



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: Nierenzellkarzinom, Erstlinienbehandlung)

Vom 6. Dezember 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.....	7
2.1.4	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses	14
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	15
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	15
2.4	Therapiekosten	16
3.	Bürokratiekosten	19
4.	Verfahrensablauf	19

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 und das Arzneimittel mit dem Handelsnamen Cometriq® wurde am 1. August 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Für diesen Wirkstoff wurde zudem am 9. 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 1. November 2016 in den Verkehr gebracht.

Am 8. Mai 2018 hat Cabozantinib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet: (Cabometyx™ ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko)) erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 4. Juni 2018, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Cabozantinib mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. September 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 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 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 nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem Risiko (IMDC-Score 1-2)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a
oder
- Monotherapie mit Pazopanib
oder
- Monotherapie mit Sunitinib

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

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score \geq 3)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Temsirolimus
oder
- Sunitinib

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. 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. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen die Wirkstoffe Aldesleukin, Bevacizumab, Interferon alfa-2a, Pazopanib, Sunitinib, Temsirolimus und Tivozanib zur Verfügung.

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. Es liegen folgende Beschlüsse über Arzneimittelanwendungen vor:

Anlage VI der AM-RL – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten; Teil B: Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind (Stand: Oktober 2017):

- Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms – Beschluss vom 8. Juni 2016

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Tivozanib: Beschluss vom 19. April 2018

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms liegen systematische Übersichtsarbeiten und Empfehlungen aus Leitlinien vor. Basierend auf diesen kommen Bevacizumab in Kombination mit Interferon-alpha, Pazopanib, Sunitinib oder Temsirolimus als Therapieoptionen in Betracht.

In der vorliegenden Evidenz wurden Bevacizumab in Kombination mit Interferon-alpha, Pazopanib, Sunitinib und Temsirolimus größtenteils gegenüber der Monotherapie mit Interferon-alpha untersucht. Dabei zeigt sich, dass die Monotherapie mit Interferon-alpha Nachteile in der Mortalität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen aufweist. Entsprechend hat die Monotherapie mit Interferon-alpha nach der Etablierung der oben genannten Therapien für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms keine Bedeutung mehr.

In den Leitlinienempfehlungen wird durchweg eine Unterscheidung zwischen Patienten mit niedrigem/mittlerem und hohem Risiko getroffen. Hierfür stehen verschiedene Risikoscores zur Verfügung. Der Motzer bzw. MSKCC²-Score wurde mit Patienten validiert, welche mit Chemotherapie bzw. Interferon behandelt wurden und beinhaltet insgesamt fünf Risikofaktoren³. Der IMDC-Score stimmt in vier der sechs enthaltenden Risikofaktoren mit dem Motzer bzw. MSKCC²-Score überein und wurde unter Berücksichtigung der Tyrosin-Kinase-Inhibitor-basierten Therapien entwickelt⁴. Deshalb sieht es der G-BA als sachgerecht an, die Patientenpopulation laut zugelassenem Anwendungsgebiet des Tyrosin-Kinase-Inhibitors Cabozantinib in zwei relevante Patientengruppen in Bezug auf das Risiko entsprechend dem IMDC⁵-Score (IMDC⁵-Score 1-2 und IMDC⁵-Score ≥ 3) aufzuteilen und für beide Gruppen zweckmäßige Vergleichstherapien zu bestimmen.

In den pivotalen Studien zu den Therapien Bevacizumab in Kombination mit Interferon-alpha, Pazopanib und Sunitinib wurden hauptsächlich Patienten mit niedrigem oder mittlerem Risiko in die Studien eingeschlossen. Eine Überlegenheit im therapeutischen Nutzen lässt sich basierend auf der vorliegenden Evidenz für keine der drei genannten Therapien ableiten. Daher stellen die Kombinationstherapie mit Bevacizumab und Interferon-alpha, eine Monotherapie mit Pazopanib oder eine Monotherapie mit Sunitinib gleichermaßen eine zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit mittlerem Risiko nach IMDC⁵-Kriterien (IMDC⁵-Score 1-2) dar.

Bezüglich der Patienten mit hohem Risiko sind die Empfehlungen in den relevanten Leitlinien heterogen. Einige Leitlinien, darunter auch die aktuelle deutsche S3 Leitlinie und die Leitlinie der „Spanish Society of Medical Oncology/Spanish Oncology Genitourinary Group“ (SEOM/SOGUG), empfehlen zwar in erster Linie für diese

² Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

³ Motzer, R.J., et al., Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2002. 20(1): p. 289-96.

⁴ Heng, D.Y., et al., External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol, 2013. 14(2): p. 141-8.

⁵ International mRCC database consortium

Patientengruppe den Einsatz von Temsirolimus mit starkem Empfehlungsgrad, führen aber auch Sunitinib als Behandlungsoption an. Grundlage hierfür ist eine Phase III-Studie, in der der Einsatz von Temsirolimus gegenüber Interferon-alpha konkret in Patienten mit einem hohen Risikoprofil untersucht wurde. Hierbei zeigte Temsirolimus im Vergleich zu Interferon-alpha einen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Allerdings erfolgte die Risikostratifizierung im Rahmen dieser Studie nicht anhand der hier herangezogenen IMDC⁵-Kriterien, sondern basierend auf den fünf MSKCC²-Kriterien und dem weiteren definierten Risikofaktor „Metastasen in multiplen Organen“. Die Vergleichbarkeit der entsprechend dieser Kriterien selektierten Studienpopulation mit Patienten, welche nach den IMDC⁵-Kriterien zu der hohen Risikogruppe zugeordnet werden, ist entsprechend der vorgetragenen Einschätzung der medizinischen Fachgesellschaften in den Stellungnahmen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens unklar. Andere relevante Leitlinien, unter anderem die Leitlinie der „European Association of Urology“ (EAU) und der „Cancer Care Ontario“ (CCO), führen zwar Temsirolimus als eine mögliche Therapieoption für Patienten mit hohem Risikoprofil auf, sehen aber Sunitinib als eine gleichermaßen adäquate Behandlungsoption für nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und hohem Risiko an. Zur Anwendung von Sunitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt zudem eine zunehmende Evidenz aus abgeschlossenen sowie aktuell laufenden, randomisierten klinischen Studien vor, in denen Sunitinib die Vergleichstherapie darstellt. In diesen Studien werden auch Patienten mit hohem Risiko mit Sunitinib behandelt.

In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz werden sowohl Temsirolimus als auch Sunitinib als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Systematische Übersichtsarbeiten, die einen Vergleich zwischen Temsirolimus und Sunitinib erlauben, liegen nicht vor. Eine Präferenz für Temsirolimus oder Sunitinib lässt sich insgesamt nicht ableiten, sodass diese beiden Behandlungsoptionen als gleichermaßen zweckmäßig für Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC⁵-Score ≥ 3) angesehen werden können.

Vor kurzem wurde der neue Wirkstoff Tivozanib unter anderem für die Erstlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms zugelassen. In der Nutzenbewertung wurde festgestellt, dass der Zusatznutzen von Tivozanib für Patienten mit günstiger und intermediärer Prognose (MSKCC²-Score 0-2) sowie für Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC²-Score ≥ 3) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist, da keine bzw. keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vorlagen (Beschluss des G-BA vom 19. April 2018). Daher kommt Tivozanib für beide Patientengruppen nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Sunitinib stellt sowohl für Patienten mit mittlerem als auch mit hohem Risikoprofil eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Patienten mit mittlerem und hohem Risikoprofil weisen eine unterschiedliche Prognose auf, die sich in wesentlichen Unterschieden hinsichtlich des Gesamtüberlebens äußert. Zudem werden in den Leitlinien durchweg Therapieempfehlungen getrennt nach Risikoprofil ausgesprochen, unabhängig von den jeweiligen Wirkstoffen. Daher sieht es der G-BA als sachgerecht an, die Patientenpopulationen trotz der Überlappung der zweckmäßigen Vergleichstherapien bezüglich des Wirkstoffes Sunitinib in Abhängigkeit vom IMDC⁵-Score (IMDC⁵-Score 1-2 und IMDC⁵-Score ≥ 3) in der Nutzenbewertung getrennt zu betrachten.

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC⁵-Score ≥ 3) wurde ursprünglich als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt: „Temsirolimus“. Mit dem vorliegenden Beschluss wird diese zweckmäßige Vergleichstherapie um die Option der Monotherapie mit Sunitinib ergänzt und wie folgt gefasst: „Temsirolimus oder Sunitinib“.

Grundlage hierfür ist die zunehmende Evidenz zur Anwendung von Sunitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet aus abgeschlossenen sowie aktuell laufenden, randomisierten klinischen Studien, in denen Sunitinib den Komparator darstellt. In diesen Studien werden auch Patienten mit hohem Risiko mit Sunitinib behandelt. Hierauf und auf den therapeutischen Stellenwert von Sunitinib für Patienten mit hohem Risiko wurde zudem in den Stellungnahmen der medizinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren hingewiesen. Daher stellt Sunitinib in der klinischen Versorgung der Patienten mit hohem Risiko neben Temsirolimus eine weitere Standardtherapie dar.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem Risiko (IMDC-Score 1-2)

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cabozantinib wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Daten der noch laufenden, randomisierten, offenen, kontrollierten Phase II-Studie CABOSUN vor, in der Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib verglichen wird. Hierbei handelt es sich um eine Studie Dritter – einer Investigator-initiierte Studie – die vom pharmazeutischen Unternehmer Exelixis finanziell unterstützt wurde. Der pharmazeutische Unternehmer war jedoch nicht an der Studiendurchführung beteiligt. Die Studie wurde mit erwachsenen, nicht vorbehandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, klarzelligem Nierenzellkarzinom durchgeführt. Die Patienten konnten ein mittleres oder ein hohes Risiko gemäß den IMDC⁵-Kriterien zur Prognoseeinschätzung aufweisen. Darüber hinaus wurde in einer Substudie zur CABOSUN-Studie der immunhistochemische Expressionsstatus des Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptors (MET-IHC-Status) der Patienten untersucht.

Die Patienten in der CABOSUN-Studie waren im Mittel etwa 60 Jahre alt und überwiegend männlich. Über die Hälfte der Patienten wies keine Knochenmetastasen bei Randomisierung auf. Der Anteil der Patienten mit positivem MET-IHC-Status war zwischen den Studienarmen vergleichbar und betrug 41 % bzw. 38 %. Dagegen waren die Anteile der Patienten mit negativem MET-IHC-Status und mit fehlenden Angaben zum MET-IHC-Status zwischen den Studienarmen nicht balanciert. Im Cabozantinib-Arm hatten mehr Patienten einen negativen MET-IHC-Status (49 % vs. 38 %). Im Sunitinib-Arm war der Anteil der Patienten mit fehlenden Angaben zum MET-IHC-Status höher (10 % vs. 23 %). Der größte Teil der Patienten (81 %) wies ein Nierenzellkarzinom mit mittlerem Risiko nach IMDC⁵-Kriterien auf.

Separate Daten für die Teilpopulation der Patienten mit mittlerem Risiko nach IMDC⁵-Kriterien legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor. Da der Anteil der Patientengruppe mit hohem Risiko in der CABOSUN-Studie weniger als 20 % beträgt, werden die Daten der Gesamtpopulation zur Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib in Patientengruppe a) herangezogen.

Insgesamt wurden 157 Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Studienarme randomisiert (N = 79 Cabozantinib, N = 78 Sunitinib). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach dem Vorhandensein von Knochenmetastasen (ja/nein) zu Studienbeginn und der IMDC⁵-Risikogruppe (mittel/hoch). Von den randomisierten Patienten erhielten 150 Patienten die Studienmedikation (N = 78 Cabozantinib, N = 72 Sunitinib). Die Behandlung wurde durchgeführt, solange ein klinischer Nutzen vorhanden war und keine inakzeptablen Toxizitäten auftraten. Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnittes (15. September 2016) hatten die meisten Patienten die Studienbehandlung abgebrochen (Cabozantinib = 87 %, Sunitinib = 97 %). Zu diesem Zeitpunkt erhielten etwa 61 % der Patienten aus der Studie eine Folgetherapie (Strahlentherapie, Operation oder systemische antineoplastische Therapie).

Die Studie wird in 77 Studienzentren in Amerika durchgeführt. Die Rekrutierung der Patienten fand zwischen Juli 2013 und August 2015 statt. Derzeit läuft die Nachbeobachtungsphase der Studie.

Die CABOSUN-Studie war initial nicht als Zulassungsstudie geplant und wurde durch die Alliance for Clinical Trials in Oncology (Alliance) im Rahmen eines Entwicklungsprogramms für Krebstherapien (Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP)) durchgeführt. Die Publikation erster Zwischenergebnisse der Studie nach Auftreten von 123 Ereignissen im primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) veranlasste den pharmazeutischen Unternehmer Exelixis die Zulassung für die vorliegende Indikation anzustreben. Da die in der Studie angesetzten Standards für die Dokumentation und Auswertung der erhobenen Daten nicht den Anforderungen der Food and Drug Administration (FDA) entsprachen, mussten seitens des pharmazeutischen Unternehmers der statistische Analyseplan (SAP) retrospektiv erstellt und die darin festgelegten Analysen nachträglich durchgeführt werden. Darüber hinaus wurde ein Studienbericht erstellt und ein unabhängiges Bewertungskomitee gebildet, welches nachträglich eine unabhängige Bewertung des primären Endpunktes PFS anhand der RECIST⁶-Kriterien durchgeführt hat. Nach erfolgreicher Zulassung wurden die Zulassungs- und Vermarktungsrechte für Gebiete außerhalb der USA, Kanada und Japan von Exelixis an den für das Nutzenbewertungsdossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer Ipsen Pharma übertragen.

Es wurden verschiedene post-hoc Datenschnitte in dem retrospektiv erstellten SAP zur CABOSUN-Studie definiert. Die unabhängige, radiologische Erhebung des PFS und der Sicherheitsdaten erfolgte systematisch bis zum 15. September 2016. Der finale Datenschnitt für den primären Endpunkt sollte bei Erreichen von 123 PFS-Ereignissen erfolgen. Da anhand der RECIST⁶-Kriterien und bei Anwendung der empfohlenen Zensierungsregeln der FDA bis zum 15. September 2016 weniger als 123 PFS-Ereignisse erreicht waren, erfolgte im vorliegenden Fall der finale Datenschnitt für das PFS basierend auf den Vorgaben des SAP am 15. September 2016. Dies ist auch der finale Datenschnitt für die Sicherheitsdaten. Für das Gesamtüberleben wurde als primärer Datenschnitt der 13. Januar 2017 bestimmt. Zudem liegt ein dritter „Follow-up“ Datenschnitt vom 1. Juli 2017 mit Daten zum Gesamtüberleben und zu unerwünschten Ereignissen vor. Patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität wurden in der CABOSUN-Studie nicht erhoben.

Der 3. Datenschnitt vom 1. Juli 2017 stellt den längsten Beobachtungszeitraum für das Gesamtüberleben dar. Die Unsicherheiten aufgrund der fehlenden systematischen Erhebung der unerwünschten Ereignisse ab dem Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 15. September 2016 werden, vor dem Hintergrund, dass nur noch 13 % der Patienten im Cabozantinib-Arm und 3 % der Patienten im Sunitinib-Arm die Studienmedikation zu diesem

⁶ Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Zeitpunkt erhalten haben, als vernachlässigbar eingeschätzt. Somit wird der Datenschnitt vom 1. Juli 2017 für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Hazard Ratio = 0,80 [0,53; 1,21], p-Wert = 0,170). Die mediane Überlebenszeit betrug für Patienten im Cabozantinib-Arm 26,6 Monate und für Patienten im Sunitinib-Arm 21,2 Monate.

In den Subgruppenanalysen zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal MET-IHC-Status (Interaktion: p-Wert < 0,001). Hierbei handelt es um den immunhistochemischen Nachweis des Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptors auf Basis einer Gewebeprobe des Patienten. Ein positiver Status wurde in der CABOSUN-Studie anhand einer moderaten bis hohen Intensität der Färbung in ≥ 50 % der Tumorzellen festgemacht, wogegen ein negativer Status eine moderate bis hohe Intensität der Färbung in < 50 % der Tumorzellen oder keine Färbung bedeutete. Für Patienten mit einem positiven MET-IHC-Status zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cabozantinib (Hazard Ratio = 0,29 [0,15; 0,59], p-Wert < 0,001). Dagegen zeigt sich für Patienten mit negativem und mit einem fehlenden MET-IHC-Status kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Hazard Ratio = 1,42 [0,75; 2,69], p-Wert = 0,282; Hazard Ratio = 2,85 [0,98; 8,33], p-Wert = 0,055).

Die Evaluierung des MET-IHC-Status erfolgte in einer Substudie zur CABOSUN-Studie. Die Teilnahme an dieser Substudie war seitens der Patienten nicht verpflichtend. Dies führt dazu, dass für einen relativ hohen Anteil der Patienten (17 %) keine Angaben zum Status vorliegen und zudem der Anteil der Patienten mit fehlender Untersuchung der MET-Immunhistochemie bzw. mit negativem MET-IHC-Status zwischen den Studienarmen ungleich verteilt ist. In Verbindung mit dem offenen Studiendesign, den verhältnismäßig kleinen Patientenzahlen und der retrospektiven Unterscheidung der Subgruppen wird die Interpretierbarkeit der Ergebnisse hierdurch stark eingeschränkt. Hinzu kommt, dass die heterogenen, biologisch relevanten Auslöser einer erhöhten MET-Expression, beispielsweise Amplifikationen des Chromosom 7 oder genetische Mutationen, die den Splicing-Prozess modifizieren, durch die immunhistochemische Analyse nicht adäquat differenziert werden können.

Unabhängig von den methodischen Limitationen in der CABOSUN-Studie sind, entsprechend der Stellungnahme medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren, die bisherigen Erkenntnisse zur Rolle der MET-Expression als Biomarker unzureichend untersucht, sodass basierend auf den Ergebnissen keine Therapieentscheidungen in der klinischen Praxis getroffen werden können. So fehlen nach aktuellem Stand der medizinischen Erkenntnisse unter anderem allgemeingültige Grenzwerte sowie einheitliche Operationalisierungen für die Beurteilung bzw. Bestimmung der MET-Expression im vorliegenden Anwendungsgebiet. Entsprechend verbleiben Unsicherheiten, inwieweit die hier definierten Unterscheidungskriterien zwischen einem positiven und einem negativen MET-IHC-Status hinreichend geeignet sind, um darauf basierend Bewertungsentscheidungen im vorliegenden Beschluss mit der erforderlichen Sicherheit treffen zu können.

Eine Effektmodifikation für das Merkmal MET-IHC-Status liegt laut den Angaben im EPAR zu Cabozantinib und des pharmazeutischen Unternehmers im Nutzenbewertungsdossier auch für den Endpunkt PFS vor. Der G-BA erachtet die vorliegenden Subgruppenergebnisse zum

MET-Expressionsstatus zwar für ein relevantes Ergebnis der Nutzenbewertung, jedoch wird aufgrund der oben beschriebenen Erwägungen von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens basierend auf dem MET-IHC-Status der Patienten abgesehen.

Somit wird die Gesamtpopulation betrachtet, für die ein Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Sunitinib für das Gesamtüberleben nicht belegt ist.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS war der primäre Endpunkt der CABOSUN-Studie und wurde operationalisiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung und der Krankheitsprogression oder dem Tod durch jeglichen Grund. Die Progression wurde in der CABOSUN-Studie mithilfe bildgebender Verfahren gemäß den RECIST⁶-Kriterien beurteilt. Bis zum finalen Datenschnitt am 15. September 2016 erfolgte die Erfassung systematisch durch ein verblindetes, unabhängiges, radiologisches Komitee (IRC). Nach dem finalen Datenschnitt am 15. September 2016 erfolgte die Beurteilung der Progression nur noch durch den Prüfarzt.

Zum finalen Datenschnitt am 15. September 2016 betrug das mediane PFS im Cabozantinib-Arm 8,6 Monate und im Sunitinib-Arm 5,3 Monate. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen mit einer absoluten Differenz von 3,3 Monaten (Hazard Ratio = 0,48 [0,31; 0,74], p-Wert = 0,0008).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST⁶ 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, da selbst bei einer Berücksichtigung der vorliegenden Ergebnisse zum PFS die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens unverändert bliebe. Dem liegt zugrunde, dass in der CABOSUN-Studie keine Daten zur Morbidität und Lebensqualität der Patienten erhoben wurden, welche für eine weitergehende Beurteilung der Ergebnisse zum PFS potenziell von Relevanz sein können, insbesondere, wenn wie im vorliegenden Fall eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder die Lebensqualität der Patienten assoziiert wird. Somit kann nicht beurteilt werden, inwieweit das verlängerte PFS mit einem Vorteil bezüglich der Morbidität und/oder Lebensqualität der Patienten verbunden ist. Ein Effekt auf das Gesamtüberleben konnte in der CABOSUN-Studie nicht gezeigt werden. Vor diesem Hintergrund wird das vorliegende Ausmaß des Effektes auf das PFS nicht als hinreichend bewertet, um in der Gesamtaussage zu einer anderen Feststellung zum Ausmaß des Zusatznutzens zu gelangen.

Lebensqualität

In der CABOSUN-Studie wurde keine Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durchgeführt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (Gesamt)

In der Studie CABOSUN wurden unerwünschte Ereignisse (UEs) regelhaft berichtet, wenn ein CTCAE⁷-Schweregrad von 3 bis 5 vorlag. Ereignisse mit Schweregrad 1 bis 2 sollten nur dann berichtet werden, wenn nach Einschätzung des Prüfarztes ein Zusammenhang mit der Studienmedikation bestand. Darüber hinaus stand es dem Prüfarzt frei UEs mit CTCAE⁷-Grad 1 bis 2 ohne direkten Zusammenhang mit der Studienbehandlung zu melden.

Da Ereignisse mit niedrigem Schweregrad 1 bis 2 nicht regelhaft gemeldet wurden, ist von einer unvollständigen Erfassung bezüglich der Gesamtraten der UEs auszugehen. Die Daten werden daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Entgegen den Vorgaben der ICH⁸-Richtlinie bezüglich der Erfassung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) im Rahmen von Zulassungsstudien für Humanarzneimittel, wurden in der CABOSUN-Studie SUEs mit CTCAE⁷-Grad 1 und 2, welche nicht zu einer Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden führten, nicht erfasst. Des Weiteren ist nicht ersichtlich, inwieweit Ereignisse mit CTCAE⁷-Grad 1 und 2, die nach Ermessen des Prüfarztes nicht mit der Studienmedikation zusammenhängen, erfasst wurden. Im Studienprotokoll der CABOSUN-Studie wurden zudem für die beiden Studienarme unterschiedliche Ereignisse definiert, die dem National Cancer Institute (NCI) nur bei Überschreitung eines bestimmten Schweregrades berichtet werden sollten. Somit ist von einer unvollständigen Erfassung der SUEs auszugehen. Eine weitere Unsicherheit stellt die Erfassung von Ereignissen als SUEs dar, welche die für die Studiendurchführung verantwortliche Alliance als schwerwiegend eingeordnet hat, die jedoch vom pharmazeutischen Unternehmer Exelixis im Nachhinein nicht als schwerwiegend eingestuft wurden. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass dem pharmazeutischen Unternehmer genauere Angaben zum Cabozantinib-Arm als zum Kontrollarm vorlagen. Der genaue Anteil der nicht korrekt berichteten Ereignisse geht aus den Unterlagen jedoch nicht hervor. Aufgrund dessen können die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Daten zu SUEs nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Im Rahmen seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer eine separate Auswertung der SUEs mit CTCAE⁷-Grad ≥ 3 vor. Diese Auswertung ist für die Nutzenbewertung jedoch gleichermaßen nicht verwertbar, da trotz der Separierung der Ereignisse mit CTCAE⁷-Grad ≥ 3 , die Fragestellung des Auftretens von SUEs gemäß den standardisierten Kriterien der ICH⁸-Richtlinie nicht beantwortet werden kann.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs mit CTCAE⁷-Grad ≥ 3 zeigt sich für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Es liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Cabozantinib, wogegen für Männer kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorliegt. Die Aussagekraft dieses Subgruppenergebnisses wird als zu gering bewertet, als das eine getrennte Beurteilung der Ergebnisse zu schweren UEs mit CTCAE⁷-Grad ≥ 3 gerechtfertigt

⁷ Common Terminology Criteria for Adverse Events

⁸ International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

wäre, insbesondere da sich diese Effektmodifikation in keinem anderen Endpunkt der CABOSUN-Studie zeigt.

Therapieabbruch aufgrund von UE

Für den Endpunkt Abbruch aufgrund von UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse sind mit Unsicherheiten behaftet, da die Angaben zu Therapieabbrüchen wegen UEs auf dem Patientenfluss zur CABOSUN-Studie beruhen. Hierbei wurde ausschließlich der primäre Abbruchgrund der Patienten dokumentiert. Für Patienten, die aus mehreren Gründen die Therapie abgebrochen haben, bleibt unklar, ob der Abbruch aufgrund von UEs als primärer Abbruchgrund gewertet wurde.

Häufige UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Aufgrund der oben beschriebenen Besonderheiten der UE-Erfassung in der CABOSUN-Studie, können nur häufige UE mit CTCAE⁷-Grad ≥ 3 valide bewertet werden. Die hierzu initial im Dossier aufgeführten Daten des pharmazeutischen Unternehmers sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da nicht für alle UEs nach SOC⁹ und PT¹⁰ zeitadjustierte Analysen vorgelegt wurden.

Mit seiner Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Angaben zu UEs mit CTCAE⁷-Grad ≥ 3 für alle SOCs⁹ und PTs¹⁰ inklusive der Überlebenszeitanalysen und zugehöriger Kaplan-Meier-Kurven nach. Hiervon werden die häufigen UEs mit CTCAE⁷-Grad ≥ 3 betrachtet, welche bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten und bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) zwischen den Studienarmen vorhanden war. Hierbei zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Cabozantinib für 4 PTs¹⁰ (Abdominale Schmerzen, Ermüdung, Thrombozytenzahl verringert und Hyperglykämie) und 2 SOCs⁹ (Untersuchungen und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums).

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib für die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem Risiko (IMDC⁵-Score 1-2) liegen aus der Investigator-initiierten, randomisierten, offenen, kontrollierten Phase II-Studie CABOSUN Ergebnisse zur Mortalität und zu Nebenwirkungen gegenüber Sunitinib vor.

Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen für die Behandlung mit Cabozantinib nicht belegt, da sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt. Für diesen Endpunkt liegt eine Effektmodifikation für die mittels Immunhistochemie (IHC) bestimmte Expression des Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptors (MET) vor. Hierbei zeigt sich für Patienten mit einem positiven Expressionsstatus ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cabozantinib zwischen den Behandlungsarmen, wogegen für Patienten mit negativem bzw. fehlendem MET-IHC-Status kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorliegt. Eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens basierend auf dieser Effektmodifikation kann aufgrund methodischer Limitationen in der CABOSUN-Studie und einer fehlenden Etablierung dieses Biomarkers in der klinischen Praxis, insbesondere hinsichtlich allgemeingültiger Grenzwerte und Operationalisierungen für die Expressionsbestimmung, nicht mit hinreichender Sicherheit durchgeführt werden.

⁹ System Organ Class

¹⁰ Preferred Term

Für die Endpunktkategorie Morbidität wurden in der CABOSUN-Studie keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben. Es liegen somit keine Informationen zur krankheitsspezifischen Symptomatik vor.

Darüber hinaus wurde auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der CABOSUN-Studie nicht erfasst. Daten bezüglich der Lebensqualität der Patienten wird insbesondere in der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen.

In der CABOSUN-Studie ergeben sich relevante Unsicherheiten in der Beurteilung der unerwünschten Ereignisse (UE), da zum einen eine regelhafte Erfassung der UE ausschließlich für Ereignisse mit CTCAE⁷-Grad 3 bis 5 erfolgte und zum anderen die schwerwiegenden UEs (SUEs) nicht gemäß den standardisierten Kriterien der ICH⁸-Richtlinie erfasst wurden. Hierdurch sind die Daten der CABOSUN-Studie zu SUEs für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Bezüglich der Gesamtraten zu schweren UE (CTCAE⁷-Grad ≥ 3) und der Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Auch bei der Beurteilung der Therapieabbrüche aufgrund von UE ergeben sich Unsicherheiten, da diese Daten ausschließlich auf den Angaben zum Patientenfluss der CABOSUN-Studie beruhen, in denen nur der primäre Abbruchgrund aufgeführt ist. Bei Betrachtung der häufigen UEs, welche statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen aufweisen und bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, zeigen sich Unterschiede zugunsten von Cabozantinib. Diese Unterschiede in einzelnen UEs werden unter Berücksichtigung der kleinen Fallzahlen und des fehlenden Unterschiedes bei der Gesamtrate der schweren UE (CTCAE⁷-Grad ≥ 3) als nicht ausreichend bewertet, um darauf basierend einen Zusatznutzen ableiten zu können.

Zusammenfassend zeigen sich auf Basis der vorliegenden Studienergebnisse zur Mortalität und zu Nebenwirkungen weder vorteilhafte noch nachteilige Effekte von Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib. Ein Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Sunitinib in der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit mittlerem Risiko (IMDC⁵-Score 1-2) ist somit nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3)

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cabozantinib wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für erwachsene, nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC⁵-Score ≥ 3) liegen keine geeigneten Nachweise zum Zusatznutzen von Cabozantinib vor.

Im Dossier für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer den Nachweis gegenüber der ursprünglich vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie „Temsirolimus“ geführt. Diesbezüglich konnte der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten identifizieren. Mit dem vorliegenden Beschluss wird diese zweckmäßige Vergleichstherapie um die Option der Monotherapie mit Sunitinib ergänzt und wie folgt gefasst: „Temsirolimus oder Sunitinib“. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2 der vorliegenden Tragenden Gründe.

In der CABSON-Studie, welche für die Nutzenbewertung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem Risiko (IMDC⁵-

Score 1-2) herangezogen und in der Cabozantinib gegenüber Sunitinib verglichen wird, weisen 19 % der eingeschlossenen Patienten ein Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC⁵-Score \geq 3) auf. Die Fragestellung, inwieweit die Studiendaten zu dieser Patientengruppe für den Nachweis eines Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Sunitinib geeignet sein könnten, war nicht Gegenstand des vorliegenden Bewertungsverfahrens.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Cabozantinib für Patientengruppe b) 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. Dabei soll das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden, die zuvor vom G-BA gemäß 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerO bestimmt wird. 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 Würdigung der zunehmenden Evidenz zur Anwendung von Sunitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet aus abgeschlossenen sowie aktuell laufenden, randomisierten klinischen Studien, in denen Patienten mit hohem Risiko mit Sunitinib behandelt werden, und der im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eingebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften, ist der G-BA zu der Schlussfolgerung gelangt, dass es sachgerecht ist, die Monotherapie mit Sunitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC⁵-Score \geq 3) zu ergänzen. Daraus ergibt sich, dass die für die Nutzenbewertung der Patienten mit mittlerem Risiko herangezogene CABOSUN-Studie auch relevante Daten für Patienten mit hohem Risiko beinhaltet, da Patienten mit hohem Risiko von der Studienpopulation umfasst sind (19 %; N = 30) und in der Studie ein Vergleich zwischen Cabozantinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib durchgeführt wird.

Unter Berücksichtigung der vorangegangenen Beratung durch den G-BA, in der Temsirolimus als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde, legt der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier und der schriftlichen Stellungnahme keine separaten Auswertungen der CABOSUN-Studie für Patienten mit mittlerem und hohem Risiko nach IMDC⁵-Score vor.

Durch die vorliegende Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer mit seiner Studie CABOSUN Daten zum Vergleich von Cabozantinib gegenüber Sunitinib für Patienten mit hohem Risiko (Patientengruppe b)) vorweisen kann, erachtet der G-BA es als sachgerecht, den Beschluss über den Zusatznutzen von Cabozantinib für Patientengruppe b) zu befristen. Die Befristung ermöglicht es dem pharmazeutischen Unternehmer zeitnah die vorhandenen Daten und geeigneten Auswertungen zu allen patientenrelevanten Endpunkten der CABOSUN-Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe b) (Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC⁵-Score \geq 3)) in einem neuen Dossier einzureichen. Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses für 6 Monate als angemessen erachtet.

Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Cabozantinib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) 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).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer hergeleiteten Patientenzahlen sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Dies ist zum einen darin begründet, dass der pharmazeutische Unternehmer bei der Bestimmung der Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom keine Patienten berücksichtigt, welche in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein fortgeschrittenes Stadium progredieren. Dies führt tendenziell zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen. Zudem verwendet der Unternehmer für die Definition eines fortgeschrittenen Stadiums ausschließlich die Klassifikation des Primärtumors (T3 und T4) und lässt den Lymphknotenbefall und die Metastasierung außer Acht. Somit wird jedoch nicht berücksichtigt, dass beispielsweise Patienten in Stadium T4 aber ohne regionäre Lymphknoten- oder Fernmetastasen gegebenenfalls zunächst für eine operative Therapie infrage kommen. Durch dieses Vorgehen kommt es tendenziell zu einer Überschätzung der Patientenzahlen. Dagegen kommt es durch die fehlende Einbeziehung von Patienten mit fehlenden Angaben zum T-Stadium tendenziell zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen. Eine weitere Unsicherheit ergibt sich auf Basis der herangezogenen Studie für die Bestimmung der Anteilswerte der Patienten mit mittlerem und hohem Risiko gemäß IMDC⁵-Kriterien. Die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Studie von Ko et al. von 2015 wurde mit Patienten durchgeführt, welche eine Zweitlinientherapie erhalten. Es ist unklar, inwieweit die Anteilswerte dieser Patienten auf Patienten, die für eine Erstlinientherapie infrage kommen, übertragbar sind. Zudem waren in der Studie keine Patienten aus Deutschland enthalten, sodass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext unsicher ist.

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 Cabometyx™ (Wirkstoff: Cabozantinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. November 2018):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cabozantinib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2018).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

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/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cabozantinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem Risiko (IMDC-Score 1-2)				
Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a				
Bevacizumab	1 x alle 2 Wochen	26	1	26
Interferon alfa-2a	3 x wöchentlich	156	1	156
Monotherapien				
Pazopanib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Sunitinib	28 x pro 42-Tage Zyklus	8	28	224
b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3)				
Temsirolimus	1 x wöchentlich	52	1	52
Sunitinib	28 x pro 42-Tage Zyklus	8	28	224

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)¹¹.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behand- lungstag ¹¹	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungst ag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cabozantinib	60 mg	60 mg	1 x 60 mg	365	365 x 60 mg FTA
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem Risiko (IMDC-Score 1-2)					
Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a					
Bevacizumab	10 mg/kg KG	770 mg	2 x 400 mg	26	52 x 400 mg DFL
Interferon-alfa 2a	9 Mio. I.E.	9 Mio. I.E.	1 x 9 Mio. I.E.	156	156 x 9 Mio. I.E. FER
Monotherapien					
Pazopanib	800 mg	800 mg	2 x 400 mg	365	730 x 400 mg FTA
Sunitinib	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	224	224 x 50 mg HKP
b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3)					
Temsirolimus	25 mg	25 mg	1 x 30 mg	52	52 x 30 mg DFL
Sunitinib	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	224	224 x 50 mg HKP
FTA = Filmtablette, DFL = Durchstechflasche, FER = Fertigspritze, HKP = Hartkapsel					

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.

¹¹ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 11.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cabozantinib	30 FTA, 60 mg	6.269,32 €	1,77 €	354,77 €	5.912,78 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem Risiko (IMDC-Score 1-2)					
Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a					
Bevacizumab	1 DFL, 400 mg	1.683,06 €	1,77 €	106,04 €	1.575,25 €
Interferon alfa-2a	30 FER, 9 Mio. I.E.	3.107,58 €	1,77 €	174,20 €	2.931,61 €
Monotherapien					
Pazopanib	60 FTA, 400 mg	4.671,46 €	1,77 €	263,52 €	4.406,17 €
Sunitinib	30 HKP, 50 mg	7.214,01 €	1,77 €	471,98 €	6.740,26 €
b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3)					
Temsirolimus	1 DFL, 30 mg	1.145,08 €	1,77 €	62,79 €	1.080,52 €
Sunitinib	30 HKP, 50 mg	7.214,01 €	1,77 €	471,98 €	6.740,26 €

Stand Lauer-Taxe: 15. November 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 Fachinformation 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 Fachinformation 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. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Rechtshängiger Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) 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 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 6. Oktober 2017, eingegangen am 6. Oktober 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. November 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 30. November 2017 statt.

Am 4. Juni 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cabozantinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 6. Juni 2018 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 13. September 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. September 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. Oktober 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Oktober 2018 statt.

Mit Schreiben vom 22. Oktober 2018 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 16. November 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 27. November 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Dezember 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	17. Oktober 2018	Information über eingegangene Stellung-nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Oktober 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	30. Oktober 2018 13. November 2018 20. November 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. November 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Dezember 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken