

Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Cabozantinib (D-826)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Oktober 2022
von 12:01 Uhr bis 12:20 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Ipsen Pharma GmbH:**

Herr Dr. Eitel

Herr Dr. Dobrowinski

Frau Dr. Batscheider

Frau Stiefel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH:**

Herr Mann

Frau Knöhr

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des G-BA. Es ist Anhörmontag, jetzt Cabozantinib. Das ist kein unbekanntes Präparat, aber ein neues Anwendungsgebiet, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes differenziertes Schilddrüsenkarzinom, das nach systemischer Therapie refraktär gegenüber Radiojod ist. Wir haben eine Dossierbewertung des IQWiG vom 18. August 2022, die sich im Wesentlichen darauf beschränkt, festzustellen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten vorgelegt worden sind. Wir haben Stellungnahmen von Ipsen Pharma als pharmazeutischem Unternehmer, von Eisai und dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit prüfen, da wir wieder ein Wortprotokoll führen. Es müssten für Ipsen Pharma Herr Dr. Eitel, Herr Dr. Dobrowinski, Frau Dr. Batscheider und Frau Stiefel anwesend sein, für Eisai Herr Mann und Frau Knöhr sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe Ipsen die Möglichkeit, einzuführen. Ich glaube, hier gibt es relativ wenig zu sagen. Wer macht das für den pU? – Herr Dr. Eitel, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Eitel (Ipsen Pharma): Vielen Dank. – Herr Vorsitzender! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir bedanken uns für die Einladung zur Anhörung zu Cabozantinib, heute für Cabometyx zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom, die Radiojod-refraktär sind oder für diese Behandlungsform nicht infrage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist.

Bevor ich näher auf die Bedeutung von Cabozantinib in der Versorgung eingehe, möchte ich zunächst meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen: Herr Dr. Hyazinth Dobrowinski aus unserer medizinischen Abteilung, Frau Dr. Ariane Batscheider für Fragen zur Methodik und Statistik sowie Frau Julia Stiefel, Market Access Managerin bei Ipsen. Mein Name ist Dr. Andreas Eitel. Ich bin der Head der Market Access Manager bei Ipsen und unter anderem hier für das onkologische Portfolio zuständig.

Der Wirkstoff Cabozantinib, Herr Professor Hecken hat es erwähnt, ist dem Gemeinsamen Bundesausschuss bereits aus einer Vielzahl vorheriger Verfahren gut bekannt. Cabometyx ist seit 2016 in Deutschland verfügbar und seitdem vom Gemeinsamen Bundesausschuss in mehreren Therapielinien des Nierenzellkarzinoms und für die Therapie des Leberzellkarzinoms bewertet. Cabozantinib hat sich seitdem in allen Indikationen sehr gut bewährt, im Versorgungsalltag etabliert und sich vor allem als sichere und effektive Therapieoption gezeigt. Seit April 2022 ist der Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor zur Zweitlinientherapie des Radiojod-refraktären differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, kurz DTC, durch die Europäische Kommission zugelassen.

Wie wir alle wissen, blockiert Cabozantinib die spezifischen Tyrosinkinase-Rezeptoren, die an Tumorwachstum, Angiogenese, pathologischem Knochenumbau, Arzneimittelresistenz und metastatischem Fortschreiten von Krebszellen beteiligt sind. Dabei hemmt Cabozantinib neben den VEGF-Rezeptoren auch die MET- und AXL-Rezeptoren. Dies ist für die Reduktion der Resistenzentwicklung und Überwindung vorhandener Resistenzen maßgeblich. Deshalb wird hier von einem Multi-Target-TKI gesprochen.

Als Nächstes möchte ich näher auf die Indikation DTC eingehen. Ein Großteil der Patienten mit DTC kann durch eine Operation und gegebenenfalls eine Radiojod-Therapie kurativ behandelt werden. Leider entwickeln nichtsdestotrotz bis zu 15 Prozent aller Patienten eine Radiojod-Refraktärität mit einer ungünstigen Prognose. Sie werden mit einer systemischen Therapie

mit dem Ziel behandelt, die Krankheitsprogression zeitlich begrenzt aufzuhalten. Die therapeutischen Optionen beim Radiojod-refraktären DTC waren bislang sehr eingeschränkt. In der Erstlinie gibt es aktuell zwei zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitoren, Sorafenib und Lenvatinib. In der Zweitlinie fehlte bislang eine Therapieoption mit expliziter Evidenz aus einer Phase-III-Studie. Es besteht somit ein klarer Bedarf an einer neuen Therapieoption. Wir freuen uns daher, dass den Patienten mit Cabozantinib nun erstmals eine Therapieoption mit expliziter Evidenz in der Zweit- und Drittlinie aus einer Phase-III-Studie zur Verfügung steht.

Die COSMIC-311-Studie ist die erste Phase-III-Studie für die zweite und Drittlinie des radiorefraktären DTC. Sie bestätigt die Effektivität von Cabozantinib. Der Wirkstoff schließt damit diese Versorgungslücke. Basierend auf dieser COSMIC-311-Studie empfehlen die aktuellen Leitlinien der ESMO sowie der NCCN Cabozantinib nun für Patienten nach einer systemischen Erstlinientherapie mit Lenvatinib oder Sorafenib. In der erwähnten Zulassungsstudie COSMIC-311 wird Cabozantinib nicht mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen und kann daher rein aus formalen Gründen nicht zur Herleitung eines Zusatznutzens im Rahmen des AMNOG-Verfahrens herangezogen werden. Dennoch möchte ich kurz auf die positiven Studienergebnisse eingehen.

Die doppelblinde COSMIC-311-Studie schloss 258 Patienten ein, die Radiojod-refraktär waren oder keine Radiojod-Therapie erhalten konnten und radiologisch eine Progression nach mindestens einer vorherigen VEGF-Rezeptor-gerichteten TKI-Therapie gezeigt haben. Die Studienteilnehmer wurden zwei zu eins auf täglich 60 Milligramm Cabozantinib und Best Supportive Care bzw. Placebo randomisiert. Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben PFS und die objektive Ansprechrates OR. Mit 11,0 versus 1,9 Monaten war das mediane progressionsfreie Überleben unter Cabozantinib versus Placebo in der ITT-Population signifikant verlängert mit einem Hazard Ratio von 0,22. Dieses Ergebnis gilt unabhängig vom jeweiligen DTC-Subtyp und der vorherigen Behandlung.

Vor Studienbeginn wurde ein PFS für die Placebogruppe von 5,5 Monaten angenommen. Das tatsächlich kürzere mediane progressionsfreie Überleben von 1,9 Monaten in der Placebogruppe deutet auf den aggressiven Charakter der Erkrankung nach vorheriger Systemtherapie hin. Zudem könnte abgeleitet werden, dass Cabozantinib zu einer Stabilisierung der Erkrankung geführt hat, bei der es sonst zu einem schnelleren Fortschreiten gekommen wäre.

Aus unserer Sicht ist das progressionsfreie Überleben aufgrund der aus der Krankheitsprogression entstehenden körperlichen und psychosozialen Belastungen durchaus patientenrelevant. Auch die objektive Ansprechrates zeigte einen Vorteil unter Cabozantinib. Sie betrug 11 Prozent versus 0 Prozent. Das Nebenwirkungsprofil von Cabozantinib entsprach dabei dem aus vorherigen Studien in anderen Indikationen.

Aufgrund der positiven Ergebnisse wurde die Studie frühzeitig beendet und der Empfehlung des IMDC gefolgt, die Verblindung aufzuheben und damit die Rekrutierung zu beenden. In der Gesamtschau bestätigt die COSMIC-311-Studie, dass Cabozantinib in dieser Indikation eine sichere und effektive Therapie ist.

Zusammenfassend gilt: Die positive Zulassungsstudie kann aus formalen Gründen nicht zur Herleitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Der Effekt von Cabozantinib auf die Versorgung von DTC-Patienten ist dennoch von großer Bedeutung. Erstens schließt Cabozantinib im Anwendungsgebiet eine Versorgungslücke und ist die erste Therapieoption mit Evidenz aus einer Phase-III-Studie, und zweitens findet Cabozantinib Berücksichtigung in aktuellen Leitlinien.

Vielen Dank für die Gelegenheit, Ihnen die Bedeutung von Cabozantinib für Patienten mit Radiojod-refraktärem DTC geben zu dürfen. Wir freuen uns nun auf die Diskussion mit Ihnen.
– Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Eitel. Vielleicht können Sie mir auf die Sprünge helfen. Sie haben zweimal gesagt, aus formalen Gründen konnte die Zulassungsstudie COSMIC-311 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, obgleich auch gegen BSC verglichen wurde. BSC war Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wenn Sie in Ihrem Statement – egal, ob das zutreffend ist oder nicht, das lasse ich einmal dahingestellt – sagen, dass in der zweiten Linie Sorafenib und Lenvatinib in der Regel nicht mehr das Mittel der Wahl wären, sondern hier das größere Patientenklientel der BSC-Gruppe unterfallen würde, dann hätte es für mich nahegelegen, zu sagen: Wir legen diesen Vergleich aus der Zulassungsstudie hier vor, um formal einen Vorteil von Cabozantinib zeigen zu können. Das haben Sie aber nicht getan. Da verstehe ich die Rationale nicht. Was sind die formalen Gründe, die Sie gehindert haben, zu sagen, wir haben BSC und die und die Unterschiede? Sie haben die 1,9 Monate versus die 11 Monate genannt. Das sind Dinge, die eigentlich nicht mehr im Bereich des Marginalen anzusiedeln sind. – Ich sehe Frau Batscheider dazu. Frau Dr. Batscheider, bitte.

Frau Dr. Batscheider (Ipsen Pharma): Die Entscheidung, keinen Zusatznutzen zu fordern und den Vorteil gegenüber Best-Supportive-Care nicht darzustellen, war, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie war, bei der auch die Vortherapie hätte berücksichtigt werden müssen. Man hätte nachweisen müssen, welche Patienten der Studie für Lenvatinib oder Sorafenib infrage gekommen wären. Dafür gab es keine eindeutigen Kriterien, die man aus der Studie hätte herauslesen können, um solche entsprechenden Subpopulationen zu bilden. Deshalb wurde die Entscheidung getroffen, hier keinen Zusatznutzen zu fordern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann brauchen wir nicht weiter investigativ tätig zu sein. Mich hat das bei der Vorbereitung gewundert, weil ich mir die Zahlen angeschaut und gedacht habe, wieso man es nicht wenigstens probiert hat. Es gibt erkennbar heute nicht allzu viele Fragen. Wer möchte etwas fragen? – Keiner? – Frau Nink, Sie bewegen sich. Wenn Sie keine Frage haben, brauchen Sie auch keine zu stellen. Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Ich habe keine Frage, nur eine Anmerkung, weil relativ umfangreich über die Studienergebnisse im Eingangsstatement referiert wurde. Ich wollte ergänzen: Beim Gesamtüberleben hat sich kein Vorteil gezeigt, zumindest nicht bei dem, was ich aus den Studienergebnissen sehen konnte; nur, um das noch einmal einzusortieren, auch hinsichtlich der Frage der Möglichkeit gegebenenfalls Operationalisierung von Teilpopulationen oder Überlegungen, ob bei bestimmten Patientinnen und Patienten vielleicht BSC die adäquate Umsetzung war – um das etwas einzusortieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Eitel und Herrn Rimmele. Herr Eitel, bitte.

Herr Dr. Eitel (Ipsen Pharma): Ich wollte noch kurz Stellung nehmen. Vielen Dank für den Hinweis. Ja, Sie haben Recht. Wir konnten keine Signifikanz bei der Gesamtmortalität ableiten. Ein großer Teil liegt sicherlich daran, dass wir recht früh einen Cross-over hatten. Damit, wissen Sie, verbessert speziell das Outcome der Gesamtmortalität. Das war sicherlich einer der Hauptgründe, warum hier nichts abzuleiten war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rimmele.

Herr Rimmele: Mich interessiert, ob Sie die Nebenwirkungen im Vergleich zu den anderen Therapien untersucht haben. Das ist ein entscheidender Faktor bezüglich der Lebensqualität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte für den pU antworten? – Herr Dobrowinski.

Herr Dr. Dobrowinski (Ipsen Pharma): Vielen Dank für die Frage. Wenn man sich bei uns die Studie anschaut, hatten wir therapiebedingte Abbrüche von 8,8 Prozent, bei denen zum

Wettbewerb war es aber geringer, zum Beispiel hatte Lenvatinib in der Erstlinie eine Therapieabbruchrate von circa 14 Prozent. Da sind wir nicht schlechter als der Wettbewerb.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ist das ausreichend, Herr Rimmele?

Herr Rimmele: Ich hätte mir schon etwas mehr gewünscht als nur Abbruchraten. Aber es ist okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Keine. Dann brauchen wir das nicht zu verlängern. Es gibt nichts zu bewerten. Herr Eitel, fassen Sie zusammen? Nehmen Sie Bezug auf Ihr Eingangsstatement? Machen Sie, was Sie möchten, wir haben unendlich Zeit.

Herr Dr. Eitel (Ipsen Pharma): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Ich möchte mich abschließend bei allen Teilnehmern für die kurze Diskussion zur Bedeutung von Cabozantinib und die Fragen bedanken und die wichtigsten Punkte hervorheben. Die COSMIC-311-Studie konnte, wie erwähnt, aus formalen Gründen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Ich bin aber dennoch davon überzeugt, dass Cabozantinib als neue Behandlungsoption einen großen positiven Effekt auf die Versorgung von Radiojod-refraktären DTC-Patienten hat. Cabozantinib schließt, wie bereits erwähnt, damit die Versorgungslücke, die es bisher in der Zweitlinientherapie für eine Patientenpopulation gab, bei der durchaus ein hoher medical need besteht.

Die positiven Studienergebnisse haben gezeigt, dass Cabozantinib einen klinischen Nutzen bei gleichzeitig guter Verträglichkeit bietet. Diese positiven Ergebnisse haben schlussendlich zur Zulassung und – das darf man nicht vergessen – zur Anpassung der internationalen Leitlinienempfehlungen geführt. Deshalb sind wir der Meinung, Cabozantinib ist in der Zukunft eine bedeutende Therapieoption. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Eitel. Herzlichen Dank an alle, die Fragen gestellt und Antworten gegeben haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich bedanke mich und wünsche Ihnen einen guten Resttag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:20 Uhr