

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8

10623 Berlin

5. Februar 2018

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

**Cabozantinib  
(Nierenzellkarzinom, Neubewertung nach Fristablauf)**

**veröffentlicht am 15. Januar 2018  
Vorgangsnummer 2017-10-15-D-317  
IQWiG Bericht Nr. 583**

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. 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. IQWiG Bericht
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Cabozantinib (Cabometyx®) betrifft das vierte neue Arzneimittel zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC). Cabozantinib war bereits 2016/2017 bewertet worden. Der G-BA hatte allerdings festgestellt, dass die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise zum Nutzen und zu unerwünschten Ereignissen sowohl im Umfang als auch in der Aussagesicherheit nicht ausreichend waren. Deshalb wurde eine Befristung von nur 6 Monaten bis zur Vorlage weiterer Unterlagen festgelegt. Der G-BA hatte die zweckmäßige Vergleichstherapie und die Subgruppenbildung im Laufe von Beratungen und im Kontext anderer Verfahren angepasst. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG**

| Subpopulationen  | G-BA                      | Pharmazeutischer Unternehmer |                    | IQWiG        |                    | G-BA                                 |
|--|---------------------------|------------------------------|--------------------|--------------|--------------------|--------------------------------------|
|  | ZVT                       | Zusatznutzen                 | Ergebnissicherheit | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | Festlegung am 20. 04. 2017           |
| nach Vortherapie mit einer gegen VEGF gerichteten Therapie | Everolimus oder Nivolumab | erheblich                    | -                  | gering       | Hinweis            | nicht quantifizierbar – Anhaltspunkt |

Unsere Anmerkungen sind:

- Cabozantinib ist ein weiterer Multikinase-Inhibitor ab der Zweitlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und Refraktarität oder frühem Progress nach der vorhergehenden Anti-VEGF-Therapie.
- Gegenüber dem ersten Verfahren hat sich die Datenlage nicht, die Qualität des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers aber deutlich verbessert.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist METEOR, eine große zweiarmige Phase 3-Studie bei 658 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und Refraktarität oder frühem Progress <6 Monate nach einer Anti-VEGF-Therapie. METEOR ist noch nicht abgeschlossen.
- Cabozantinib führt gegenüber Everolimus zur Verlängerung der Überlebenszeit, des progressionsfreien Überlebens, zur Steigerung der Remissionsrate und zur Verlängerung der Zeit bis zum symptomatischen Progress.
- Die Rate schwerer Therapie-assoziierten Nebenwirkungen ist unter Cabozantinib deutlich höher als unter Everolimus, auch die Rate von Dosisreduktionen.

Erfreulicherweise gibt es beim Nierenzellkarzinom inzwischen eine Vielzahl wirksamer Arzneimittel. Für Patienten mit ungenügendem Ansprechen auf eine Anti-VEGF-Therapie ist Cabozantinib eines der Medikamente der ersten Wahl.

## 2. Einleitung

Das Nierenzellkarzinom gehört zu den häufigen malignen Tumoren des Erwachsenen. In Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2016 auf 16.000 geschätzt [1]. Männer sind etwa 1,5mal häufiger als Frauen betroffen. Zusammen mit den Karzinomen des Nierenbeckens und des Harnleiters macht das Nierenzellkarzinom in Deutschland 3,6% der neu diagnostizierten Malignome bei Männern

und 2,5% bei Frauen aus. Die Inzidenz stieg bis Mitte der 90er Jahre an, war danach konstant. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern zwischen 65 und 70 Jahren, bei Frauen über 70 Jahre. Die altersstandardisierten Inzidenz- und Mortalitätsraten sinken in den letzten Jahren leicht.

In den letzten Jahren werden Nierenzellkarzinome zunehmend häufig inzidentell im Rahmen abdominalen Diagnostik aus anderer Indikation mittels Sonographie oder Schnittbildverfahren entdeckt.

### 3. Stand des Wissens

Die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist fast immer palliativ. Einen deutlichen Fortschritt mit signifikanter Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber dem früheren Standard Interferon alpha konnte mit Angiogenese-hemmenden Multityrosinkinase-Inhibitoren (TKI), mTOR – Inhibitoren, der Kombination Interferon alpha und dem VEGF-Antikörper Bevacizumab sowie aktuell durch neuere TKIs und Checkpoint-Inhibitoren erreicht werden.

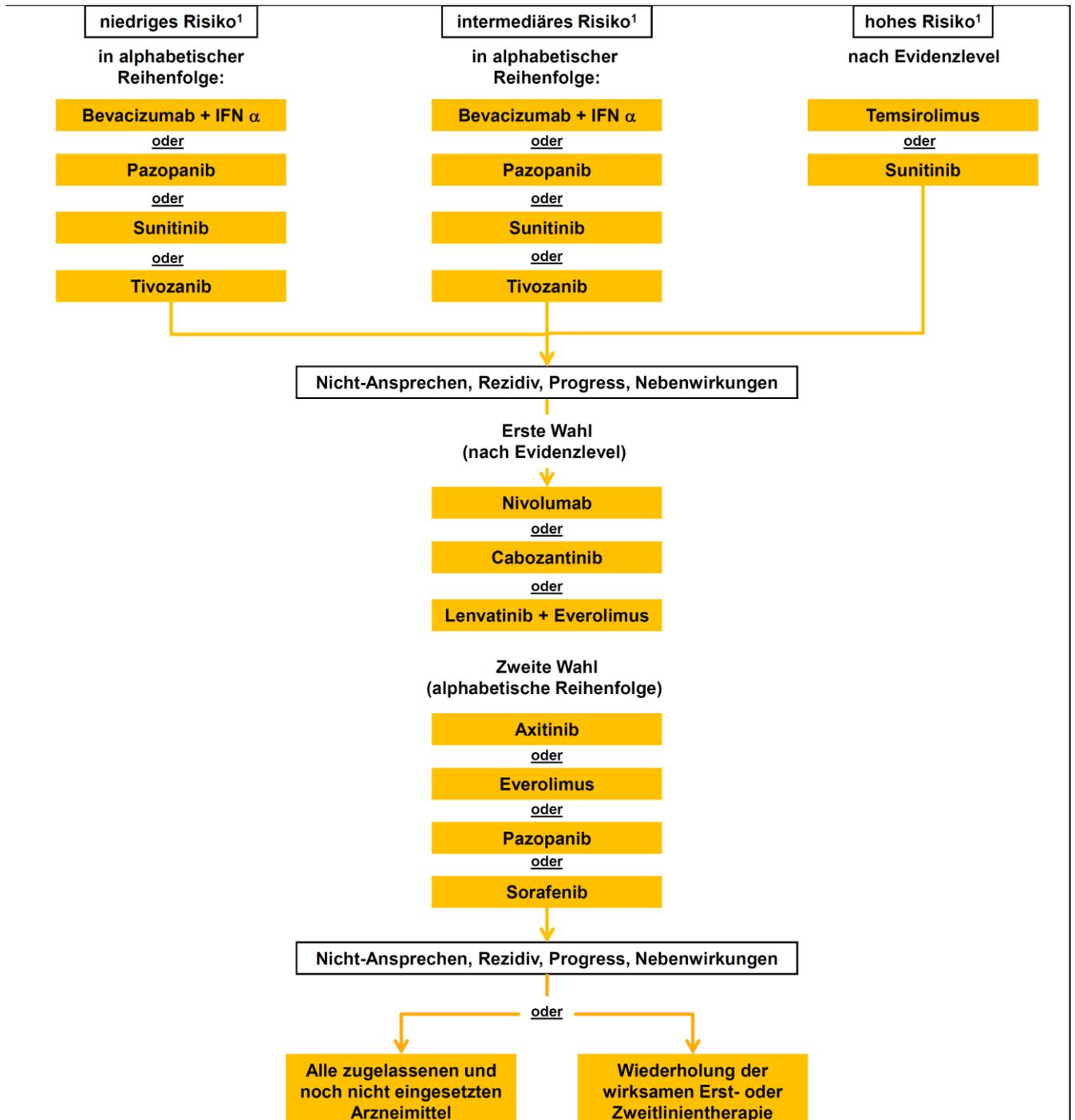
Die Liste zugelassener Arzneimittel zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ist in Tabelle 2 zusammengestellt.

**Tabelle 2: Arzneimittel beim Nierenzellkarzinom**

| Substanzklasse          | Arzneimittel               | Zulassung |               |     |
|-------------------------|----------------------------|-----------|---------------|-----|
|                         |                            |           | EMA           | FDA |
| Immuntherapie           | Interferon alpha           | X         | ab Erstlinie  | X   |
|                         | Interleukin-2              | X         | ab Erstlinie  | X   |
|                         | Nivolumab                  | X         | ab Zweitlinie | X   |
| Multikinase-Inhibitoren | Axitinib                   | X         | ab Zweitlinie | X   |
|                         | Cabozantinib               | X         | ab Zweitlinie | X   |
|                         | Lenvatinib + Everolimus    | X         | ab Zweitlinie | X   |
|                         | Pazopanib                  | X         | ab Erstlinie  | X   |
|                         | Sorafenib                  | X         | ab Zweitlinie | X   |
|                         | Sunitinib                  | X         | ab Erstlinie  | X   |
|                         | Tivozanib                  | X         | ab Erstlinie  |     |
|                         |                            |           |               |     |
| mTOR-Inhibitoren        | Everolimus                 | X         | ab Zweitlinie | X   |
|                         | Temsirolimus               | X         | ab Erstlinie  | X   |
| Angiogenese-Inhibitoren | Bevacizumab + IFN $\alpha$ | X         | ab Erstlinie  | X   |

Der aktuelle Therapiealgorithmus für Patienten mit fortgeschrittenem und metastasiertem Nierenzellkarzinom ist in Abbildung 1 dargestellt.

**Abbildung 2: Algorithmus für die medikamentöse Erstlinientherapie**



Legende: kurative Intention; palliative Intention;

Daten neuerer randomisierter Studien zur Zweitlinientherapie im Vergleich mit Everolimus sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

**Tabelle 3: Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom**

| Erstautor / Jahr | Risikogruppe | Kontrolle | Neue Therapie | N <sup>1</sup> | RR <sup>2</sup> | PFÜ <sup>4</sup><br>(HR <sup>3</sup> ) | ÜLZ <sup>5</sup><br>(HR <sup>3</sup> ) |
|------------------|--------------|-----------|---------------|----------------|-----------------|--|--|
|------------------|--------------|-----------|---------------|----------------|-----------------|--|--|

|                     |                                     |            |                         |     |                       |                                   |                                    |
|---------------------|-------------------------------------|------------|-------------------------|-----|-----------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Motzer, 2015 [2]    | nach antiangiogenetischer Therapie  | Everolimus | Nivolumab               | 812 | 5 vs 25<br>p < 0,001  | 4,4 vs 4,6<br>n. s.               | 19,6 vs 25,0<br>0,73<br>p = 0,002  |
| Motzer, 2015 [3, 4] | nach antiangiogenetischer Therapie  | Everolimus | Everolimus + Lenvatinib | 101 | 0 vs 35<br>p < 0,0001 | 5,6 vs 12,8<br>0,45<br>p = 0,0029 | 15,4 vs 25,5<br>0,51<br>p = 0,024  |
| Choueiri, 2016 [5]  | nach antiangiogenetischer Therapie, | Everolimus | Cabozantinib            | 658 | 3 vs 17<br>p < 0,0001 | 3,9 vs 7,4<br>0,52<br>p < 0,001   | 16,5 vs 21,4<br>0,67<br>p = 0,0003 |

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR - Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit oder TTP – Zeit bis zum Progress, in Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> DOI - Digital Object Identifier: System zur Identifizierung der Publikation im Internet, PMID - System zur Identifizierung der Publikation in Pubmed; <sup>8</sup> **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie**; ; <sup>9</sup> n.s. – nicht signifikant; <sup>10</sup> **Hazard Ratio für Kontrolle**;

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 Zweitlinie als Monotherapie in einer Dosierung von 60 mg/Tag.

#### 4. Dossier und Bewertung von Cabozantinib

##### 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Für vortherapierte Patienten wurden vom G-BA der mTOR-Inhibitor Everolimus und der Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das ist nur eingeschränkt nachvollziehbar. Lenvatinib + Everolimus ist wirksamer als Everolimus, auch in der frühen Nutzenbewertung wurde ein (geringer) Zusatznutzen gegenüber Everolimus festgelegt. Zweckmäßige Vergleichstherapie beim aktuellen Stand des Wissens ist:

- Lenvatinib + Everolimus
- Nivolumab

Da es mehrere, gleichwertige und zugelassene Therapieoptionen für die Erstlinientherapie gibt, orientiert sich die Zweitlinientherapie im wesentlichen an der Vortherapie, dem Ansprechen, der Toxizität und der Komorbidität. Alternative als beste zweckmäßige Vergleichstherapie ist

- Therapie nach Wahl des Arztes.

##### 4.2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Studie METEOR zum Vergleich von Cabozantinib versus Everolimus beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom in der Zweitlinie. Alle Patienten hatten radiologisch dokumentierten Krankheitsprogress während oder innerhalb von 6 Monaten nach der vorangehenden Anti-VEGF-Therapie. Etwa die Hälfte der Studienpatienten kam aus Europa. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [4].

Daten randomisierter Studien zum Vergleich von Cabozantinib versus Nivolumab oder versus Everolimus + Lenvatinib liegen nicht vor.

#### **4. 3. Endpunkte**

##### **4. 3. 1. Überlebenszeit**

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom. Er war sekundärer Endpunkt der METEOR-Studie. Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch Cabozantinib gegenüber Everolimus mit **21,4** vs **16,5** Monaten signifikant verlängert (Hazard Ratio 0,70; Median 4,9 Monate). Ein Switching (Crossover) war im Studiendesign nicht erlaubt.

Daten zur Postprogressionstherapie fehlen. Die Postprogressionstherapie, insbesondere der Einsatz von Anti-PD-1-Antikörpern, kann einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben.

##### **4. 3. 2. Morbidität**

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

Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie wurde durch Cabozantinib gegenüber Everolimus signifikant verlängert (Hazard Ratio 0,51; Median 3,5 Monate). Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wird zwischen einer Primary-Endpoint-Intention-to-Treat (PITT)- und einer Intention-to-Treat (ITT)-Population unterschieden. Die PITT-Gruppe umfasst nur die ersten 375 randomisierten Patienten. Die Ergebnisse unterscheiden sich nicht wesentlich.

Die Remissionsrate wurde durch Cabozantinib von 3 auf 17% gesteigert, alle Remissionen waren partiell.

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

Daten zum Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcome wurden mittels der Fragebögen FKSI-DRS (FACT Kidney Symptom Index (FKSI-19 und FKSI-15) und EQ-5D erfasst. Diese Instrumente sind validiert.

Bei den Skelett-assoziierten Ereignissen zeigt sich ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Unterschied zugunsten von Cabozantinib. Bei Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik ergibt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Cabozantinib.

##### **4. 3. 3. Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen waren stärker im Cabozantinib- als im Everolimus-Arm. Die Zeit bis zum Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse war länger im Cabozantinib- als im Everolimus-Arm. Bei 60% der Patienten unter Cabozantinib und bei 25% der Patienten unter Everolimus war eine Dosisreduktion erforderlich.

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten ebenfalls häufiger im Cabozantinib-Arm (68%) als im Cabozantinib-Arm (58%) auf. Nebenwirkungen im Grad 3/4, die häufiger als im Everolimus-Arm auftraten, waren Hypertonie (15%) und Fatigue (9%). Die häufigsten, zu Dosisreduktion führenden Nebenwirkungen unter Cabozantinib waren Diarrhoe (16%), palmoplantare Erythrodyssästhesie (11%) und Fatigue (10%) [4].

#### **4. 4. Bericht des IQWiG**

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Er wurde ohne Beteiligung von Patienten erstellt. Der Bericht übernimmt die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Parameter der Morbidität

(progressionsfreies Überleben, Remissionsrate) werden nicht bewertet. Im Vorschlag wird eine direkte Abwägung von Überlebenszeit versus Nebenwirkungen vorgenommen.

## 5. Ausmaß des Zusatznutzens

Cabozantinib ist ein weiterer Multikinase-Inhibitor ab der Zweitlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und Refraktarität oder frühem Progress nach der vorhergehenden Anti-VEGF-Therapie.

Gegenüber dem ersten Verfahren hat sich die Datenlage nicht, die Qualität des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers aber deutlich verbessert.

Cabozantinib führt gegenüber Everolimus zur Verlängerung der Überlebenszeit, der progressionsfreien Überlebenszeit und zur Steigerung der Remissionsrate. Der Parameter Überlebenszeit ist wegen des Fehlens von Daten zur Postprogressionstherapie nur eingeschränkt bewertbar.

Die Symptom-bezogene Lebensqualität ist zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht unterschiedlich, allerdings ist die Zeit bis zum Auftreten belastender Symptome unter Cabozantinib deutlich länger.

Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist unter Cabozantinib deutlich höher als unter Everolimus. Das zeigt sich auch in der Rate der erforderlichen Dosisreduktionen. Die Nebenwirkungen erfordern engmaschige Überwachung, ggf. Dosisreduktion bzw. angemessene Therapie. Die Nebenwirkungen sind als Substanzklasseneffekte dieser Multikinase-Inhibitoren einzustufen.

Erfreulicherweise gibt es beim Nierenzellkarzinom inzwischen eine Vielzahl wirksamer Arzneimittel. Für Patienten mit ungenügendem Ansprechen auf eine Anti-VEGF-Therapie ist Cabozantinib eine wirksame Alternative.

## 6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Motzer RJ et al.: Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 373:1803-1813, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1510665](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510665)
3. Motzer RJ et al.: Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol 16:1473-1482, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00290-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00290-9)
4. Motzer RJ et al.: Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. Lancet Oncol 17:e4-e5, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00543-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00543-4)
5. Choueiri, T.K., et al., Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 17: 917-927, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30107-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30107-3)

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Lothar Bergmann (Universitätsklinik Frankfurt, Medizinische Klinik II, Frankfurt), Prof. Dr. C. Bokemeyer (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg), Dr. Thomas Gauler (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Essen), Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Universitätsklinikum Jena, Urologische Klinik und Poliklinik, Jena), Prof. Dr. Viktor Grünwald (Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie & Stammzelltransplantation, Hannover), Dr. Friedrich Overkamp (OncoConsult Hamburg) und Prof. Dr. Maurice-Stephan Michel (Universitätsklinikum Mannheim, Klinik für Urologie, Mannheim) erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen

Deutsche Gesellschaft für Urologie



Prof. Dr. med. Marc-Oliver Grimm  
Mitglied des Vorstands

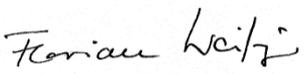
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



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