

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 (Neubewertung nach Fristablauf)

Vom 5. April 2018

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
	2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cabozantinib (Cabometyx™) gemäß Fachinformation	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
	2.4 Therapiekosten	10
3.	Bürokratiekosten	13
4.	Verfahrensablauf	13

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 folgenden 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. März 2014 die Zulassung zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung erhalten. Das Arzneimittel mit dem Handelsnamen Cometriq wurde am 01. August 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Für diesen Wirkstoff wurde zudem am 09. September 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. November 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. Oktober 2016 das Dossier zur Nutzenbewertung von Cabozantinib in dem neuen Anwendungsgebiet beim G-BA eingereicht.

Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 20. April 2017 wurde eine Befristung bis zum 15. Oktober 2017 ausgesprochen. Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-

NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfo beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Cabozantinib am Tag des Fristablaufs erneut.

Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer am 13. Oktober 2017 beim G-BA das abschließende Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Cabozantinib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eingereicht (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 Verfo).

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Januar 2018 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 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 der vom IQWiG erstellten Addenda 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 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 im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cabozantinib (Cabometyx™) 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

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

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.

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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. September 2017
- 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 bzw. der vorliegenden Evidenz grundsätzlich der Immun-Checkpoint-Inhibitor Nivolumab, der mTOR-Inhibitor Everolimus sowie die VEGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren Axitinib (nach Vortherapie mit Sunitinib) und Lenvatinib in Kombination mit Everolimus geeignete Behandlungsoptionen für den Vergleich mit Cabozantinib dar.

Laut Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35 a SGBV vom 21. September 2017 ist ein Zusatznutzen von Axitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Für die Nutzenbewertung standen keine geeigneten Ergebnisse im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Verfügung.

In der Nutzenbewertung von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus (Beschluss vom 16. März 2017) hatte sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ergeben. Die Geltungsdauer des Beschlusses wurde bis zum 31. Dezember 2020 befristet, da die vorgelegten Nachweise sowohl im Umfang als auch in der Aussagesicherheit als nicht ausreichend bewertet wurden.

Insgesamt ist der therapeutische Stellenwert der Behandlungsoptionen Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und Axitinib noch nicht abschließend beurteilbar, weshalb die Wirkstoffe Lenvatinib und Axitinib nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen werden.

Für Nivolumab wurde in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt (Beschluss vom 20. Oktober 2016). In der vorgelegten Studie führte Nivolumab 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. Zudem wird in den neueren, aktuellen Leitlinien Nivolumab als eine Therapie der ersten Wahl empfohlen.

Allerdings lässt sich nicht ableiten, dass ausschließlich Nivolumab den derzeitigen Therapiestandard in der Behandlung von Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie adäquat abbilden würde.

Unter Gesamtschau der vorliegenden Evidenz und der Ergebnisse der Nutzenbewertungen wurden daher sowohl Nivolumab als auch Everolimus als zweckmäßige Vergleichstherapien für Patienten nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF bestimmt.

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 ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für den Nachweis des Zusatznutzens zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Zulassungsstudie METEOR heran. Bei der Studie METEOR handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie, in welcher Cabozantinib gegenüber Everolimus verglichen wurde.

In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem, metastasierenden, klarzelligem Nierenzellkarzinom, welche mindestens eine gegen VEGF gerichtete Vortherapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor erhalten hatten und bei denen während dieser Therapie oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis eine radiologisch dokumentierte Tumorprogression festgestellt wurde. Die Studienteilnehmer mussten sich in einem guten Allgemeinzustand befinden (Karnofsky-Status $\geq 70\%$, entspricht einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status [ECOG-PS] von 0 oder 1). Die eingeschlossenen Patienten 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 klarzelligen histologischen Subtyp und mit einer gegen VEGF gerichteten Bevacizumab-Vortherapie eingeschlossen, obwohl diese Eingrenzungen in der Behandlung laut Anwendungsgebiet grundsätzlich nicht bestehen.

658 Patienten wurden durch Randomisierung im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Cabozantinib (330 Patienten) oder Everolimus (328 Patienten) zugeteilt. Die Stratifizierung erfolgte nach Anzahl der Vortherapien mit einem gegen VEGF gerichteten Tyrosinkinaseinhibitor (TKI; 1 versus ≥ 2) und nach Anzahl an Risikofaktoren nach MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center; 0 versus 1 versus 2-3).

Den primären Endpunkt der Studie bildete das progressionsfreie Überleben (PFS), sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Morbidität und Nebenwirkungen.

Die Behandlung jeweils mit 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 nicht vorgesehen.

Ursprünglich waren vorab zwei ereignisfallgetriebene Analysen geplant – eine Interimsanalyse für den primären Endpunkt PFS nach 259 Progressionsereignissen 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. Dezember 2015. Somit erfolgte der erste Datenschnitt am 22. Mai 2015, der zweite (ungeplante) Datenschnitt am 31. Dezember 2015 und der 3. Datenschnitt (finale Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben nach 430 Todesfällen) am 02. Oktober 2016. Für die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung werden die Ergebnisse des 3. Datenschnittes herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Für die Behandlung mit Cabozantinib zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber der Behandlung mit Everolimus (Hazard Ratio (HR): 0,70, 95%-KI [0,58; 0,85], $p < 0,001$). In der Cabozantinib-Gruppe betrug die mediane Überlebenszeit 21,4 Monate gegenüber 17,1 Monaten in der Everolimus-Gruppe, welches einer Verlängerung der Überlebenszeit um 4,3 Monate entspricht.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das als primärer Endpunkt definierte progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in der vorliegenden Studie als Zeit zwischen Randomisierung und dem radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung oder dem Tod durch jegliche Ursache operationalisiert. Die Analyse des PFS erfolgte mit dem Erreichen von 259 Progressen in beiden Studienarmen. Das mediane PFS unterschied sich zwischen den Behandlungsarmen um absolut +3,5 Monate statistisch signifikant voneinander, zugunsten von Cabozantinib (7,4 versus 3,9 Monate; 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.

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.

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.

Es liegen weder für den kombinierten Endpunkt noch für die Einzelkomponenten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Symptomatik (FKSI-DRS)

Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde anhand des Fragebogens FKSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms), einer Subskala des FKSI-15, erhoben. Dieser umfasst 9 Fragen, welche auf die spezifischen Symptome von Patienten mit Nierenzellkarzinom abzielen.

In der Dossierbewertung des IQWiG wurden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen nicht herangezogen, da das für diese Analyse verwendete Responsekriterium – die MID – als nicht hinreichend validiert bewertet wird. Die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegte Validierungsstudie zur MID für den Fragebogen FKSI-DRS wird vom IQWiG aufgrund aktueller wissenschaftlicher Diskussionen als nicht mehr geeignet angesehen, um die Validität der MID zu belegen. Diese Beurteilung fußt insbesondere darauf, dass der Gesundheitszustand der Studienpopulation im Studienverlauf als zu stabil eingeschätzt wird, um daraus eine ankerbasierte MID für die Veränderung der Symptomatik abzuleiten.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

Die Ereigniszeitanalysen zeigen eine statistisch signifikante längere Dauer bis zur Verschlechterung der erhobenen Symptomatik in der Cabozantinib-Behandlungsgruppe (5,6 vs. 2,8 Monate; HR 0,67, 95%-KI [0,55; 0,83], $p < 0,001$).

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte mit Hilfe der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Für diesen legte der pU MMRM-Analysen vor.

Diese zeigen keinen statistischen Unterschied zwischen der Cabozantinib-Gruppe und der Everolimus-Gruppe.

Zusammenfassend kann hinsichtlich der Krankheitssymptomatik erhoben durch den FKSI-DRS ein Vorteil durch Cabozantinib festgestellt werden. Hinsichtlich der Endpunkte skelettassoziierte Ereignisse und Gesundheitszustand wurde kein Unterschied im Vergleich zu Everolimus gezeigt.

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 Instrumente FKSI-15 und FKSI-DRS. Der FKSI-19 und seine Subskalen können für die Bewertung nicht herangezogen werden, da das im Vergleich zum FKSI-15 um 4 Items erweiterte Instrument nicht ausreichend validiert wurde.

Nebenwirkungen

Bei allen Patienten in beiden Studienarmen wurde während der Studie mindestens ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert. Hinsichtlich der Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, der schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und der Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse stellt der pU Ereigniszeitanalysen sowohl mit als auch ohne Erfassung von Ereignissen, welche auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, dar. Im Stellungnahmeverfahren spezifizierte der pU die Angaben zum Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Herangezogen werden jeweils die Analysen ohne Erfassung von Progressionsereignissen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten im Cabozantinib-Behandlungsarm bei 47 % und im Everolimus-Behandlungsarm bei 45 % der Patienten auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den Ereigniszeitanalysen.

Unter Cabozantinib waren insgesamt häufiger Patienten von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) betroffen als unter Everolimus (80% versus 68%). Diese Ereignisse traten unter Cabozantinib auch statistisch signifikant früher ein (2,2 Monate im Cabozantinib-Arm versus 3,6 Monate im Everolimus-Arm; HR 1,23, 95 %-KI [1,03; 1,47], $p = 0,023$). Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region vor. Für die Studienteilnehmer in der Region Europa (vs. der anderen untersuchten Regionen) zeigt sich für Cabozantinib gegenüber Everolimus ein statistisch signifikanter Nachteil. Es bleibt jedoch unklar, ob die Effektmodifikation Rückschlüsse auf insgesamt die Region Europa, im Sinne von in allen Staaten gleichermaßen eintretende Effekte, zulässt oder ob die Unterschiede auf die verschiedenen Versorgungssysteme zurückzuführen sind.

In der Betrachtung des Endpunktes Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des relativen Risikos. Sowohl unter Cabozantinib als auch unter Everolimus brachen 27 % der Patienten die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Hinsichtlich des Hazard Ratios liegt ein geringfügiger statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cabozantinib vor (HR 0,72, 95 %-KI [0,54; 0,98], $p = 0,036$).

Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse ergeben sich sowohl Vor- als auch Nachteile von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus. Einen signifikanten Nachteil zeigt Cabozantinib bezüglich des Auftretens von Diarrhö, Hypertonie und des palmar-plantaren Erythrodyssäthesiesyndroms (Diarrhö: HR 3,85, 95 %-KI [3,02; 4,90], $p < 0,001$; Hypertonie: HR 5,29, 95 %-KI [3,46; 8,09], $p < 0,001$; palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom: HR 9,03, 95 %-KI [5,59; 14,58], $p < 0,001$). Der höhere Anteil an Patienten mit Hypertonie bedingt maßgeblich die Nachteile von Cabozantinib hinsichtlich der SOC „Gefäßerkrankungen“ (47% unter Cabozantinib versus 16% unter Everolimus). Vorteile weist Cabozantinib hingegen hinsichtlich des Auftretens der spezifischen UEs Anämie und Pneumonitis auf (Anämie: HR 0,29, 95 %-KI [0,22; 0,40], $p < 0,001$; Pneumonitis: HR 0,01 [0,00; 0,23], $p < 0,01$).

Zusammenfassend zeigen die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen überwiegend Nachteile für Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus auf. Dies ist insbesondere auf die Nachteile hinsichtlich schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) zurückzuführen, während in Bezug auf spezifische unerwünschte Ereignisse sowohl Vor- als auch Nachteile bestehen.

Gesamtbewertung

Für die erneute Nutzenbewertung 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 eine Behandlung mit Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt

wird, die als eine relevante Verbesserung mit einem beträchtlichen Ausmaß bewertet wird. Zudem zeigen sich für die Behandlung mit Cabozantinib positive Effekte auf die unter beiden Therapien zunehmende krankheitsspezifische Symptomatik. Zur Bewertung der Lebensqualität liegen keine validen Daten vor, wobei den Aussagen zu diesem Endpunkt insbesondere in der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen wird. In Bezug auf die Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigt Cabozantinib relevante Nachteile im Vergleich zu Everolimus, insbesondere durch eine Zunahme von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4), wohingegen die Daten zu spezifischen Nebenwirkungen sowohl Vor- als auch Nachteile aufweisen.

In der Gesamtbetrachtung stehen positive Effekte beim Gesamtüberleben und der Symptomatik überwiegend negativen Effekten bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die vorliegenden Daten ermöglichen keine Aussage zu Effekten auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

In einer Abwägungsentscheidung stuft der G-BA 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. Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

Das Verzerrungspotenzial 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 Zensurierung ein hohes Verzerrungspotenzial zu berücksichtigen. Bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung ebenfalls als hoch eingeschätzt.

Aufgrund des als niedrig eingestuften Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird eine Herabstufung der Aussagesicherheit insgesamt nicht als sachgerecht erachtet.

Die Aussagesicherheit wird auf Grundlage der vorliegenden Nachweise somit als „Hinweis“ eingestuft.

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 und nicht in allen Berechnungsschritten methodisch nachvollziehbar. Dadurch, dass Patienten nicht berücksichtigt 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 berechnete Patientenzahl tendenziell 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 unberücksichtigt bleiben, 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 sich aufgrund einer ausschließlich lokal fortgeschrittenen Erkrankung ohne Fernmetastasen oder regionären Lymphknotenmetastasen einer Operation anstelle einer systemischen Therapie unterzogen haben, was eine Überschätzung der Anzahl zur Folge haben kann.

Dem Beschluss werden die Berechnungen der Patientenanzahl aus der Nutzenbewertung zu Nivolumab (Beschluss vom 20. Oktober 2016) zugrunde gelegt, welche auch in der ersten Nutzenbewertung zu Cabozantinib herangezogen wurden, da die dort vorgenommene Herleitung nachwievor als valideste Schätzung bewertet wird und den Unsicherheiten bei der Herleitung der Patientenzahlen am besten Rechnung trägt.

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: 21. Februar 2017):

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-Taxe (Stand: 1. März 2018).

Behandlungsdauer:

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.

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 ²	1	26

Verbrauch:

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 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Den Angaben für den Bedarf von Cabozantinib wird die entsprechend der Fachinformation für Cabometyx (Stand: November 2017) empfohlene Dosierung zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF zugrunde gelegt.

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 Filmtabletten mit 60 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Everolimus	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 Tabletten mit 10 mg
Nivolumab	3 mg/kg Körpergewicht	228,9 mg	2 x 10 ml (10 mg/ml) 1 x 4 ml (10 mg/ml)	26	52 DFL mit 10 ml (10 mg/ml) 26 DFL mit 4 ml (10mg/ml)
Verwendete Abkürzungen: DFL = Durchstechflasche					

Kosten:

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

² Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Cabozantinib	6 269,32 € 60 mg, 30 Filmtabletten	5 912,78 € [1,77 € ³ ; 354,77 € ⁴]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Everolimus	14 051,64 € 10 mg, 90 Tabletten	13 250,65 € [1,77 € ³ ; 799,22 € ⁴]
Nivolumab	1 320,73 € 10 mg/ml, 10 ml Durchstechflasche	1 246,44 € [1,77 € ³ ; 72,52 € ⁴]
Nivolumab	534,88 € 10 mg/ml, 4 ml Durchstechflasche	504,10 € [1,77 € ³ ; 29,01 € ⁴]

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden 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, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

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.

³ Rabatt nach § 130 SGB V

⁴ Rabatt nach § 130a SGB V

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 Apothekeneinkaufspreis 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 28. April 2016, eingegangen am 28. April 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen 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 eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des beantragten 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 13. Oktober 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 5 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cabozantinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 16. Oktober 2017 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 11. Januar 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Januar 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Februar 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 19. Februar 2018 statt.

Mit Schreiben vom 19. Februar 2018 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Die vom IQWiG erstellten Addenda wurden dem G-BA am 9. März 2018 und am 16. März 2018 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 20. März 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. April 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. Juni 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	20. Dezember 2016	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	13. Februar 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	19. Februar 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	27. Februar 2018 13. März 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	20. März 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. April 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. April 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken