

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

24. November 2014

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V**

Cabozantinib

Vorgangsnummer 2014-08-01-D-121

G-BA Bericht vom 3. November 2014

IQWiG Bericht Nr. 249, veröffentlicht am 14. Oktober 2014

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Cabozantinib
 4. 1. Patienten und Behandlung – Übertragbarkeit auf Deutschland
 4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 3. Einschlusskriterien / Vorbehandlung
 4. 4. Endpunkte
 4. 4. 1. Gesamt-Überlebenszeit
 4. 4. 2. Progressionsfreies Überleben
 4. 4. 3. Ansprechrate / Symptomatik
 4. 4. 4. Lebensqualität
 4. 4. 5. Nebenwirkungen
 4. 5. Patientenzahl und Therapiedauer
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Cabozantinib (Cometriq®) ist zugelassen für die Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Cabozantinib hat den Status eines Medikamentes für seltene Leiden (Orphan Drug). Der Bericht wurde vom G-BA erstellt.

Der pharmazeutische Unternehmer sieht den Beleg für einen geringen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation der Patienten, für Patienten mit einer Mutation *RET-M918T* den Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Unsere Anmerkungen sind:

- Cabozantinib ist ein weiterer wirksamer, oraler Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) zur Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, progredientem Schilddrüsenkarzinom.
- Cabozantinib führt zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,28) und zu einer Reduktion krankheitsassoziierter Symptome. Cabozantinib ist auch nach Vorbehandlung mit anderen TKI wirksam.
- In der Gesamtpopulation der Patienten führt Cabozantinib nicht zu einer Verlängerung der Überlebenszeit. Crossover war in der Studie nicht zugelassen, allerdings ist die Postprogressionstherapie nicht sorgfältig dokumentiert. Hier kann eine Verzerrung durch späteren Einsatz von Vandetanib und anderen TKI auftreten.
- In den Subgruppen der Patienten mit Mutation *RET-M918T* und der Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand fand sich eine Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zum Placebo-Arm. Die Zulassungsstudie war allerdings nicht dazu angelegt, Unterschiede in diesen Subgruppen nachzuweisen. Klinisch kann auf dem Boden der aktuellen Datenlage der Nachweis einer *RET* Mutation nicht Grundlage für die Indikationsstellung für oder gegen eine Therapie mit Cabozantinib sein. Eine Verlängerung des PFS wurde auch bei Patienten mit unbekanntem oder negativem *RET* Mutations-Status nachgewiesen.
- Nebenwirkungen sind unter Cabozantinib häufig und führen bei der Mehrzahl der Patienten zu Dosisreduktionen. Nach heutiger Erkenntnis ist der Start mit einer niedrigeren Dosis sinnvoll. Der Therapieerfolg bleibt vielen Patienten auch bei niedrigerer Dosis erhalten.
- In der klinischen Behandlungssituation bei Patienten mit progredienter und symptomatischer Erkrankung kann jetzt zwischen Vandetanib und Cabozantinib, z. B. in Abhängigkeit von bestehenden Komorbiditäten entschieden werden. Direkte Daten zum Vergleich der beiden Substanzen liegen nicht vor. Durch die hohe Wirksamkeit nach Vorbehandlung mit anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren ist Cabozantinib auch als Zweitlinientherapie geeignet.

2. Einleitung

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) ist ein seltener, von den C Zellen der Schilddrüsen ausgehender Tumor. MTC machen etwa 5% aller neu diagnostizierten Schilddrüsenkarzinome aus. Bei einer geschätzten Zahl von 5.900 Neuerkrankten an Schilddrüsenkarzinom in Deutschland für das Jahr 2014 kann die Zahl von MTC Patienten auf 300-400 pro Jahr angesetzt werden [1]. Bei 20-25% der Patienten besteht eine genetische Prädisposition.

Die Therapie erfolgt stadienabhängig. Im lokal begrenzten Stadium besteht eine hohe Heilungschance durch frühzeitige Operation. Der individuelle Krankheitsverlauf von MTC Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung ist sehr variabel. Chemotherapie ist wenig effektiv. Die Remissionsraten liegen unter 20% [2,3]. Die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit werden durch Chemotherapie nicht verlängert.

3. Stand des Wissens

Eine zentrale Rolle in der Pathogenese des medullären Schilddrüsenkarzinome (MTC) spielt das *RET* Protoonkogen. *RET* Mutationen sind bei etwa 95% der Patienten mit genetischer Prädisposition nachweisbar. Beim sporadischem MTC sind *RET* Mutationen in mehr als der Hälfte der Patienten nachweisbar, bei 85% als Mutation *M918T*. Neben *RET* spielen andere Tyrosinkinase eine wichtige Rolle in der Progression und der Metastasierung des medullären Schilddrüsenkarzinoms [4].

Cabozantinib ist ein neuer Multikinase-Inhibitor. Sein Ziel sind die Signalwege von *RET*, *MET* und *VEGFR*. Alle drei Zielstrukturen sind relevant in der Pathogenese des metastasierten MTC.

Bisher liegen die Ergebnisse von zwei multizentrischen Phase III Studien zur Wirksamkeit von Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) beim MTC vor. Sie sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: TKI - Therapie bei Patienten mit aggressivem und symptomatischem Verlauf eines medullären Schilddrüsenkarzinoms

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ² (OR ³)	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
Wells, 2012 [5]	Fortgeschritten	Placebo	Vandetanib	331	13 vs 45 ⁶ p < 0,001	19,3 vs 30,5 0,46 ⁷ p < 0,001	0,89 n. s. ⁸
Dossier zu Vandetanib, 2013	fortgeschritten, aggressiv und symptomatisch	Placebo	Vandetanib	186	16,7 vs 44,4 4,00 p < 0,0001	16,0 vs n.e. 0,47 p < 0,0024	1,06 n. s.
Elisei, 2013 [6]	fortgeschritten, Progress in der Bildgebung	Placebo	Cabozantinib	330	0 vs 28 p < 0,0001	4,0 vs 11,2 0,28 p < 0,0001	n. s.

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio, OR – Odds Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio bzw. Odds Ratio für Neue Therapie; ⁸ n.s. – nicht signifikant;

Als erste Substanz wurde Vandetanib (Caprelsa®) in Europa zur Therapie des aggressiven und symptomatischen, fortgeschrittenen MTC zugelassen. Cabozantinib (Cometriq®) wurde als zweite Substanz im November 2012 von der FDA, im März 2014 von der EMA zugelassen.

Der Verlauf von Patienten mit fortgeschrittenem MTC ist interindividuell sehr unterschiedlich. Auch unter Berücksichtigung der potenziellen Nebenwirkungen medikamentöser Tumorthherapie wird der Beginn einer systemischen Behandlung erst empfohlen bei progredienter Erkrankung mit hoher Tumorlast und / oder ausgeprägter Symptomatik. Ein weiteres Kriterium für einen Therapiebeginn können drohende Komplikationen sein.

4. Dossier und Bewertung von Cabozantinib

4.1. Patienten und Behandlung - Übertragbarkeit der Daten auf Deutschland

Die Studie XL-184-301 wurde in Europa, Nord- und Südamerika sowie Asien durchgeführt, auch Studienzentren aus Deutschland waren beteiligt. Aus den Ein- und Ausschlusskriterien ergeben sich keine Hinweise auf eine für die Bewertung kritische Diskrepanz zwischen der berichteten Studienpopulation und der Population der in Deutschland potenziell mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) zu behandelnden Patienten.

4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Im klinischen Alltag war bisher Best Supportive Care bei Patienten mit MTC angezeigt. Das entspricht dem Design der Zulassungsstudie, in der Cabozantinib gegenüber Placebo verglichen wurde.

Seit der Zulassung von Vandetanib wird dieser Tyrosinkinase-Inhibitor bei Patienten mit aggressivem und symptomatischem Verlauf eingesetzt. In der klinischen Situation muss Cabozantinib gegenüber Vandetanib verglichen werden.

4. 3. Einschlusskriterien / Vorbehandlung

In die Zulassungsstudie zu Cabozantinib wurden, im Unterschied zur Zulassungsstudie von Vandetanib, nur Patienten mit progredienter Erkrankung aufgenommen. Der Progress wurde über einen definierten Zeitraum von 14 Monaten dokumentiert. Das ist ein sinnvolles Vorgehen beim MTC, da der Verlauf auch bei metastasierter Erkrankung über längere Zeit stabil und asymptomatisch verlaufen kann.

68 Patienten in Studie XL-184-301 waren mit einem Kinase-Inhibitor vorbehandelt, davon 34 mit Vandetanib.

4. 4. Endpunkte

4. 4. 1. Gesamt-Überlebenszeit

Einen besonders hohen Wert für die Beurteilung des Nutzens einer neuen medikamentösen Therapie hat die Verlängerung der Überlebenszeit. In der Publikation der Studie XL-184-301 mit Datenschnitt am 15. Juni 2011 wurde kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit zwischen dem Cabozantinib- und dem Placebo-Arm berichtet [6].

Im Dossier werden auch Ergebnisse mit dem Datenschnitt vom 15. Juni 2012 präsentiert. Dort findet sich für die Gesamtpopulation der Patienten ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit. Die Überlebenszeit war aber statistisch signifikant verlängert in den Subgruppen der Patienten mit einem schlechteren Allgemeinzustand (ECOG ≥ 1) mit einem Hazard Ratio von 0,63 (0,42; 0,95) sowie in der Subgruppe der Patienten mit der Mutation *RET M918T* mit einem Hazard Ratio von 0,57 (0,34; 0,96). Da Cabozantinib kein selektiver RET- sondern ein Multikinase-Inhibitor ist, ist das Ergebnis für die Patienten mit Mutation *RET M918T* nicht zwingend schlüssig. Auch das bessere Ergebnis für Patienten in schlechterem AZ ist auf den ersten Blick unerwartet.

Die Zulassungsstudie war nicht dazu angelegt, Unterschiede in diesen Subgruppen zu erkennen. Die Ergebnisse sind interessant und bedürfen weiterer klinischer Studien.

4. 4. 2. Progressionsfreies Überleben

Bei malignen Erkrankungen mit einem langen Verlauf kann die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben langwierig sein und dazu führen, dass die Zulassung wirksamer Medikamente verzögert wird. Zusätzlich beeinflussen Folgetherapien bei langem Krankheitsverlauf möglicherweise das Gesamtüberleben erheblich. Deshalb haben die Zulassungsbehörden in zunehmendem Maße auch Progressionsfreies Überleben (PFÜ) als Endpunkt anerkannt.

Crossover war in der Zulassungsstudie zu Cabozantinib, anders als in der Zulassungsstudie zu Vandetanib, nicht vorgesehen. Offen ist, ob das zwischenzeitlich zugelassene Vandetanib oder andere Tyrosinkinase-Inhibitoren in der Postprogressionsphase bei Patienten mit symptomatischem Progress im Kontrollarm eingesetzt wurden. Klinisch erscheint uns ein solches Vorgehen sehr wahrscheinlich, im Dossier fehlen differenzierte Angaben zur Postprogressionstherapie.

Cabozantinib führt zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens auf 11,0 Monate im Vergleich zu 4,2 Monaten im Placebo-Arm. Die Feststellung des Krankheitsprogresses beruht auf den mRECIST Kriterien. Diese Kriterien sind international anerkannt und validiert.

4. 4. 3. Ansprechrate / Symptomatik

Die Ansprechrate nach RECIST Kriterien war unter Cabozantinib signifikant höher als in der Vergleichstherapie (0 vs 28%). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und klinisch relevant. Die Therapie mit Cabozantinib hat einen positiven Effekt auf krankheitsassoziierte Symptome wie Luftnot, Hitzegefühl und Herzrasen.

Der in der Nutzenbewertung von Vandetanib erhobene und klinisch relevante Endpunkt des Zeitpunktes bis zum Auftreten von Schmerzen wird in der Cabozantinib-Studie nicht aufgeführt.

4. 4. 4. Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden mittels eines für Patienten mit Schilddrüsenkarzinom entwickelten Fragebogens, dem MD Anderson Symptom Inventory – Thyroid Cancer Module erhoben. Bei den Ergebnissen zeigen sich positive und negative Effekte. Hier überlagern sich positive Einflüsse auf krankheitsassoziierte Symptome (siehe Kapitel 4.4.3) und Nebenwirkungen (siehe Kapitel 4.4.5).

4. 4. 5. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der mit Cabozantinib behandelten Patienten auftraten, waren Diarrhoe (15,9%), Hand-Fuß-Syndrom (12,6%), Fatigue (9,3%) und Hypertonie (8,4%). In einer klinisch orientierten Bewertung sind die Nebenwirkungen relevant und potenziell für den Patienten belastend. Sie führten in der Zulassungsstudie bei einer Mehrzahl der Patienten zu einer oder mehreren Dosisreduktionen von Cabozantinib und haben in der Praxis dazu geführt, dass Schilddrüsenkarzinomzentren in Deutschland die Behandlung bei vielen Patienten mit einer reduzierten Dosis beginnen.

4. 5. Patientenzahl und Therapiedauer

Die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzten Patientenzahlen sind nachvollziehbar. Die vom pU und vom IQWiG präsentierte Unschärfe der Daten liegt daran, dass es zur Frage der Prävalenz der Zielpopulation weder national noch international verlässliche Zahlen gibt. Eine exakte Angabe der Behandlungsdauer ist nicht möglich, da der Median des progressionsfreien Überlebens in der bisherigen Auswertung nicht erreicht wurde. Bei Patienten ohne Krankheitsprogression oder intolerable Nebenwirkungen ist von einer Dauertherapie auszugehen.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Cabozantinib ist nach Vandetanib der zweite, für die Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten, medullären Schilddrüsenkarzinoms zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitor. Cabozantinib führt zu einer hoch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, in Subgruppen auch zu einer Verlängerung der Überlebenszeit. Die Wirkung scheint dem Vandetanib vergleichbar, direkte Vergleiche fehlen. Das andere Nebenwirkungsspektrum ermöglicht jetzt eine Differenzialtherapie in Abhängig von Komorbiditäten. Durch die hohe Wirksamkeit nach Vorbehandlung mit anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren ist Vandetanib auch als Zweitlinientherapie geeignet.

6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: Schilddrüse, 9. Ausgabe; 107 – 111, 2013.
2. Roman S, Lin R, Sosa JA: Prognosis of medullary thyroid cancer. Cancer 107:34-42, 2006. DOI [10.1002/cncr.22244](https://doi.org/10.1002/cncr.22244)
3. Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H et al.: 2012 Thyroid Association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. Eur Thyroid J 1:5-14, 2012. DOI: [10.1159/000336977](https://doi.org/10.1159/000336977)
4. Almeida MQ, Hoff AO: Recent advances in the molecular pathogenesis and targeted therapies of medullary thyroid cancer. Curr Opin Oncol 24:229-234, 2012. DOI:[10.1097/CCO.0b013e328351c71a](https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e328351c71a)
5. Wells Jr SA, Robinson BG, Gagel RF et al.: Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. J Clin Oncol 30:134-141, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.35.5040](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.5040)
6. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP et al.: Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. J Clin Oncol 29:3639-3646, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.48.4659](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.4659)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Martin Fassnacht (Universitätsklinikum Würzburg, Klinik und Poliklinik I, Würzburg), Prof. Dr. Hans-Joachim Schmoll (Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik für Innere Medizin IV, Halle) und Prof. Dr. Christine Spitzweg (LMU Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Campus Grosshadern, München) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Mathias Freund
 Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüftner
 Vorsitzende



Prof. Dr. med. Martin Wilhelm
 Mitglied im Vorstand - Sekretär