

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom,
Erstlinienbehandlung, Kombination mit Cabozantinib)

Vom 21. Oktober 2021

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	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	12
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	14
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	14
2.4	Therapiekosten	15
3.	Bürokratiekostenermittlung	20
4.	Verfahrensablauf	20

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 (Cabometyx) wurde am 1. August 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 26. März 2021 hat Cabometyx 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 26. April 2021, 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 (Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms, Kombination mit Nivolumab) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. August 2021 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 in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.10.2021):

- siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score \geq 3)

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)
oder
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab
oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

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, Avelumab in Kombination mit Axitinib, Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a, Cabozantinib, Interferon alfa-2a, Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, Pazopanib, Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib, Sunitinib, Temozolomid 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. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Avelumab in Kombination mit Axitinib: Beschluss vom 14. Mai 2020
- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib: Beschluss vom 14. Mai 2020
- Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab: Beschluss vom 15. August 2019
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab: Beschluss vom 15. August 2019
- Cabozantinib: Beschluss vom 6. Dezember 2018
- Tivozanib: Beschluss vom 19. April 2018

Anlage VI – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten; Teil B: Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind:

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

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms empfehlen aktuelle Leitlinien einhellig Immuncheckpointinhibitor-basierte Kombinationstherapien.

Für diese Immuncheckpointinhibitor-basierten Kombinationstherapien liegen zudem Ergebnisse aus Nutzenbewertungsverfahren vor.

Demnach hat der G-BA für die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score² 1-2) und ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score \geq 3) mit Beschluss vom 15. August 2019 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt.

Für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib wurde mit dem Beschluss vom 14. Mai 2020 für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2) ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt. Für Erwachsene mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score \geq 3) ergab sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib.

Entsprechend dem Beschluss vom 14. Mai 2020 liegt für Avelumab in Kombination mit Axitinib für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)

² International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium

kein Zusatznutzen gegenüber Sunitinib vor. Für Erwachsene mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) wurde ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sunitinib festgestellt.

In den Leitlinien und den schriftlichen Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wird anhand von Risikoscores (IMDC-Score) zwischen Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil unterschieden und die Therapieempfehlungen getrennt nach IMDC-Risikoprofil ausgesprochen.

Für Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) wird die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Axitinib empfohlen. Zudem wird auch die Kombination aus Avelumab und Axitinib (mit schwächerem Empfehlungsgrad) empfohlen.

Für Patienten mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) werden Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib sowie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bevorzugt empfohlen. Zudem wird, mit schwächerem Empfehlungsgrad, auch die Kombination aus Avelumab und Axitinib empfohlen.

Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil weisen eine unterschiedliche Prognose und ein unterschiedliches Therapieansprechen auf, was sich in wesentlichen Unterschieden hinsichtlich des Gesamtüberlebens äußert.

Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung der vorliegenden Therapieempfehlungen getrennt nach Risikoprofil (günstig; intermediär/ungünstig) sowie des Zulassungsstatus der in Betracht kommenden Arzneimittel, erachtet es der G-BA als sachgerecht, die Patientenpopulationen mit günstigem Risikoprofil und intermediärem/ungünstigem Risikoprofil, trotz teilweiser überlappender Therapieempfehlungen, getrennt zu betrachten.

In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz stellt daher Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für a) Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Für b) Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) stehen mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) mehrere Therapieoptionen mit vergleichbarer Evidenz zur Verfügung und werden als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien 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 in Kombination mit Nivolumab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score \geq 3)

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppen a) und b) zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens jeweils einen adjustierten indirekten Vergleich nach dem Verfahren von Bucher et al. heran. Für diese indirekten Vergleiche über den Brückenkompator Sunitinib schließt der pharmazeutische Unternehmer sowohl für Patientenpopulation a) als auch b) die Studie CheckMate 9ER mit Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab (vs. Sunitinib) und die Studie KEYNOTE 426 mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (vs. Sunitinib) ein.

Bei diesen Studien handelt es sich um randomisierte, offene, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studien.

CheckMate 9ER

In die Studie wurden Erwachsene mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (Stadium IV gemäß der AJCC-Klassifikation³) mit klarzelliger Komponente unabhängig von ihrem Risikoprofil eingeschlossen. Insgesamt wurden 651 Patienten im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab (Interventionsarm; N = 323) oder Sunitinib (Vergleichsarm; N = 328) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach IMDC-Risikoprofil (günstig vs. intermediär vs. ungünstig), Region (Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / West-Europa / Nord-Europa vs. Rest der Welt) und Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Status (\geq 1 % vs. $<$ 1 % oder unbestimmt).

Die Behandlungen mit Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab und Sunitinib erfolgten entsprechend den Vorgaben der Fachinformationen. Die Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht akzeptabler, anhaltender Toxizität oder dem Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder des Studienteilnehmers behandelt. Nach Abbruch der Studienmedikation gab es bezüglich der Folgetherapien keine Einschränkungen.

In der derzeit noch laufenden Studie werden u.a. das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und unerwünschten Ereignissen erhoben.

Der IMDC-Score⁴ wurde in der Studie als Krankheitscharakteristikum zu Studienbeginn erhoben, sodass eine Unterscheidung der Patienten nach Risikoprofil gemäß IMDC-Score möglich ist.

Zur Studie CheckMate 9ER wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Ergebnisse zu zwei Datenschnitten im Dossier für die Nutzenbewertung vorgelegt. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts vom 10.09.2020 herangezogen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde vom pharmazeutischen Unternehmer zudem Auswertungen eines weiteren Datenschnitts vom 24.06.2021 vorgelegt. Hinsichtlich dieses Datenschnitts bleibt jedoch unklar, was der konkrete Anlass für die

3 American-Joint-Committee-on-Cancer

4 International-Metastatic-Renal-Cell-Carcinoma-Database-Consortium

Durchführung dieses Datenschnitts war und ob es sich hierbei um den präspezifizierten dritten Datenschnitt der Studie CheckMate 9ER handelt. Aufgrund dieser Unsicherheiten wird der Datenschnitt vom 24.06.2021 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

KEYNOTE 426

In die Studie wurden Erwachsene mit fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom (Stadium IV gemäß der AJCC-Klassifikation) eingeschlossen. Insgesamt wurden 861 Patienten im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (Interventionsarm; N = 432) oder Sunitinib (Vergleichsarm; N = 429) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) und Risikoprofil gemäß IMDC-Score (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) zu Studienbeginn.

Die Behandlungen mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib erfolgten entsprechend den Vorgaben der Fachinformationen. Die Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht akzeptabler, anhaltender Toxizität oder dem Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder des Studienteilnehmers behandelt. Nach Abbruch der Studienmedikation gab es bezüglich der Folgetherapien keine Einschränkungen.

In der derzeit noch laufenden Studie werden u.a. das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen erhoben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für den Endpunkt Gesamtüberleben der dritte Datenschnitt vom 6.1.2020 und für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen der zweite Datenschnitt vom 2.1.2019 herangezogen. Der IMDC-Score wurde in der Studie als Krankheitscharakteristikum zu Studienbeginn erhoben, sodass eine Unterscheidung der Patienten nach Risikoprofil gemäß IMDC-Score möglich ist.

a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)

Bewertungsrelevant für Patientenpopulation a) ist die Teilpopulation der Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0). Dies sind bezüglich der Studie CheckMate 9ER 74 Patienten im Interventionsarm und 72 Patienten im Vergleichsarm der Studie. Für die Studie KEYNOTE 426 sind dies 138 Patienten im Interventionsarm und 131 Patienten im Vergleichsarm.

Als eine Voraussetzung zur Berücksichtigung des adjustierten indirekten Vergleichs zu Patientengruppe a), lässt sich bezüglich des Designs der Studien und des Brückenkomparators Sunitinib, gemäß den vorstehenden Ausführungen, eine weitgehende Ähnlichkeit feststellen.

Hinsichtlich der Ähnlichkeit der relevanten Teilpopulationen der Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426, als eine weitere Voraussetzung zur Berücksichtigung des adjustierten indirekten Vergleichs zu Patientenpopulation a), ergeben sich allerdings bewertungsrelevante Unsicherheiten. Dies begründet sich wie folgt. In beide Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 wurden Patienten unabhängig von ihrem Risikoprofil eingeschlossen. Die jeweils für die Bewertung des Zusatznutzens relevante Teilpopulation der Patienten mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) macht in beiden Studien mit 22 % (CheckMate 9ER) bzw. 31 % (KEYNOTE 426) nur einen geringen Anteil der Gesamtpopulation aus. Angaben zu den Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulationen der beiden Studien liegen nur für die Studie CheckMate 9ER vor. Für die Studie KEYNOTE 426 fehlen entsprechende Angaben. Da im Gegensatz zur Studie CheckMate 9ER für die Studie KEYNOTE 426 auch keine Angaben

zur Teilpopulation mit intermediärem bzw. ungünstigem Risikoprofil vorliegen (Patientengruppe b), lässt sich auch nicht indirekt mit ausreichender Sicherheit ableiten, dass die Teilpopulation der Studie KEYNOTE 426 der der Studie CheckMate 9ER ausreichend ähnlich ist.

Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab bei Patientengruppe a) keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score \geq 3)

Bewertungsrelevant für Patientenpopulation b) ist die Teilpopulation der Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score 1 bis 6). Dies sind bezüglich der Studie CheckMate 9ER 249 Patienten im Interventionsarm und 256 Patienten im Vergleichsarm der Studie. Für die Studie KEYNOTE 426 sind dies 294 Patienten im Interventionsarm und 298 Patienten im Vergleichsarm.

Wie bereits zu Patientengruppe a) beschrieben, lässt sich als eine Voraussetzung zur Berücksichtigung des adjustierten indirekten Vergleichs zu Patientengruppe b), bezüglich des Designs der Studien und des Brückenkomparators Sunitinib eine weitgehende Ähnlichkeit feststellen.

Auch hinsichtlich der Ähnlichkeit der relevanten Teilpopulationen der Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 lässt sich im Gegensatz zu Patientengruppe a) von einer hinreichenden Voraussetzung zur Berücksichtigung des adjustierten indirekten Vergleichs ausgehen. Dies begründet sich wie folgt. Zwar liegen auch hier zu der Studie KEYNOTE 426 keine Angaben für die relevante Teilpopulation der Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score 1 bis 6) vor, in den Gesamtpopulationen der Studien befinden sich jedoch zum überwiegenden Anteil Patienten mit einem intermediären oder ungünstigen Risikoprofil: ca. 80 % in der Studie CheckMate 9ER und ca. 70 % in der Studie KEYNOTE 426. In Anbetracht dieses hohen Anteils und unter Berücksichtigung des weitgehend gleichen Studiendesigns ist es möglich auf Basis der Gesamtpopulationen von einer hinreichenden Ähnlichkeit für die Berücksichtigung des adjustierten indirekten Vergleichs zu Patientengruppe b) auszugehen.

Demnach sind die demografischen und klinischen Charakteristika der eingeschlossenen Patienten zwischen den Studienarmen der beiden Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 vergleichbar. Die Patienten sind in beiden Studien im Mittel 60 bis 61 Jahre alt und zu 80 % weißer Abstammung. Das Geschlechterverhältnis ist in beiden Studien ähnlich, etwa ein Viertel der Patienten sind weiblich. Patientencharakteristika, die den Krankheitsschweregrad beschreiben, sind in Bezug auf den Karnofsky Performance Status (KPS) und die Lokalisation von Metastasen weitgehend zwischen den Patienten ausgeglichen. Bei den sarkomatoiden Merkmalen lässt sich die Einschätzung nicht abschließend vornehmen, da für mehr als 30 % keine Angaben in der Studie KEYNOTE 426 vorliegen.

Hinsichtlich einer etwaigen Vorbehandlung durften die Patienten in beiden Studien eine adjuvante bzw. neoadjuvante Therapie erhalten haben. Es liegen jedoch keine Angaben vor, wie viele Patienten tatsächlich eine adjuvante Therapie erhalten haben. In Bezug auf das fortgeschrittene bzw. metastasierte Stadium waren alle Patienten nicht vorbehandelt. Der Anteil der Patienten, der eine vorangegangene Nephrektomie erhalten haben, war in der Studie CheckMate 9ER mit etwa 70 % etwas geringer als in der Studie KEYNOTE 426 mit etwas

über 80 %. Eine Strahlentherapie hatten in der Studie CheckMate 9ER etwa 14 % und in der Studie KEYNOTE 426 etwas unter 10 % erhalten.

Als Folgetherapie erhielten in der Studie CheckMate 9ER im Vergleichsarm 34 % der Patienten eine systemische Therapie im weiteren Krankheitsverlauf. Dabei handelte es sich hauptsächlich um eine Immuntherapie bestehend aus PD 1/PD-L1-Inhibitoren und/oder CTLA-4-Inhibitoren. Der Anteil mit einer nachfolgenden systemischen Therapie war in der Studie KEYNOTE 426 höher und lag bei 56 % der Patienten im Vergleichsarm. Gleich große Anteile der Patienten erhielten dabei im weiteren Krankheitsverlauf PD1/PD-L1-Inhibitoren und/oder VEGF/VEGFR-Inhibitoren. Dabei ist den vorliegenden Angaben zu Folgetherapien jedoch nicht zu entnehmen, welche Therapie die Patienten jeweils als erste Folgetherapie erhalten haben.

Insgesamt kann somit trotz verbleibender Unsicherheiten auf Basis der Gesamtpopulationen von einer hinreichenden Ähnlichkeit für die Berücksichtigung des adjustierten indirekten Vergleichs zu Patientenpopulation b) ausgegangen werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens ist somit ein Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab nicht belegt.

Morbidität

FKSI-DRS und EQ-5D VAS

In der Studie CheckMate 9ER wurde im Interventionsarm Cabozantinib kontinuierlich und Nivolumab alle zwei Wochen verabreicht. Die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik (mittels FKSI-DRS) und zum Gesundheitszustand (mittels EQ-5D VAS) wurden in diesem Arm alle zwei Wochen, d. h. jeweils vor der Gabe von Nivolumab erhoben. Im Vergleichsarm wurde Sunitinib kontinuierlich über vier Wochen eines 6-wöchigen Zyklus verabreicht, gefolgt von einer 2-wöchigen Behandlungspause. Die patientenberichteten Endpunkte wurden im Vergleichsarm alle sechs Wochen, d. h. jeweils vor der 4-wöchigen Behandlungsphase erhoben.

Die Daten zu den patientenberichteten Endpunkten wurden in der Studie CheckMate 9ER in den Studienarmen somit jeweils zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer wertet im Dossier nur die Ergebnisse zu den gemeinsamen Erhebungszeitpunkten beider Arme aus (d. h. alle sechs Wochen). Der ausgewertete Erhebungszeitpunkt (alle 6 Wochen) liegt für die Patienten in beiden Studienarmen jeweils vor der Gabe, bzw. im Abstand von zwei Wochen nach der Gabe einer potenziell belastenden Therapie. Daher ist davon auszugehen, dass die Belastung durch die Behandlung im Zyklusverlauf in beiden Studienarmen zum Zeitpunkt der Erhebung vergleichbar abgebildet war.

In der Studie KEYNOTE 426 wurde im Interventionsarm Pembrolizumab einmalig zu Beginn eines 3-wöchigen Zyklus und Axitinib kontinuierlich verabreicht. Die patientenberichteten

Endpunkte zur Symptomatik (mittels FKSI-DRS) und zum Gesundheitszustand (mittels EQ-5D VAS) wurden in den ersten 24 Wochen der Studie jeweils an Tag eins eines Zyklus erhoben, also alle drei Wochen. Im Vergleichsarm wurde Sunitinib kontinuierlich über vier Wochen eines 6-wöchigen Zyklus verabreicht, gefolgt von einer 2-wöchigen Behandlungspause. Die patientenberichteten Endpunkte wurden in den ersten 24 Studienwochen an Tag eins eines Zyklus und zusätzlich nach vier Wochen an Tag 29 des jeweiligen Zyklus erhoben. Nach Woche 24 wurden die patientenberichteten Endpunkte in beiden Studienarmen parallel alle sechs Wochen zu Beginn eines neuen Zyklus erhoben (bzw. zu Beginn jedes zweiten Zyklus im Interventionsarm).

Durch die daraus resultierende zeitlich versetzte Erhebung der patientenberichteten Endpunkte in der Studie KEYNOTE 426 in den ersten 24 Studienwochen wird die Belastung durch die Behandlung im Zyklusverlauf in den Studienarmen ungleich abgebildet.

Es stehen folglich für den indirekten Vergleich keine Daten zur Verfügung, da nur die Daten der Studie CheckMate 9ER verwertbar sind. Darüber hinaus handelt es sich sowohl bei der Studie CheckMate 9ER als auch bei der Studie KEYNOTE 426 um unverblindete Studien. Damit würde sich für die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte in beiden Studien jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial ergeben. Somit wären zusätzlich die Anforderungen an die Ergebnissicherheit für die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht erfüllt.

Insgesamt liegen daher für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik keine verwertbaren Daten vor.

Lebensqualität

In der Studie CheckMate 9ER wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Ein adjustierter indirekter Vergleich ist daher nicht möglich.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Es traten bei nahezu allen Studienteilnehmern der Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich im adjustierten indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

Therapieabbruch aufgrund von UE

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE wird aufgrund des offenen Studiendesigns der Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 als hoch eingeschätzt. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt im Rahmen eines indirekten Vergleichs werden daher als nicht verwertbar angesehen.

Immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UE

Aus der Studie CheckMate 9ER liegen nur Ergebnisse zu den einzelnen immunvermittelten UEs vor, jedoch keine Gesamtraten zu den immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs. Aus der Studie KEYNOTE 426 liegen keine Ergebnisse entsprechend der Populationen der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Fragestellungen vor. Somit liegen keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen liegen für die Patientengruppe mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (Patientenpopulation b)) Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib vor.

Die vorliegende Bewertung basiert auf einem adjustierten indirekten Vergleich nach dem Verfahren von Bucher et al. der Studien CheckMate 9ER (Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab vs. Sunitinib) und KEYNOTE 426 (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib vs. Sunitinib). Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab wurde über den Brückenkomparator Sunitinib mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib verglichen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bezüglich des Gesamtüberlebens ist somit ein Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab nicht belegt.

Für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und zum Gesundheitszustand liegen keine verwertbaren Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie CheckMate 9ER keine Daten erhoben. Ein adjustierter indirekter Vergleich ist daher nicht möglich.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich im adjustierten indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3). Für weitere Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor.

In der Gesamtschau ergeben sich somit für Patientenpopulation b) weder positive noch negative Effekte von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab im Vergleich zu Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. Ein Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib ist daher nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für das Arzneimittel Cabometyx mit dem Wirkstoff Cabozantinib.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Cabometyx ist in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientenpopulationen unterschieden:

a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)

und

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3).

Zu Patientenpopulation a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib bestimmt.

Der pharmazeutischen Unternehmer legt einen adjustierten indirekten Vergleich von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab (Studie CheckMate 9ER) gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (Studie KEYNOTE-426) über den Brückenkomparator Sunitinib vor.

Dabei lässt sich jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilen, inwieweit die für die Bewertung von Patientenpopulation a) relevanten Teilpopulationen der Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 ausreichend ähnlich sind.

Daher liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab bei Patientengruppe a) keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Zu Patientenpopulation b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde:

- Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)
- oder*
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab
- oder*
- Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

bestimmt.

Der pharmazeutischen Unternehmer legt einen adjustierten indirekten Vergleich von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab (Studie CheckMate 9ER) gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (Studie KEYNOTE-426) über den Brückenkomparator Sunitinib vor. Trotz verbleibender Unsicherheiten kann auf Basis der Gesamtpopulationen von einer hinreichenden Ähnlichkeit für die Berücksichtigung des adjustierten indirekten Vergleichs zu Patientenpopulation b) ausgegangen werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und zum Gesundheitszustand liegen keine verwertbaren Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie CheckMate 9ER keine Daten erhoben. Ein adjustierter indirekter Vergleich ist daher nicht möglich.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich im adjustierten indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3). Für weitere Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor.

In der Gesamtschau ergeben sich somit für Patientengruppe b) weder positive noch negative Effekte von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab im Vergleich zu Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. Ein Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib ist daher nicht belegt.

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).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer in seiner Stellungnahme angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist rechnerisch und methodisch weitgehend nachvollziehbar. Unsicherheiten ergeben sich lediglich daraus, dass bei der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen Berechnung davon ausgegangen wird, dass der verwendete Anteilswert für Patienten mit Erstdiagnose in Stadium IV, der ausschließlich über die Fälle mit bekanntem Stadium ermittelt wird, ebenfalls bei den Fällen ohne Zuteilung in ein bestimmtes Stadium auftritt.

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: 15. September 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cabozantinib soll durch in der Therapie von Patienten mit 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.

In der Studie CheckMate 9ER wurden ausschließlich Patienten mit einem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Histologie untersucht. Für Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom liegen keine Daten vor.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

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:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab				
Cabozantinib	1 x täglich	365	1	365
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13,0	1	13,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) <u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)</u>				
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Axitinib	2 x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score \geq 3)				
Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)				
Avelumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Axitinib	2 x täglich	365	1	365
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab				
Initiale Behandlung				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0	1	4,0
Ipilimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0	1	4,0
Folgebehandlung				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus (3 Wochen nach letzter Dosis der initialen Behandlung)	20,1	1	20,1
	oder 1 x pro 28-Tage-Zyklus (6 Wochen nach letzter Dosis der initialen Behandlung)	9,3	1	9,3
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder 1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Axitinib	2 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg)⁵.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel: Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab					
Cabozantinib	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	365	365 x 40 mg
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 100 mg + 1 x 40 mg	26,1	52,2 x 100 mg + 26,1 x 40 mg
	oder				
	480 mg	480 mg	4 x 100 mg + 2 x 40 mg	13,0	52,0 x 100 mg 26,0 x 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) <u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)</u>					
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Axitinib	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg

⁵ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
b) <u>Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1-2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)</u>					
Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)					
Avelumab	800 mg	800 mg	4 x 200 mg	26,1	104,4 x 200 mg
Axitinib	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab					
Initiale Behandlung					
Nivolumab	3 mg/kg KG	231 mg	2 x 100 mg 1 x 40 mg	4	8 x 100 mg + 4 x 40 mg
Ipilimumab	1 mg/kg KG	77 mg	2 x 50 mg	4	8 x 50 mg
Folgebehandlung					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 100 mg 1 x 40 mg	20,1	40,2 x 100 mg + 20,1 x 40 mg
	oder				
	480 mg	480 mg	4 x 100 mg 2 x 40 mg	9,3	37,2 x 100 mg + 18,6 x 40 mg
Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Axitinib	5 mg	10 mg	2x 5 mg	365	730 x 5 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a 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 (Apothekennabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cabozantinib 40 mg	30 HKP	5 709,38 €	1,77 €	322,79 €	5 384,82 €
Nivolumab 100 mg	1 IFK	1 344,24 €	1,77 €	73,81 €	1 268,66 €
Nivolumab 40 mg	1 IFK	544,32 €	1,77 €	29,53 €	513,02 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Avelumab 200 mg	1 IFK	834,55 €	1,77 €	45,59 €	787,19 €
Axitinib 5 mg	56 FTA	3 597,14 €	1,77 €	0,00 €	3 595,37 €
Ipilimumab 50 mg	1 IFK	3 849,07 €	1,77 €	216,54 €	3 630,76 €
Nivolumab 100 mg	1 IFK	1 344,24 €	1,77 €	73,81 €	1 268,66 €
Nivolumab 40 mg	1 IFK	544,32 €	1,77 €	29,53 €	513,02 €
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	3 037,06 €	1,77 €	170,17 €	2 865,12 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Steuer: 1. Oktober 2021

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.

Laut der Fachinformation von Avelumab ist vor den ersten 4 Infusionen von Avelumab eine Prämedikation der Patienten mit einem Antihistaminikum und Paracetamol erforderlich. In der Fachinformation werden hierzu keine weiteren konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, 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 in ihrer aktuell gültigen Fassung 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. Bürokratiekostenermittlung

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 22. Dezember 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 26. April 2021 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 29. April 2021 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 29. Juli 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. August 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 6. September 2021 statt.

Mit Schreiben vom 7. September 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Die vom IQWiG erstellten Addenda wurden dem G-BA am 30. September 2021 sowie am 1. Oktober 2021 übermittelt.

Am 1. Oktober 2021 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 1. Oktober 2021 ersetzt Version 1.0 der

Dossierbewertung vom 29. Juli 2021. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

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 12. Oktober 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Oktober 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. Dezember 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. September 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2021, 7. September 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. September 2021 22. September 2021 6. Oktober 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Oktober 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Oktober 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Oktober 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken