

# 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 (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom)**

Vom 6. Juni 2019

### **Inhalt**

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cabozantinib (Cabometyx®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	4
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	8
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	9
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
2.4 Therapiekosten .....	9
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>11</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>11</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere 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 wurde am 18. August 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 12. November 2018 hat CABOMETYX, indiziert als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms (hepato cellular carcinoma, HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet 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 10. Dezember 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 15. März 2019 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und

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

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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Cabozantinib nicht abgestellt.

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

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cabozantinib (Cabometyx®) gemäß Fachinformation**

CABOMETYX ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms (hepato cellular carcinoma, HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Cabozantinib als Monotherapie zur Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei erwachsenen Patienten ohne kurative Therapieintention und für die eine lokoregionäre Therapie nicht in Frage kommt, die vorher Sorafenib erhalten haben, ist:

- Best-Supportive-Care

#### 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 G-BA bereits festgestellt ist.

---

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

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. Gemäß Zulassungsstatus stehen die Wirkstoffe Mitomycin, Sorafenib und Regorafenib zur Verfügung. Regorafenib ist derzeit in Deutschland nicht im Handel.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Es wird davon ausgegangen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionäre Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) infrage kommen.
- zu 3. Für das geplante Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:
  - Qualitätssicherungsmaßnahmen bei Protonentherapie des inoperablen hepatozellulären Karzinoms; Beschluss vom 16. Juli 2009, 27. November 2015 und 27. Juli 2017
  - Bewertung nach § 137h SGB V: Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms; Beschluss vom 16. März 2017

Für das betroffene Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor.

- zu 4. Insgesamt sind die Behandlungsmöglichkeiten im vorliegenden Anwendungsgebiet limitiert. Nach aktuell anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse gibt es für Patienten, deren fortgeschrittenes Leberzellkarzinom im Stadium Child-Pugh A zunächst mit Sorafenib therapiert worden sind, keine spezifische Standardtherapie. Nach Progress unter einer Sorafenib-Therapie soll daher nach aktuellen Leitlinienempfehlungen eine bestmögliche supportive Therapie mit dem Ziel der Linderung von Krankheitssymptomen sowie der Verbesserung der Lebensqualität erfolgen. Demgemäß stellt Best-Supportive-Care die zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

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 Cabozantinib als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms (hepatocellular carcinoma, HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der vorliegenden Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse des 3. Datenschnitts der Studie CELESTIAL zugrunde. In der randomisierten, doppelblinden Studie wird Cabozantinib + Best-Supportive-Care gegenüber Placebo + Best-Supportive-Care verglichen. Die Studie, durchgeführt in 94 Zentren in 19 Ländern, ist aktuell noch laufend. Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten die Patienten ein histologisch oder zytologisch bestätigtes HCC sowie eine vorherige Therapie mit Sorafenib aufweisen. Zudem durfte für die Patienten ein kurativer Ansatz wie z.B. Lebertransplantation, Resektion und Radiofrequenzablation nicht mehr indiziert sein. Laut Studienprotokoll durften nur Patienten

mit ECOG-Performance Status 0 oder 1 sowie mit Child-Pugh-Stadium A, einer leicht eingeschränkten Leberfunktion entsprechend, in die Studie eingeschlossen werden.

Insgesamt 773 Patienten wurden im Verhältnis 2:1 in den Verum- (N=512) bzw. Kontrollarm (N=261) randomisiert. Diese wiesen im Median ein Alter von 64 Jahren auf, 80 % waren männlich. Ca. 71 % der Patienten waren zuvor mit 1 und ca. 28 % mit 2 systemische, nicht-radiologische Krebstherapie-Regimen behandelt worden. Eine Stratifizierung erfolgte nach Ätiologie der Erkrankung zu Studienbeginn (Hepatitis-B-Virus [HBV] mit oder ohne Hepatitis-C-Virus [HCV], HCV [ohne HBV], andere), geografischer Region (Asien, andere) und extrahepatischer Ausbreitung der Erkrankung und / oder makrovaskuläre Invasion zu Studienbeginn (Ja, Nein).

Gemäß Studienprotokoll durfte die Studienmedikation bei inakzeptabler Toxizität von 60 mg auf 40 mg bzw. von 40 mg auf 20 mg reduziert werden. Dies erfolgte bei 326 Patienten (64 %) im Cabozantinib und bei 34 Patienten (13 %) im Placebo-Arm. In beiden Armen sollten die Patienten eine unterstützende Therapie zur Linderung von Symptomen und Komplikationen erhalten, welche Schmerztherapie, Maßnahmen bei Leberdekomensation, zur Behandlung von Infektionen, zur Unterstützung der Ernährung, zur psychologischen Unterstützung und zur Behandlung von Anämie umfasste.

Auch über eine Krankheitsprogression hinaus konnte die Behandlung erfolgen, bis kein klinischer Nutzen mehr bestand gemäß Entscheidung des Arztes oder bis zum Eintreten inakzeptabler Nebenwirkungen, der Entscheidung des Patienten oder der Notwendigkeit einer anderen systemischen oder lokalen Krebstherapie.

Nach Abbruch der Studienmedikation erhielten 28 % bzw. 33 % der Patienten im Prüf- bzw. im Kontrollarm eine systemische, nicht radiologische Krebstherapie sowie 3,7 % bzw. 5,4 % eine lokal lebergerichtete, nicht radiologische Krebstherapie.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde der 3. Datenschnitt vom 1. Dezember 2017 herangezogen. Dieser stellt eine Zusatzanalyse dar, welcher im Vergleich zum 1. und 2. Datenschnitt nicht präspezifiziert war. Per Studienprotokoll war jedoch festgelegt worden, dass bei Vorliegen einer statistischen Signifikanz hinsichtlich des Gesamtüberlebens zum 1. oder 2. Datenschnitt eine Open-Label-Phase mit Crossover zum Prüfarm initiiert werden konnte. Die Signifikanz wurde zum 2. Datenschnitt am 1. Juni 2017 erreicht, ab 1. Dezember 2017 startete die Open-Label-Phase. Der 3. Datenschnitt vom 1. Dezember 2017 stellt somit den letzten Datenschnitt vor Entblindung und Crossover und zudem den längst möglichen Beobachtungszeitraum dar. Zudem war zum Zeitpunkt des vorherigen Datenschnittes die Randomisierung noch nicht vollendet.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cabozantinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC vor. Bei Patienten unter Cabozantinib trat das Ereignis im Median 2,1 Monate später auf (Hazard Ratio (HR): 0,78; [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,66; 0,93]; p-Wert = 0,006). Dies wird als geringe Verlängerung der Lebenszeit eingeordnet.

Somit ergibt sich für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen, welcher in seinem Ausmaß als gering gewertet wird.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das PFS war in der CELESTIAL Studie definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und Krankheitsprogression oder Tod durch jeglichen Grund. Die Progression wurde mittels bildgebender Verfahren anhand der RECIST-Kriterien beurteilt.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cabozantinib (HR: 0,45; [95% KI: 0,38; 0,54]; p-Wert < 0,0001). Das mediane PFS bei Patienten im Cabozantinib-Arm lag bei 4,9 Monaten und bei Patienten im Placebo-Arm bei 1,9 Monaten.

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 RECIST 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.

### *EQ-5D VAS*

Der Gesundheitszustand wird in der vorliegenden Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer sowohl a priori geplante MMRM-Auswertungen als auch Ereigniszeitanalysen in Bezug auf eine Verschlechterung um  $\geq 7$  bzw.  $\geq 10$  Punkten dar.

In Bezug auf die Ereigniszeitanalysen ist jedoch unsicher, ob sich diese auf eine einmalige oder eine dauerhafte Verschlechterung stützen. Weiterhin sank die Rücklaufquote bezogen auf die gesamte Studienpopulation sehr schnell und divergierte zunehmend zwischen Prüf- und Kontrollarm. Somit werden hier im Gegensatz zu vorherigen Nutzenbewertungen anstelle der Responderanalysen die MMRM-Auswertungen herangezogen.

In diesen zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil im Cabozantinib-Arm, jedoch liegt das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertsdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2.

Insgesamt zeigen sich somit keine relevanten Unterschiede für diesen Endpunkt.

## Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität werden in der Studie CELESTIAL nicht erhoben.

## Nebenwirkungen

### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt. Der pharmazeutische Unternehmer legte im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens die Daten zu der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung vor. In dieser Operationalisierung erlitt in beiden Armen nahezu jeder Patient ein unerwünschtes Ereignis (Cabozantinib-Arm 99 %, Placebo-Arm 96 %).

### *Schwerwiegende UE*

Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cabozantinib (HR: 1,31; [95 %-KI: 1,02; 1,69]; p = 0,035).

### *Schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Bezüglich des Endpunktes schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) liegt ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Cabozantinib vor (HR: 2,60; [95 %-KI: 2,13; 3,18];  $p < 0,001$ ). Patienten im Prüfarm waren von diesem Ereignis im Median 3,1 Monate früher betroffen.

### *Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse*

Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen zuungunsten von Cabozantinib ist statistisch signifikant (HR: 1,64; [95 %-KI: 1,18; 2,28];  $p = 0,003$ ). Die meisten Abbrüche wegen UEs sind auf schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zurückzuführen.

### *Spezifische unerwünschte Ereignisse*

Es zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Cabozantinib in Bezug auf die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), sowie die PTs (Preferred Term) „Appetit vermindert“ (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), „Diarrhoe“ (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), „Fatigue“ (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), „Hypertonie“ (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), „palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom“ (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), „Schleimhautentzündung“ (UEs) und Stomatitis (UEs).

In der Gesamtbetrachtung der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich somit ausschließlich negative Effekte von Cabozantinib gegenüber BSC. Diese zeigen sich insbesondere in Bezug auf schwere UEs und Abbrüche wegen UEs.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib zur Behandlung von Patienten mit Leberzellkarzinom, die zuvor mit Sorafenib behandelt worden waren, liegen aus der Studie CELESTIAL Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigt sich ein Vorteil von Cabozantinib + BSC gegenüber Placebo + BSC, welcher in seinem Ausmaß als gering eingestuft wird.

Für den Endpunkt Morbidität liegen ausschließlich Daten erhoben mittels EQ-5D VAS vor. In den MMRM-Analysen liegt ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Cabozantinib vor. Jedoch kann nicht abgeleitet werden, dass dieser Effekt relevant ist. Insgesamt wird somit kein Nachteil festgestellt.

Die Lebensqualität der Patienten wurde in der Studie nicht erhoben. Eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität ist daher nicht möglich. Aussagen zur Lebensqualität sowie zur Morbidität werden insbesondere in der hier vorliegenden palliativen, fortgeschrittenen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen ausschließlich negative Effekte von Cabozantinib + BSC gegenüber Placebo + BSC vor. Hierbei zeigen sich eine Zunahme an schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und zudem eine erhöhte Rate an Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse, die insgesamt als ein relevanter Nachteil gewertet werden, weshalb ein geringerer Nutzen in der Kategorie Nebenwirkungen festgestellt wird.

In der Gesamtbewertung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass zwar ein relevanter Nachteil hinsichtlich des Endpunktes Nebenwirkungen besteht, dieser jedoch den Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht gänzlich in Frage stellt. Somit wird für Cabozantinib in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit Leberzellkarzinom ohne kurative Therapieintention und für die eine lokoregionäre Therapie nicht in Frage kommt, die vorher Sorafenib erhalten haben, ein geringer Zusatznutzen im Vergleich zu Best-Supportive-Care festgestellt.

### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung beruht auf Ergebnissen eines randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Endpunktspezifisch wird für die Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs das Verzerrungspotential ebenfalls als niedrig eingeschätzt. Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft. Mehr als 10 % der Patienten wurden nicht in die Auswertung miteinbezogen. Zudem sank die Rücklaufquote, welche nur auf Patienten unter Behandlung und nicht auf alle in der Studie bezogenen Patienten bezogen war, frühzeitig stark und divergierte in beiden Behandlungsarmen zunehmend.

In der vorliegenden Indikation – einer palliativen Therapiesituation bei einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung mit einer limitierten Überlebenszeit der Patienten – werden Daten zur Morbidität und Lebensqualität grundsätzlich ein hoher Stellenwert in der Nutzenbewertung beigemessen. In der vorliegenden Bewertung, in der eine moderate Verlängerung der Überlebenszeit einer signifikanten Zunahme von teils schweren Nebenwirkungen gegenübersteht, wiegen die fehlenden Daten zur Lebensqualität der Patienten schwer. Weiterhin sind auch die Daten zur Morbidität auf die mittels EQ 5D-VAS erhobenen Daten beschränkt. In den Stellungnahmen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde zudem durch klinische Experten betont, dass eine vollumfängliche Bewertung in dieser Therapiesituation nur unter Berücksichtigung von entsprechenden Daten zu patientenberichteten Endpunkten vollzogen werden könnte.

Unter Berücksichtigung dieser relevanten Unsicherheiten lässt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen von Cabozantinib ableiten.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Cabozantinib in einem neuen Anwendungsgebiet:

„CABOMETYX ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms (hepato cellular carcinoma, HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Best-Supportive-Care (BSC) bestimmt.

Für die Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der laufenden, randomisierten, verblindeten Studie CELESTIAL vor. In dieser wird Cabozantinib + BSC gegenüber Placebo + BSC verglichen.

Hinsichtlich der Mortalität führt Cabozantinib im Vergleich zu BSC zu einer geringen Verlängerung der Lebenszeit.

Bezüglich der Kategorie Morbidität zeigt sich kein relevanter Unterschied in den Daten zum Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS zwischen Cabozantinib und BSC.

Daten zur Lebensqualität werden in der Studie CELESTIAL nicht erhoben. In der vorliegenden Therapiesituation kommt diesen ebenso wie umfangreicheren Daten zur Morbidität jedoch eine hohe Bedeutung zu.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich ausschließlich Nachteile unter Cabozantinib.

In der Gesamtbewertung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass zwar ein relevanter Nachteil bei den Nebenwirkungen vorliegt, dieser jedoch den Vorteil des Gesamtüberlebens nicht gänzlich in Frage stellt.

Somit wird ein geringer Zusatznutzen festgestellt. Aufgrund von relevanten Unsicherheiten, die sich unter anderem aus den fehlenden Lebensqualitätsdaten sowie nur limitierten Daten



zur Morbidität ergeben, wird hinsichtlich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.

## **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 bezüglich der Patientenzahl die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die Berechnungen sind zwar grundsätzlich mit Unsicherheiten verbunden, liegen jedoch in einer plausiblen Größenordnung. Insbesondere besteht eine große Unsicherheit in Bezug auf die Berechnung des Anteils der Patienten, welche nach Behandlung mit Sorafenib für eine weitere systemische Therapie infrage kommen. Dieser beruht auf einer Expertenschätzung ohne Angabe epidemiologischer Daten (Frenette et al. 2016)<sup>2</sup>, aus welcher eine sehr weite Spanne von 50 – 100 % resultiert.

## **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: 7. März 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information\\_de.pdf](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 hepatozellulärem Karzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

In die Studie wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, welche ein Child-Pugh-Stadium A aufwiesen.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2019).

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.

---

<sup>2</sup> Frenette CT, Lencioni R, Finn RS. Novel second-line treatments for hepatocellular carcinoma: discussion. Clin Adv Hematol Oncol 2016; 14(Suppl 12): 1-16.

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
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cabozantinib	60 mg	60 mg	1 x 60 mg	365	365 x 60 mg
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

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.

## 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	6.269,32 €	1,77 €	354,77 €	5.912,78 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2019

### 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.

### **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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. August 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 10. Dezember 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cabozantinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 11. Dezember 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. März 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. April 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 24. April 2019 statt.

Mit Schreiben vom 24. April 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Die vom IQWiG erstellten Addenda wurden dem G-BA am 15. Mai 2019 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 28. Mai 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. April 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. April 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	29. April 2019 14. Mai 2019 21. Mai 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Juni 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Juni 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken