

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Cabozantinib (Neubewertung nach Fristablauf:
Schilddrüsenkarzinom)

Vom 16. Dezember 2021

Inhalt

1	Rechtsgrundlage	2
2	Eckpunkte der Entscheidung	3
1.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
1.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cabozantinib (Cometriq) gemäß Fachinformation	4
1.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
1.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	8
2.1	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
2.2	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	9
2.3	Therapiekosten	9
3	Bürokratiekostenermittlung	11
4	Verfahrensablauf	11

1 Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA 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 pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Cabozantinib (Cometriq) erstmalig am 1. August 2014 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 22. Januar 2015 wurde eine Befristung bis zum 1. Juli 2021 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Cometriq am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 30. Juni 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Cabozantinib zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 2021 zusammen mit der Bewertung des IQWiG 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 seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G21-20) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in 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.

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

1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

1.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cabozantinib (Cometriq) gemäß Fachinformation

Cometriq ist indiziert für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Dezember 2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

1.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cabozantinib zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Studie EXAM

Für die erneute Nutzenbewertung von Cabozantinib im vorliegenden Anwendungsgebiet legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Zulassungsstudie EXAM vor (finaler Datenschnitt vom 28. August 2014). Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, internationale, multizentrische Phase-III-Studie. Die Studie wurde im Zeitraum von Juni 2008 bis September 2020 in 114 Zentren aus 23 Ländern weltweit durchgeführt.

In die Studie wurden Erwachsene mit nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullären Schilddrüsenkarzinom eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert zugeteilt auf eine Interventionsgruppe, in der Cabozantinib gegeben wurde, oder eine Kontrollgruppe, in der Placebo gegeben wurde. Die Intention-to-Treat-(ITT)-Population besteht aus 219 Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe sowie 111 Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe.

Primärer Endpunkt war das „Progressionsfreie Überleben“ (PFS). Zudem wurden Daten zu den sekundären Endpunkten Gesamtüberleben, zur Morbidität und Lebensqualität unter Verwendung des MDASI-Thy-Fragenkataloges (MD Anderson Symptom Inventory - Thyroid Cancer Module) sowie zu Nebenwirkungen vorgelegt.

Studie EXAMINER

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier außerdem Daten der Studie EXAMINER mit Datenschnitt vom 15. Juli 2020 vor. Es handelt sich hierbei um eine laufende multizentrische, randomisiert-kontrollierte, doppelblinde Phase-IV-Studie.

In dieser Studie werden die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Cabozantinib in einer täglichen Dosierung von 60 mg im Vergleich zu 140 mg bei Erwachsenen mit progressivem, metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom unter Verwendung eines Nicht-Unterlegenheits-Studiendesigns untersucht. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert den beiden Behandlungsarmen zugeteilt. Es erfolgte eine stratifizierte Randomisierung nach RET-M918-Mutationsstatus (positiv, negativ, unbekannt). Ein unbekannter RET-M918-Mutationsstatus war bei bis zu 10% der Teilnehmenden möglich.

Im Cabozantinib-60 mg-Arm wurde die Behandlung mit einer Dosis von 60 mg pro Tag begonnen. Dies wird in der Fachinformation nicht regelhaft empfohlen. Anschließend erfolgten zwei Dosisreduzierungen auf 40 mg und 20 mg. Die mittlere Tagesdosis lag in diesem Studienarm bei 39 mg. Eine Reduzierung auf unter 60 mg ist nicht zulassungskonform. Aus diesem Grund wird die Studie EXAMINER für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen. Ein adjustierter indirekter Vergleich liegt nicht vor.

Mortalität

In der Studie EXAM wurde der Endpunkt „Gesamtüberleben“ als sekundärer Endpunkt erhoben. In der Gesamtpopulation zeigt sich für diesen Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Relevante Subgruppeneffekte wurden bezüglich des RET-M918T-Mutationsstatus der Patientinnen und Patienten beobachtet. Statistisch signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben zum Vorteil von Cabozantinib zeigten sich in der Subgruppe mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus. In der Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus sowie mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus wurden dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen Interventions- und Kontrollarm beobachtet.

Die Aussagekraft und Interpretierbarkeit der Ergebnisse der Subgruppenanalyse wird durch eine Reihe von Faktoren eingeschränkt. Die Subgruppenanalyse zur Untersuchung des Vorliegens der spezifischen Mutation RET-M918T war im Studienprotokoll nicht prädefiniert. Zudem ist die Reliabilität der im Rahmen der Studie EXAM durchgeführten Bestimmung des RET-Mutationsstatus zu hinterfragen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist der primäre Endpunkt der Studie EXAM. Das PFS wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der Krankheitsprogression oder bis zum Tod. Die Erhebung der Krankheitsprogression erfolgte anhand der modifizierten „Response evaluation criteria in solid tumors“- (mRECIST)-Kriterien durch ein verblindetes, unabhängiges Komitee zur Bewertung der radiologischen Befunde.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Cabozantinib gegenüber Placebo.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgt nach mRECIST-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren.

Die Symptomatik und auch tumorbedingte Symptome wurden in der Studie gesondert mit Hilfe des Fragebogens MDASI-Thy erhoben. Zudem wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität über die Lebensqualitätsskalen des MDASI-Thy erhoben.

Aus den vorliegenden Daten bleibt unklar, ob die statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens – radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien – mit einer Verbesserung der Symptomatik oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist.

Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden somit nicht zur Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens herangezogen.

Symptomatik

In der Studie EXAM wurden Daten zur Symptomatik über die Symptomskalen des MDASI-Thy erhoben. Die erforderlichen Rücklaufquoten wurden nur zur Baseline erreicht, sodass keine bewertbaren Daten vorliegen.

Hinsichtlich der Morbidität ist ein Zusatznutzen somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie EXAM wurde die Lebensqualität über die Lebensqualitätsskalen des MDASI-Thy erhoben. Die erforderlichen Rücklaufquoten wurden nur zur Baseline erreicht, sodass keine bewertbaren Daten vorliegen.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist ein Zusatznutzen somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei nahezu allen Studienteilnehmenden traten unerwünschte Ereignisse auf.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE

Bei den schwerwiegenden UE (SUE), schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Cabozantinib.

UE von besonderem Interesse

Für die schwerwiegenden UE „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Cabozantinib.

Es zeigte sich bei den schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Cabozantinib für „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Erkrankungen des Nervensystems“ sowie „Gefäßerkrankungen“.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen sich insgesamt deutliche Unterschiede zuungunsten von Cabozantinib, insbesondere bei den schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Erwachsenen mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung liegen Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen aus der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie EXAM vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Subgruppe der Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cabozantinib, wohingegen in der Subgruppe der Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus sowie in der Subgruppe der Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt. Die Aussagekraft und Interpretierbarkeit der Ergebnisse der Subgruppenanalyse wird durch eine Reihe von Faktoren eingeschränkt.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine bewertbaren Daten vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich insgesamt deutliche Unterschiede zuungunsten von Cabozantinib, insbesondere bei den schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse steht hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein statistisch signifikanter Vorteil in einer Subgruppe statistisch signifikante Nachteile bei den Nebenwirkungen für die Gesamtpopulation gegenüber. In der Erstbewertung zu Cabozantinib im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde ein geringer Zusatznutzen auch in Erwartung weiterer Erkenntnisse aus den nach Fristablauf vorzulegenden Daten festgestellt. Die zur erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf eingereichten Daten liefern jedoch keine neuen, für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse.

In der Gesamtbewertung stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Erwachsenen mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Bei der vorliegenden Studie EXAM handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für das Gesamtüberleben als niedrig, für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen als hoch eingeschätzt.

Aus der Studie EXAM liegen keine verwertbaren Daten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studienteilnehmenden vor. In der hier vorliegenden fortgeschrittenen, palliativen Therapiesituation werden Daten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein hoher Stellenwert beigemessen.

Aufgrund dieser Limitationen wird ein Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen festgestellt.

1.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Cabozantinib nach Ablauf der Befristung des Beschlusses vom 22. Januar 2015. Cometriq wurde als Orphan Drug zugelassen zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Erwachsenen mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Es liegt die RCT EXAM vor, in der Cabozantinib mit Placebo verglichen wurde.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied. In der Subgruppe mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cabozantinib, bei negativem und unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Für die Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine bewertbaren Daten vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante relevante Unterschiede zuungunsten von Cabozantinib, insbesondere bei den schweren und schwerwiegenden UE.

In der Gesamtbetrachtung steht für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil in einer einzelnen Subgruppe ein insgesamt statistisch signifikanter relevanter Nachteil bei den Nebenwirkungen für die Gesamtpopulation gegenüber. In der Erstbewertung zu Cabozantinib im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde ein geringer Zusatznutzen auch in Erwartung weiterer Erkenntnisse aus den nach Fristablauf vorzulegenden Daten festgestellt. Die zur erneuten Nutzenbewertung eingereichten Daten liefern jedoch keine neuen, für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse.

In der Gesamtbewertung stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib im vorliegenden Anwendungsgebiet als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Die Aussagekraft der Nachweise wird als „Anhaltspunkt“ eingestuft, insbesondere da keine verwertbaren Daten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorliegen.

2.1 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde.

Es liegen Unsicherheiten vor, die die Größe der Zielpopulation betreffen. Dazu gehören die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Stadienklassifikationen sowie die zugrundeliegende Sterberate.

Zusätzlich werden Patientinnen und Patienten, die in einem früheren Stadium mit medullärem Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert werden und erst im Krankheitsverlauf durch einen Progress für die Zielpopulation infrage kommen, nicht berücksichtigt. Da das relative Überleben der Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose im frühen Stadium auch nach mehreren Jahren sehr hoch ist, wird jedoch die Anzahl dieser Patientinnen und Patienten mit einer Progression im Krankheitsverlauf als gering eingeschätzt.

2.2 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 Cometriq (Wirkstoff: Cabozantinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Oktober 2021):

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

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

2.3 Therapiekosten

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

Behandlungsdauer:

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.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cabozantinib	1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cabozantinib	140 mg	140 mg	1 x 80 mg 3 x 20 mg	365	365 x 80 mg 1095 x 20 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 § 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 (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cabozantinib	112 HKP	5 695,60 €	1,77 €	322,00 €	5 371,83 €

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2021

HKP: Hartkapseln

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 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

Am 30. Juni 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cabozantinib beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Oktober 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 8. November 2021 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 18. November 2021 vorgelegt.

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 7. Dezember 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Dezember 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. Oktober 2013	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	3. November 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. November 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung eines Amendments
AG § 35a	17. November 2021; 1. Dezember 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Dezember 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Dezember 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken