

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Dezember 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. November 2021 (BAnz AT 24.01.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- 1. Die Angaben zu Cabozantinib in der Fassung des Beschlusses vom 22. Januar 2015 (BAnz AT 30.04.2015 B2), zuletzt geändert am 1. Oktober 2020 werden aufgehoben.**
- 2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Cabozantinib in der Fassung des Beschlusses vom 21. Oktober 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

Cabozantinib

Beschluss vom: 16. Dezember 2021

In Kraft getreten am: 16. Dezember 2021

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. März 2014):

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 Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Cabozantinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene mit medullärem Schilddrüsenkarzinom bei progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Cabozantinib:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben nur bei positivem RET- M918T-Mutationsstatus; bei negativem oder unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Morbidität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in den Endpunkten schwerwiegende UE, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie EXAM: Cabozantinib vs. Placebo

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Finaler Datenschnitt: 28. August 2014

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Oktober 2021) und dem Amendment (veröffentlicht am 16. Dezember 2021) sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Cabozantinib		Placebo		Gruppen- unterschied
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert AD ^a
Mortalität					
<i>Gesamt- überleben</i>	219	26,6 [23,20; 31,61] 141 (64,4)	111	21,1 [16,39; 32,36] 77 (69,4)	0,85 [0,64; 1,12] 0,241
Subgruppenanalyse zum RET-M918T-Mutationsstatus (ergänzend dargestellt)					
<i>Positiv</i>	81	44,3 [29,34; 56,44] 44 (54,3)	45	18,9 [14,19; 35,29] 32 (71,1)	0,60 [0,38; 0,94] 0,026 AD=+25,4 Monate
<i>Negativ</i>	75	20,2 [14,92; 26,61] 56 (74,7)	32	21,5 [11,47; 38,08] 24 (75,0)	1,12 [0,70; 1,82] 0,631
<i>Unbekannt</i>	63	26,2 [19,75; 42,35] 41 (65,1)	34	31,4 [12,06; 43,99] 21 (61,8)	0,92 [0,54; 1,56] 0,758

Endpunkt	Cabozantinib		Placebo		Gruppen- unterschied
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert AD ^a
Morbidität					
<i>Progressions- freies Überleben (PFS)^b</i>	219	48,6 [40,1; 59,7] 79 (36,1)	111	17,4 [12,9; 23,6] 60 (54,1)	0,28 [0,19; 0,40] p < 0,0001 AD=+31,2 Wochen
<i>Symptomatik (MDASI)</i>	Keine verwertbaren Daten.				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
MDASI – THY	Keine verwertbaren Daten.				

Endpunkt	Cabozantinib		Placebo		Gruppen- unterschied
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen					
<i>Gesamt, ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung</i>					
UE	214	214 (100)	109	104 (95,4)	-
SUE	214	189 (88,3)	109	45 (41,3)	2,75 [1,97; 3,83]; < 0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	214	114 (53,3)	109	24 (22,0)	1,87 [1,19; 2,95]; 0,006
Abbruch wegen UE	214	50 (23,4)	109	10 (9,2)	2,71 [1,37; 5,35]; 0,002
<i>Unerwünschte Ereignisse nach SOC</i>					
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	214	25 (11,7)	109	2 (1,8)	4,50 [1,05; 19,26] 0,027
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	214	203 (94,9)	109	67 (61,5)	2,99 [2,25; 3,97] < 0,0001
Allgemeine Erkrankungen und Be- schwerden am Verabreichungs- ort	214	178 (83,2)	109	66 (60,6)	1,78 [1,34; 2,37] < 0,0001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	214	134 (62,6)	109	37 (33,9)	1,67 [1,16; 2,41] 0,0057
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	214	143 (66,8)	109	34 (31,2)	2,53 [1,74; 3,68] < 0,0001

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	214	7 (3,3)	109	11 (10,1)	0,20 [0,07; 0,54] 0,001
Erkrankungen des Nervensystems	214	148 (69,2)	109	35 (32,1)	2,55 [1,76; 3,70] < 0,0001
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	214	44 (20,6)	109	4 (3,7)	3,69 [1,30; 10,43] 0,008
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	214	31 (14,5)	109	5 (4,6)	2,51 [0,97; 6,52] 0,050
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	214	144 (67,3)	109	48 (44,0)	1,63 [1,17; 2,26] 0,003
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	214	186 (86,9)	109	46 (42,2)	3,91 [2,81; 5,44] < 0,0001
Gefäßerkrankungen	214	114 (53,3)	109	16 (14,7)	3,55 [2,09; 6,02] < 0,0001
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC</i>					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	214	34 (15,9)	109	4 (3,7)	3,36 [1,18; 9,56] 0,016
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	214	17 (7,9)	109	1 (0,9)	6,90 [0,91; 52,38] 0,030
<i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC</i>					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	214	86 (40,2)	109	6 (5,5)	6,28 [2,73; 14,42] < 0,0001

Endpunkt	Cabozantinib		Placebo		Gruppen- unterschied
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort	214	54 (25,2)	109	11 (10,1)	1,99 [1,03; 3,85] 0,037
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	214	52 (24,3)	109	9 (8,3)	2,16 [1,05; 4,43] 0,031
Erkrankungen des Nervensystems	214	23 (10,7)	109	1 (0,9)	10,30 [1,39; 76,47] 0,005
Gefäßerkrank- ungen	214	27 (12,6)	109	2 (1,8)	6,11 [1,44; 25,83] 0,005
a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung b Daten aus Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Modul 4 A, Stand vom 30.06.2021 Verwendete Abkürzungen: AD: Absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; k.A.: keine Angabe					

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

ca. 50 – 670 Patientinnen und Patienten

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 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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit medullärem Schilddrüsenkarzinom bei progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cabozantinib	70 025,64 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Dezember 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken