



Deutsche Gesellschaft
für Nuklearmedizin e.V.



DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

22. Oktober 2021

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V

Cabozantinib (Neubewertung nach Fristablauf, medulläres Schilddrüsenkarzinom)

veröffentlicht am 1. Oktober 2021

Vorgangsnummer 2021-07-01-D-698

IQWiG Bericht Nr. 1206

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Cabozantinib (Cometriq®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Dosierung
 4. 5. G-BA Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand
PD Dr. med. Ingo Tamm

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397
Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754
IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF
info@dgho.de • www.dgho.de

1. Zusammenfassung

Die erneute Nutzenbewertung von Cabozantinib (Cometriq®) wird nach Ablauf der im ersten Verfahren festgelegten Frist durchgeführt. Cabozantinib ist zugelassen für die Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei erwachsenen Patient*innen 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. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer (pU)		G-BA	
Subgruppen	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	-	beträchtlich	-	-	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Im Unterschied zu Vandetanib (Erstlinientherapie) und Selpercatinib (Zweitlinientherapie) hat Cabozantinib einen Orphan-Drug-Status in dieser Indikation. Deshalb wurde vom G-BA keine Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt. Standard bei Therapie-fähigen und -bedürftigen Patient*innen ist die Therapie mit einem Multikinase-Inhibitor, also hier der Vergleich mit Vandetanib. Ein indirekter Vergleich der Zulassungsstudien der beiden TKI ist allerdings aufgrund relevanter Unterschiede im Studiendesign nicht möglich.
- Basis der frühen Nutzenbewertung von Cabozantinib ist EXAM, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit einer Cabozantinib-Dosierung von 140 mg. Die Datenlage hat sich seit der letzten Bewertung nicht substantiell geändert.
- Cabozantinib führte zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,28) und zu einer Reduktion krankheitsassoziierter Symptome.
- In der Gesamtpopulation der Patient*innen führte Cabozantinib nicht zu einer Verlängerung der Überlebenszeit. Crossover war in der Studie nicht zugelassen, allerdings ist die Postprogressionstherapie nicht sorgfältig dokumentiert.
- In den Subgruppen der Patient*innen mit der RET-Mutation *M918T* führte Cabozantinib zur Verlängerung der Überlebenszeit. Die Zulassungsstudie war allerdings nicht dazu angelegt, Unterschiede in diesen Subgruppen nachzuweisen.
- Nebenwirkungen sind unter Cabozantinib häufig und führen bei der Mehrzahl der Patient*innen zu Dosisreduktionen.
- Im Dossier werden zusätzlich die Daten von EXAMINER, einer randomisierten Studie zum Nachweis der Nicht-Unterlegenheit einer Dosis von 60 mg in Tablettenform im Vergleich zu 140 mg als Kapsel präsentiert. Hier zeigt sich formal keine Unterlegenheit der niedrigeren Dosierung, numerisch sind die Ergebnisse etwas ungünstiger.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Cabozantinib den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Cabozantinib ist einer von zwei wirksamen, oralen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) zur Erstlinientherapie von Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, progredientem, medullärem Schilddrüsenkarzinom.

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. Die Zahl aller Neuerkrankten an Schilddrüsenkarzinom in Deutschland wurde für das Jahr 2016 auf 5.280 Frauen und 2.500 Männer geschätzt [1]. Bei 20-25% der MTC Patient*innen besteht eine genetische Prädisposition.

Die Therapie erfolgt stadienabhängig. Im lokal begrenzten Stadium besteht eine hohe Heilungschance durch frühzeitige Operation. Der individuelle Krankheitsverlauf von MTC-Patient*innen mit fortgeschrittener Erkrankung ist sehr variabel. Chemotherapie ist lediglich bei aggressiven Verläufen im fortgeschrittenen Stadium eine Therapieoption (off label) auf Basis kleiner Fallserien. Die Remissionsraten liegen unter 20% [2-5].

3. Stand des Wissens

Eine zentrale Rolle in der Pathogenese des MTC spielt das *RET* Protoonkogen. *RET* Mutationen sind bei etwa 95% der Patient*innen mit genetischer Prädisposition nachweisbar. Beim sporadischem MTC sind *RET* Mutationen in mehr als der Hälfte der Patient*innen nachweisbar, bei 85% als Mutation *M918T*. Neben *RET*- spielen auch *RAS*-Mutationen eine wichtige Rolle in der Pathogenese des medullären Schilddrüsenkarzinom. Beim fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom liegen *RET*-Mutationen in bis zu 90% der Fälle vor [6]. Die Aktivierung weiterer Tyrosinkinase ist relevant für Progression und Metastasierung [3].

Bei etwa 10% der Patient*innen besteht bereits bei Erstdiagnose eine metastasierte Erkrankung. Bei weiteren 20-40% treten Metastasen im weiteren Krankheitsverlauf auf. Ein sensitiver und spezifischer Parameter in der Nachsorge ist die Bestimmung von Calcitonin.

Die Therapiesituation beim fortgeschrittenen und metastasierten MTC hat sich in den letzten 10 Jahren durch die Zulassung der beiden Multikinase-Inhibitoren Cabozantinib und Vandetanib deutlich verbessert. Ihr Einsatz erfolgt unabhängig vom Vorliegen einer *RET*-Mutation.

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

Ergebnisse zur Erstlinientherapie mit TKI sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: TKI - Therapie bei Patient*innen mit aggressivem und symptomatischem Verlauf eines medullären Schilddrüsenkarzinoms

Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ² (OR ³)	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
ZETA, D4200C000 58 [7]	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
	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.

EXAM [8]	fortgeschritten, Progress in der Bildgebung	Placebo	Cabozantinib	330	fehlt	17,4 vs 54,0 0,28 p < 0,0001	21,1 vs 26,6 0,85 n. s.
	fortgeschritten, Progress in der Bildgebung; RET Mutation M918T	Placebo	Cabozantinib	126	fehlt	17,4 vs 60,6 0,15 p < 0,0001	18,9 vs 44,3 0,60 p = 0,0255
EXAMINER	fortgeschritten, (37% vorbehandelt);	Cabozantinib 140 mg	Cabozantinib 60 mg	247	fehlt	13,9 vs 11,0 1,24 n. u. ⁹	33,0 vs 29,4 1,12 n. u.
	fortgeschritten, (37% vorbehandelt); RET Mutation M918T	Cabozantinib 140 mg	Cabozantinib 60 mg	111	fehlt	10,7 vs 8,5 1,38 n. u.	33,0 vs 27,0 1,07 n. u.

¹ N - Anzahl Patient*innen; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Wochen; ⁴ HR - Hazard Ratio, OR – Odds Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio bzw. Odds Ratio für Neue Therapie; ⁸ n.s. – nicht signifikant; ⁹ n.u. – nicht unterlegen;

4. Dossier und Bewertung von Cabozantinib

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Entsprechend dem Orphan-Drug-Status von Cabozantinib hat der G-BA keine ZVT festgelegt. Im klinischen Alltag war bis vor etwa 10 Jahren Best Supportive Care bei Patient*innen mit MTC angezeigt. Dem entsprach das Design der Zulassungsstudie, in der Cabozantinib gegenüber Placebo verglichen wurde.

Seit der Zulassung von Vandetanib wird dieser TKI bei Patient*innen mit aggressivem und symptomatischem Verlauf eingesetzt. In der klinischen Situation muss Cabozantinib gegenüber Vandetanib verglichen werden. Erschwert wird ein solcher Vergleich dadurch, dass die ZETA-Studie zur Zulassung von Vandetanib andere Selektionskriterien als EXAM hatte. Auch erfolgte die Bewertung des Ansprechens in der einen Studie lokal, in der anderen Studie per Central review. Die Unterschiede der beiden Studien werden auch in den Ergebnissen der jeweiligen Kontrollarme sichtbar [7, 9].

4.2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist EXAM, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-3-Basket-Studie bei Patient*innen mit der histologisch bestätigten Diagnose eines nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms. Crossover (Switching) war in EXAM nicht erlaubt.

Zusätzlich ausgewertet wurden die Ergebnisse von 124 Patient*innen mit Nachweis einer *RET*-Mutation M918T.

Letzter Datenschnitt bei EXAM für die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit war am 15. Juni 2014.

Im Dossier werden zusätzlich die Daten von EXAMINER, einer randomisierten Studie zum Nachweis der Nicht-Unterlegenheit einer Dosis von 60 mg vs 140 mg in Tablettenform im Vergleich zu 140 mg als Kapsel präsentiert. Hier zeigt sich formal keine Unterlegenheit der niedrigeren Dosierung, numerisch sind die Ergebnisse etwas ungünstiger.

Datenschnitt bei EXAMINER war am 15. Juli 2020.

Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patient*innen mit malignen Erkrankungen. Sie war einer der sekundären Endpunkte in der Zulassungsstudie. Hier zeigte sich in EXAM kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

In der Subgruppenanalyse von Patient*innen mit einer RET-Mutation M918T führte die Therapie mit Cabozantinib zur signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit. In der Kaplan-Meier-Analyse scheinen sich die Überlebenskurven nach 5 Jahren anzunähern.

4. 3. 2. Morbidität

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

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt von EXAM. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Cabozantinib. Die Daten zur objektiven Ansprechrate haben wir im Dossier nicht gefunden. In der Publikation der Zulassungsstudie zeigte sich hier ein sehr deutlicher Vorteil zugunsten von Cabozantinib.

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

Daten zur Lebensqualität wurden mittels eines für Patient*innen 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 von Cabozantinib auf krankheitsassoziierte Symptome mit negativen Einflüssen durch belastende Nebenwirkungen.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der mit Cabozantinib behandelten Patient*innen 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 Patient*innen belastend. Sie führten in der Zulassungsstudie bei einer Mehrzahl der Patient*innen zu einer oder mehreren Dosisreduktionen von Cabozantinib und haben in der Praxis dazu geführt, dass Schilddrüsenkarzinomzentren in Deutschland die Behandlung bei vielen Patient*innen mit einer reduzierten Dosis beginnen.

4. 4. Dosierung

Aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate von Cabozantinib in der Dosierung von 140 mg wurde EXAMINER zu Wirksamkeit und Verträglichkeit einer niedrigen Dosis von 60 mg durchgeführt. Die Daten zeigen numerisch eine Unterlegenheit der niedrigen Dosierung im Vergleich zu den 140 mg von EXAM, formal wurde die Nicht-Unterlegenheit allerdings nicht belegt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patient*innen-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (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 [10, 11].

ESMO-MCBS v1.1 Cabozantinib

3

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Das *RET*-mutierte MTC ist eine kleine, distinkte Tumorentität. Formal erfüllt es die Kriterien einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug Status). Cabozantinib hat einen Orphan-Drug-Status. Darin unterscheidet es sich von Vandetanib und von Selpercatinib.

Cabozantinib war nach Vandetanib der zweite, für die Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten, medullären Schilddrüsenkarzinoms zugelassene TKI [12-14]. Cabozantinib führt zu einer hoch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, bei Patient*innen mit *RET*-Mutation M918T auch zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.

Die individuell sehr unterschiedlich ausgeprägten Nebenwirkungen erfordern eine individuelle Dosiseinstellung und vor allem bei Patient*innen ohne Nachweis einer *RET*-Mutation M918T eine sorgfältige Abwägung von Nutzen und Schaden.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015/2016, Häufigkeiten und Trends: Schilddrüse, 12. Ausgabe; 118 – 121, 2019.
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. Hadoux J, Schlumberger M. Chemotherapy and tyrosine-kinase inhibitors for medullary thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017; 31(3): 335–347, 2017. DOI: [10.1016/j.beem.2017.04.009](https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.04.009)
4. Wu LT, Averbuch SD, Ball DW et al.: Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Cancer* 73:432-436, 1994. DOI: [10.1002/1097-0142\(19940115\)73:2<432::aid-cncr2820730231>3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940115)73:2<432::aid-cncr2820730231>3.0.co;2-k)
5. Deutschbein T, Matuszczyk A, Moeller LC et al.: Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: a single-center experience. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 119:540-543, 2011. DOI: [10.1055/s-0031-1279704](https://doi.org/10.1055/s-0031-1279704)
6. Romei C, Ciampi R, Casella F et al.: *RET* mutation heterogeneity in primary advanced medullary thyroid cancers and their metastases. *Oncotarget* 9:9875-9884, 2018. DOI: [10.18632/oncotarget.23986](https://doi.org/10.18632/oncotarget.23986)
7. 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)
8. Schlumberger M, Elisei R, Müller S et al.: Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol* 28:2813-2819, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdx479](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx479)
9. Kreissl M, Bastholt L, Elisei R et al.: Efficacy and Safety of Vandetanib in Progressive and Symptomatic Medullary Thyroid Cancer: Post Hoc Analysis From the ZETA Trial. *J Clin Oncol* 38:2773-2781, 2020. DOI: [10.1200/JCO.19.02790](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02790)
10. 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)

11. 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)
12. Oba T, Chino T, Soma A et al.: Comparative efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Endocr J* 67:1215-1226, 2020. DOI: [10.1507/endocrj.EJ20-0171](https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0171)
13. Koehler VF, Adam P, Frank-Raue K et al.: Real-World Efficacy and Safety of Cabozantinib and Vandetanib in Advanced Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid* 31:459-469, 2021. DOI: [10.1089/thy.2020.0206](https://doi.org/10.1089/thy.2020.0206)
14. Efstathiadou ZA, Tsentidis C, Bargiota A et al.: Benefits and Limitations of TKIs in Patients with Medullary Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Thyroid J* 10:125-129, 2021. DOI: [10.1159/000509457](https://doi.org/10.1159/000509457)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit Prof. Dr. Michael Kreißl (Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin) erarbeitet.