

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender
Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

5. April 2019

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom)

veröffentlicht am 15. März 2019
Vorgangsnummer 2018-12-15-D-418
IQWiG Bericht Nr. 739

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Cabozantinib (Cabometyx®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Symptomatik
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 3. 2. 4. Lebensqualität
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Cabozantinib (Cabometyx®) ist das zweite Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des hepatozellulären Karzinoms und das erste Verfahren ab der Zweitlinientherapie. Es ist das dritte Anwendungsgebiet für Cabozantinib nach dem medullären Schilddrüsenkarzinom und dem Nierenzellkarzinom. Cabozantinib ist zugelassen zur systemischen Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem und nicht resezierbarem Leberzellkarzinom nach Vorbehandlung mit Sorafenib. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine	Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	-	gering	Hinweis

Unsere Anmerkungen sind:

- Basis der frühen Nutzenbewertung ist CELESTIAL, eine internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie mit 707 Patienten nach Vorbehandlung mit Sorafenib bzw. Unverträglichkeit.
- Die zweckmäßige Vergleichstherapie „Best Supportive Care (BSC)“ entspricht der deutschen Versorgungssituation, nachdem Regorafenib nicht auf dem deutschen Markt zugelassen ist.
- Cabozantinib führt gegenüber Placebo zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist hoch und liegt bei 68%, allerdings auch bei 36% im Placebo-Arm. Nebenwirkungen sind Substanzklassen-spezifisch. Dosisreduktionen sind häufig.
- Die Erfassung der Lebensqualität ist durch die Beschränkung auf die EQ-5D Skala unvollständig.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Cabozantinib gegenüber Placebo den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Mit Cabozantinib steht endlich ein wirksames und zugelassenes Arzneimittel zur Zweitlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem HCC nach Vorbehandlung mit Sorafenib zur Verfügung.

2. Einleitung

Das Leberzellkarzinom gehört in Deutschland zu den selteneren, malignen Erkrankungen. Für das Jahr 2016 wurden 9.500 neue Patienten mit primärem Leberkrebs erwartet. Hepatozelluläre Karzinome (HCC) machen etwa zwei Drittel der Fälle mit „Leberkrebs“ aus [1]. Das mittlere Erkrankungsalter für Leberkrebs liegt für Frauen bei 74, für Männer bei 71 Jahren. Die Prognose des HCC ist schlecht, die 5-Jahres-Überlebensraten liegen unter 20% [1, 2]

Größter Risikofaktor ist die Leberzirrhose, entweder auf dem Boden einer chronischen Hepatitis C oder einer Alkoholkrankheit. Weitere Risikofaktoren sind eine chronische Hepatitis-B-Virusinfektion oder eine nicht-alkoholische Fettleberhepatitis [3]. Aufgrund der hohen Relevanz dieser Vorerkrankung ist neben dem Staging vor allem auch die Leberfunktion von großer Bedeutung für die Prognose des HCC. Die S3 Leitlinie formuliert: „Die pTNM-Klassifikation soll als morphologisches Staging eingesetzt werden. Um die Prognose

eines HCCs beurteilen zu können, sollte das Staging-System zusätzlich das Tumorstadium, die Leberfunktion und den körperlichen Leistungszustand des Patienten sowie den Effekt der Therapie auf die Lebenserwartung berücksichtigen. Die Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)-Klassifikation sollte daher als integriertes Staging in der Therapiestratifikation des HCCs eingesetzt werden [3].

3. Stand des Wissens

Die systemische Therapie des HCC hat sich 2007 durch die Einführung von Sorafenib grundlegend gewandelt. Bisher eingesetzte Formen der zytostatischen Therapie waren wenig wirksam. Sorafenib führte zu einer Verlängerung der Überlebenszeit und zu einer höheren Rate von Langzeitüberlebenden, war aber auch mit einer hohen Nebenwirkungsrate belastet [4]. 2018 wurde für Lenvatinib eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber Sorafenib bezüglich der Überlebenszeit bei höherer Remissionsrate, längerem progressionsfreiem Überleben und unterschiedlichem Nebenwirkungsspektrum gezeigt [5].

In der Zweitlinientherapie nach Sorafenib wurden in den letzten 10 Jahren zahlreiche Studien mit neuen Arzneimitteln durchgeführt. Diese Phase-III-Studien waren fast durchgehend nicht erfolgreich [6]. Die wenigen Ausnahmen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Systemische Zweit- oder Drittlinientherapie beim fortgeschrittenen HCC

Erstautor / Jahr	Patientengruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
Bruix, 2017 [7]	Child-Pugh A	Placebo	Regorafenib	573	4 vs 11	1,5 vs 3,1 0,46 p < 0,0001	7,8 vs 10,6 0,63 p < 0,0001
Zhu, 2015 [8]	Child-Pugh A	Placebo	Ramucirumab	565	<1 vs 7	2,8 vs 5,5 0,58 p < 0,001	7,6 vs 9,2 0,87 p = 0,14
Zhu, 2019 [9]	Child-Pugh A AFP ≥400	Placebo	Ramucirumab	292	1 vs 5	1,6 vs 2,8 0,452 p < 0,0001	7,3 vs 8,5 0,67 p = 0,0199
Abou-Alfa GK, 2018 [10]	Child-Pugh A	Placebo	Cabozantinib	707	1 vs 4	1,9 vs 5,2 0,44 p < 0,001	8,0 vs 10,2 0,76 p = 0,0049

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in % nach mRECIST-Kriterien; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ ÜLR – Überlebensrate nach 12 Monaten, in %; ⁷ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;**

Bei Kaukasiern zeigt sich keine Wirksamkeit klassischer Zytostatika. Davon abweichend empfiehlt die chinesische Food and Drug Administration FOLFOX4 als Chemotherapie. Basis ist eine randomisierte Studie

bei asiatischen Patienten mit Nachweis der Verlängerung des progressionsfreien, aber nicht des Gesamtüberlebens [11]. Die Food and Drug Administration der USA hat 2017 Nivolumab auf der Basis einer Phase I/II Studie mit 262 Patienten zugelassen [12].

Cabozantinib ist ein Multikinase-Inhibitor. Neben den VEGFR1-, VEGFR2- und VEGFR3-Kinasen hemmt es auch AXL und MET. Cabozantinib ist zugelassen beim fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom als Monotherapie in einer Dosierung von 140 mg/Tag, beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom in der Erst- und Zweitlinie als Monotherapie in einer Dosierung von 60 mg/Tag. Beim HCC wird Cabozantinib ebenfalls in einer Dosierung von 60 mg/Tag eingesetzt. Cabozantinib wird oral appliziert.

Aufgrund der Daten der CELESTIAL-Studie wurde Cabozantinib im November 2018 von der EMA und im Januar 2019 von der FDA zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Cabozantinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat Best Supportive Care als ZVT festgelegt. Das entspricht der deutschen Versorgungssituation, aber nicht dem Stand des Wissens. Mit Regorafenib steht grundsätzlich ein Arzneimittel zur Verfügung, das die Überlebenszeit von Patienten mit HCC in der Zweitlinientherapie nach Sorafenib signifikant verlängert. Allerdings wurde Regorafenib im Jahr 2016, d. h. vor der EMA-Zulassung für das HCC, durch den pharmazeutischen Unternehmer vom deutschen Markt genommen.

Regorafenib wird in den NCCN Guidelines in der Zweitlinientherapie nach Sorafenib empfohlen.

4. 2. Studien

Grundlage der Zulassung und der Nutzenbewertung ist CELESTIAL, eine internationale, multizentrische, randomisierte Studie bei Patienten mit inoperablem HCC, einschl. Patienten mit Leberzirrhose Child-Pugh A. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Verum-Arms.

Grundlage der Berechnung der Gesamtüberlebenszeit ist die zweite und finale Interimsanalyse vom 1. Juni 2017.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [10].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit nicht operablem, fortgeschrittenem HCC. Er war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch Cabozantinib gegenüber BSC signifikant verlängert (HR 0,76; Median 2,2 Monate). Aus den publizierten Daten ist erkennbar, dass 25% der Patienten im Cabozantinib- und 30% der Patienten im Kontroll-Arm eine weitere systemische Therapie im Progress erhalten haben. Eine Imbalance zwischen den beiden Studienarmen ist aus diesen Daten nicht erkennbar. Eine detaillierte Auflistung der Postprogressionstherapie fehlt im Dossier.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Die progressionsfreie Überlebenszeit war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie wurde durch Cabozantinib mehr als verdoppelt (HR 0,44; Median 3,3 Monate). Die Remissionsrate nach mRECIST-Kriterien ist signifikant höher als im Kontrollarm, aber insgesamt niedrig.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur patientenbezogenen Lebensqualität wurden in CELESTIAL nur mittels der Skala EQ-5D VAS der validierten Fragebögen erhoben. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Eine detailliertere Erhebung zu Patienten-bezogenen Endpunkten z. B. mittels des generischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des HCC-spezifischen Moduls EORTC QLQ-HCC18 fehlt im Dossier.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten unter Cabozantinib mit **68,0%** häufiger als im Placebo-Arm mit **36,0%** auf. Die nebenwirkungsbedingte Therapieabbruchrate lag bei **33%** vs **16%**. Dosisreduktionen waren häufig.

Die häufigsten Nebenwirkungen in den beiden Therapiearmen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Häufigste Nebenwirkungen unter Cabozantinib und Sorafenib

Nebenwirkung (alle Grade)	Cabozantinib (%)	Placebo (%)
Palmoplantare Erythrodyästhesie (Hand-Fuß-Syndrom)	17	0
Hypertonie	16	2
SGPT Anstieg	11	6
Diarrhoe	10	2
Fatigue	10	4
Appetitlosigkeit	6	<1

Eine Ungleichgewichtigkeit bei der Bewertung der Nebenwirkungen ergibt sich durch die unterschiedlich lange Behandlungszeit.

Dosisreduktionen waren häufig. Die mittlere Tagesdosis von Cabozantinib in CELESTIAL lag bei 35,8 mg, bei einer Startdosis von 60 mg.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die gleichgewichtete Abwägung von Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber Nebenwirkungen entspricht nicht der Patientenentscheidung. Das wird durch die in beiden Armen identische Lebensqualität bestätigt. Der zusammenfassende Bewertungsvorschlag ist aber nachvollziehbar.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Cabozantinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale

(ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [13, 14].

ESMO-MCBS v1.1 Cabozantinib: 3

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Das fortgeschrittene hepatozelluläre Karzinom ist eines der Malignome mit dem höchsten, ungedeckten, medizinischen Bedarf. Außer Regorafenib hat bisher kein Arzneimittel eine Verlängerung der Überlebenszeit nach Versagen von Sorafenib erreicht. Regorafenib ist in Deutschland nicht auf dem Markt, sondern muss aus dem Ausland importiert werden. Das Nebenwirkungsspektrum von Regorafenib ähnelt dem von Sorafenib. Bei Unverträglichkeit von Sorafenib kommt Regorafenib in der Regel nicht als Alternative in Frage.

Erste Daten zu den Immuncheckpoint-Inhibitoren waren vielversprechend, die FDA erteilte eine Zulassung auf der Basis von Phase-II-Studiendaten. Die erste Auswertung einer Phase-III-Studie zu Pembrolizumab in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms zeigt allerdings keinen signifikanten Vorteil im progressionsfreien und im Gesamtüberleben [15].

CELESTIAL zum Vergleich von Cabozantinib versus Placebo ist die zweite, formal positive Studie zur systemischen Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen HCC seit 10 Jahren. Als dritte Substanz hat sich jetzt noch Ramucirumab in diese Gruppe eingereiht, allerdings nur für Patienten mit einem hohen AFP-Wert [9]. Cabozantinib führt zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit sowie des progressionsfreien Überlebens und zu einer Erhöhung der Remissionsrate.

Die Nebenwirkungen sind Substanzklassen-spezifisch. An erster Stelle stehen das Hand-Fuß-Syndrom und die Hypertonie. Die hohe Rate an unerwünschten Ereignissen im Placebo-Arm unterstreicht die große Krankheitsbelastung durch die Grundkrankheit bei diesen Patienten. Bei der Mehrzahl der Patienten ist eine Reduktion der initialen Dosis von 60 mg auf 40 bzw. 20 mg erforderlich. Die mittlere Tagesdosis liegt mit 35,8 mg etwas unterhalb den 43 mg beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom.

In der validierten Bewertung des klinischen Nutzens durch die ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale erreicht Cabozantinib den Wert von 3.

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist sehr detailliert. Dadurch erreicht das Modul 4 einen Umfang von 2307 Seiten. Auf dem Hintergrund der Bewertung zu Cabozantinib beim Nierenzellkarzinom ist diese Ausführlichkeit der Datenpräsentation nachvollziehbar, führt aber nicht per se zu einer besseren Verständlichkeit der Ergebnisse.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011/2012, Häufigkeiten und Trends: 10. Ausgabe 2015. <http://www.gekid.de/Atlas/CURRENTVersion/atlas.html>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 68:7-30, 2018. DOI: [10.3322/caac.21442](https://doi.org/10.3322/caac.21442)
3. AWMF S3 Leitlinie H Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Mai 2013. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053OLI
4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 359:378–390, 2008. DOI: 10.1056/NEJMoa0708857
5. Kudo M, Finn RS, Qin S et al.: A Randomised Phase 3 trial of lenvatinib vs. sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Lancet. 2018;391:1163–1173. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1)

6. Kudo M: Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: Latest advances. *Cancers* 10:412, 2018. DOI: [10.3390/cancers10110412](https://doi.org/10.3390/cancers10110412)
7. Bruix J, Qin S, Merle P et al.: Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 389: 56-66, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)32453-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9)
8. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY et al.: *Lancet Oncol* 16:859-870, 2015. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00050-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00050-9)
9. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ et al.: Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 282-296, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30937-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30937-9)
10. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL et al.: Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 379:54-63, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1717002](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1717002)
11. Qin S, Bai Y, Lim HY, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *J Clin Oncol* 31:3501–3508, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.44.5643](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.5643)
12. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 389:2492–2502, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)31046-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31046-2)
13. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
14. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
15. <https://investors.merck.com/news/press-release-details/2019/Merck-Provides-Update-on-KEYNOTE-240-a-Phase-3-Study-of-KEYTRUDA-pembrolizumab-in-Previously-Treated-Patients-with-Advanced-Hepatocellular-Carcinoma/default.aspx>

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Gunnar Folprecht (Universitätsklinikum der Gustav-Carus-Universität, Dresden, Abteilung Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Knochenmarktransplantation, Dresden), Prof. Dr. F. Lordick (Universitätsklinikum, Universitäres Krebszentrum Leipzig UCCL, Leipzig), PD Dr. Marianne Sinn (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg), Prof. Dr. Arndt Vogel (Medizinische Hochschule Hannover und Prof. Dr. N. I. Cherny (Shaare Zedek Medical Center, Department of Medical Oncology, Jerusalem, Israel) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand