnet, die statt einer systemischen Therapie eine Operation erhalten haben, was eine Überschätzung der Anzahl zur Folge haben kann.

Die im vorliegenden Verfahren vorgelegten Patientenzahlen stellen nach Auffassung des G-BA keine eindeutig bessere Schätzung gegenüber der Feststellung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet aus dem Beschluss über die Nutzenbewertung zu Nivolumab vom 20. Oktober 2016 dar, welche daher weiterhin herangezogen werden.

## 2.3 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 Cabozantinib unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Februar 2017):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004163/WC500214071.pdf](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.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. April 2017).

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreise als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V erhoben.

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

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).

Den Angaben für den Bedarf von Cabozantinib wird die entsprechend der Fachinformation für Cabometyx (Stand: September 2016) empfohlene Dosierung zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF zugrunde gelegt.

Mit dem Wirkstoff Cabozantinib sind zwei Arzneimittel verfügbar. Nach § 130 b SGB V Absatz 3a Satz 1 gilt der nach Absatz 1 vereinbarte Erstattungsbetrag einschließlich der Vereinbarungen für die Anerkennung von Praxisbesonderheiten nach Absatz 2 für alle Arzneimittel mit dem gleichen neuen Wirkstoff, die ab dem 1. Januar 2011 in Verkehr gebracht worden sind. Somit ist für die Kosten von Cabozantinib für das Arzneimittel Cabometyx (Cabozantinib-Tabletten) der Erstattungsbetrag von Cometriq (Cabozantinib-Kapseln) zugrunde zu legen. Vor diesem Hintergrund steht die Berechnung der Jahrestherapiekosten für Carbozantib in seiner zulassungsrechtlichen Ausprägung als Cabometyx unter dem Vorbehalt von § 130 b SGB V Absatz 3a SGB V.

Da der Beschluss die tatsächlichen der GKV entstehenden Kosten zum Zeitpunkt der Beschlussfassung abbildet, wird der in der der Lauer-Fischer-Taxe gelistete, auf Basis von Herstellerangaben ausgewiesene Preis zugrunde gelegt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cabozantinib	1 x täglich, kontinuierlich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Everolimus	1 x täglich, kontinuierlich	kontinuierlich	365	365
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26 <sup>2</sup>	1	26

<sup>2</sup> Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cabozantinib	60 mg	60 mg	1 x 60 mg	365	365 Tabletten mit 60 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Everolimus	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 Tabletten mit 10 mg
Nivolumab	3 mg/kg	228,9 mg	1 x 40 mg 2 x 100 mg	26	26 Durchstechflaschen mit 40 mg 52 Durchstechflaschen mit 100 mg

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Cabozantinib	9004,93 € 60 mg, 30 Tabletten	7881,02 € [1,77 € <sup>3</sup> ; 511,00 € <sup>4</sup> ; 611,14 <sup>5</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Everolimus	14 051,64 € 10 mg, 90 Tabletten	13 250,65 € [1,77 € <sup>3</sup> ; 799,22 € <sup>4</sup> ]
Nivolumab	590,04 € 40 mg, 1 Durchstechflasche 1 458,62 € 100 mg, 1 Durchstechflasche	556,21 € [1,77 € <sup>3</sup> ; 32,06 € <sup>4</sup> ] 1 376,70 € [1,77 € <sup>3</sup> ; 80,15 € <sup>4</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. April 2017

<sup>3</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>4</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

<sup>5</sup> Rabatt gemäß Preisermäßigung des AVWG, § 130a SGB V

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelhafte Laborleistungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung, hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekenverkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **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 29. April 2016, eingegangen am 28. April 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmä-

ßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. Juni 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 30. Juni 2016 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 21. Juli 2016 fand am 20. September 2016 eine Überprüfung und Anpassung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Aufgrund der Weiterentwicklung des Stands der medizinischen Erkenntnisse wurde die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie erneut überprüft und am 20. Dezember 2016 durch den Unterausschuss Arzneimittel geändert.

Am 28. Oktober 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cabozantinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. Oktober 2016 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Cabozantinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Januar 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Februar 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Februar 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 7. März 2017 statt.

Mit Schreiben vom 7. März 2017 und vom 21. März 2017 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 30. März 2017 übermittelt.

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 11. April 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. April 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	21. Juni 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	20. September 2016	Überprüfung und Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive Opinion

Unterausschuss Arzneimittel	20. Dezember 2016	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	28. Februar 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	14. März 2017 28. März 2017 4. April 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. April 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. April 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. April 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken