

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

8. September 2018

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

**Cabozantinib
(Nierenzellkarzinom, neues Anwendungsgebiet: Erstlinientherapie)**

veröffentlicht am 17. September 2018

Vorgangsnummer 2018-06-15-D-367

IQWiG Bericht Nr. 664

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®) ist nach Pazopanib und Tivozanib das dritte Verfahren zu neuen Arzneimitteln in der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC). Cabozantinib ist zugelassen für Patienten mit intermediärem oder hohem Rezidivrisiko. Cabozantinib war bereits in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bewertet worden. Für die jetzige Nutzenbewertung wurden zwei Subgruppen nach dem IMDC-Score gebildet. 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 mit Bewertungsvorschlägen

Subpopulation	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	weitere Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Intermediäre Prognose	Bevacizumab + Interferon α 2a <u>oder</u> Pazopanib <u>oder</u> Sunitinib	beträchtlich	Anhaltspunkt	MET-IHC +	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt
				MET-IHC -	nicht belegt	
Ungünstige Prognose	Temsirolimus	nicht belegt	-	-	nicht belegt	

Unsere Anmerkungen sind:

- Cabozantinib ist ein weiterer Multikinase-Inhibitor für die Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinientherapie. Basis der frühen Nutzenbewertung ist eine randomisierte Phase-II-Studie mit 157 Patienten zum Vergleich von Cabozantinib versus Sunitinib.
- Die zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patienten mit intermediärer Prognose entspricht dem Leitlinienstandard. Bei Patienten mit ungünstiger Prognose wurde ausschließlich Temsirolimus als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das ist nicht mehr angemessen, da die Zulassung von Temsirolimus auf einer anderen Risikoklassifikation als die Zulassung von Cabozantinib beruht. Hier liegen für Sunitinib bessere Daten zum Vergleich vor.
- Cabozantinib führt gegenüber Sunitinib zur Steigerung der Remissionsrate und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, nicht zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.
- Die Rate schwerer Therapie-assoziiertes Nebenwirkungen liegt unter Cabozantinib und unter Sunitinib etwa gleich hoch. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.
- Der Vorschlag von pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG für eine weitere Subgruppenbildung nach dem MET-IHC-Status ist interessant, aber methodisch aufgrund fehlender Validierung der Methodik, kleiner Fallzahlen, fehlender Trennung von Intermediär- und Hochrisikopatienten sowie ungleicher Verteilung in den beiden Studienarmen nicht belastbar.

Cabozantinib erweitert das Spektrum der Arzneimittel für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärer oder ungünstiger Prognose. Für eine belastbare Quantifizierung des Zusatznutzens ist eine größere Studie erforderlich. Bei Patienten mit ungünstiger Prognose ist eine neue Auswertung mit geeigneter ZVT erforderlich.

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 abdominaler Diagnostik aus anderer Indikation mittels Sonographie oder Schnittbildverfahren entdeckt.

3. Stand des Wissens

Die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist fast immer palliativ [2, 3]. 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.

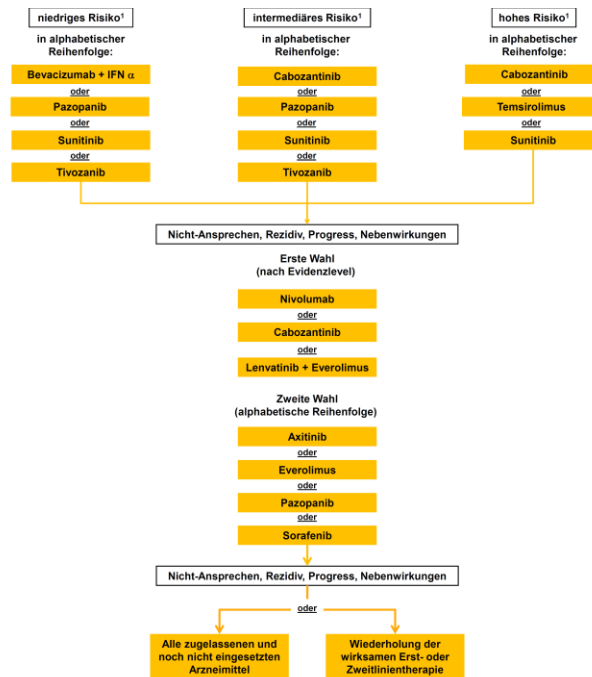
Die Liste zugelassener Arzneimittel zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ist in [Tabelle 2](#) zusammengestellt. Zuletzt neu dazugekommen ist Kombination von Nivolumab + Ipilimumab. Sie wurde von der FDA für alle Risikogruppen, von der EMA bisher nicht zugelassen.

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
	Nivolumab + Ipilimumab		ab Erstlinie	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 α	X	ab Erstlinie	X

Der aktuelle Therapiealgorithmus für Patienten mit fortgeschrittenem und metastasiertem Nierenzellkarzinom ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

Abbildung 1: Algorithmus für die medikamentöse Erstlinientherapie [2]



Legende: kurative Intention; palliative Intention;

Daten neuerer randomisierter Studien zur Erstlinientherapie von Patienten mit intermediärem oder hohem Risiko sind in [Tabelle 3](#) zusammengestellt.

Tabelle 3: Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärer oder ungünstiger Prognose

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
Hudes et al., 2007 [4]	Erstlinie, ungünstige Prognose	Interferon α	Temsitrolimus	416	4,8 vs 8,6	1,9 vs 3,8	7,3 vs 10,9 0,73 p = 0,008
Motzer et al., 2013, TIVO-1 [5] Dossier	Erstlinie, klarzellig	Sorafenib	Tivozanib	517	23 vs 33 p = 0,014	9,1 vs 11,5 0,795 ⁷ p = 0,039	30,8 vs 28,2 n. s.
Choueiri et al., 2017, 2018 [6, 7] Dossier	Erstlinie, intermediäre / ungünstige Prognose	Sunitinib	Cabozantinib	157	9 vs 20	5,3 vs 8,6 0,48 ⁷ p = 0,0008	21,2 vs 26,6 n. s.
Motzer et al., 2018 [8]	Erstlinie,	Sunitinib	Nivolumab + Ipilimumab	847	27 vs 42	8,4 vs 11,6	26,0 vs n.e.

	intermediäre / ungünstige Prognose				p < 0,001	0,82 p = 0,003	0,63 p < 0,001
--	--	--	--	--	-----------	-------------------	-------------------

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit oder TTP – Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ; ⁶ n.s. – nicht signifikant; ⁷ Hazard Ratio für neue Therapie;

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. Cabozantinib wird oral appliziert.

4. Dossier und Bewertung von Cabozantinib

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA orientiert sich bei dieser frühen Nutzenbewertung am IMDC Score (International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium Score) verwendet. Er wurde in der Ära der Tyrosinkinase-Inhibitoren entwickelt und basiert auf der Identifikation von 6 unabhängigen prognostischen Faktoren, siehe [Tabelle 4](#) [2, 3].

Tabelle 4: IMDC prognostischer Score

- Karnofsky Performance Status (KPS)
- Zeit von Erstdiagnose bis zum Beginn der medikamentösen Therapie im Rezidiv <1 Jahr
- Hämoglobin unterhalb des unteren, geschlechtsspezifischen Normwertes
- Calcium (korrigierter Wert) >2,5 mmol / l (>10 mg / dl)
- Absolute Neutrophilenzahl über Normwert
- Absolute Thrombozytenzahlen über Normwert

Jedem Risikofaktor wird ein Punkt gegeben, der IDMC Score fasst dies zusammen:

Anzahl von Risikofaktoren	Prognose	Überlebenszeit (Median)	Überlebensrate nach 2 Jahren
0	günstig	43,2 Monate	63-81%
1 – 2	intermediär	22,5 Monate	40-50%
3 – 6	ungünstig	7,8 Monate	9-14%

Für Patienten mit intermediärem Risiko wurden IFN α + Bevacizumab, Pazopanib oder Sunitinib als ZVT festgelegt. Das entspricht weitgehend unseren Empfehlungen. Allerdings gibt es kaum Daten für IFN α

+ Bevacizumab bei Patienten mit intermediärem Risiko nach der IMCD-Klassifikation, deshalb empfehlen wir diese Kombination bei diesen Patienten nicht, siehe [Abbildung 1](#) [2].

Für Patienten mit ungünstigem Risiko wurde nur der mTOR-Inhibitor Temsirolimus als ZVT festgelegt. Der G-BA folgt damit den Empfehlungen der S3 Leitlinie „Nierenzellkarzinom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge aus dem Jahr 2014 [3]. Diese Leitlinie ist nicht mehr gültig.

Die in der Zulassungsstudie von Temsirolimus verwendeten Kriterien zur Definition von ungünstigem Risiko sind nicht mit der IMDC-Klassifikation identisch. 2 der 6 Kriterien aus der Zulassungsstudie sind nicht Elemente des IMDC-Scores (LDH, Metastasen in multiplen Organen). Wir empfehlen in der Erstlinientherapie von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom auch Sunitinib, siehe [Abbildung 1](#) [2]. Dies entspricht dem von den Zulassungsbehörden und auch den deutschen Ethikkommissionen für vergleichende Studien akzeptierten Standard, siehe [Tabelle 3](#). [Tabelle 3](#) zeigt auch, dass die aktuellen Daten zum progressionsfreien und zum Gesamtüberleben unter Sunitinib deutlich besser als in der Zulassungsstudie zu Temsirolimus waren.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, offene Phase II-Studie CABOSUN zum Vergleich von Cabozantinib versus Sunitinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärer oder ungünstiger Prognose. Die Studie wurde ausschließlich in den USA durchgeführt. Die Erstergebnisse und eine Folgeauswertung wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6, 7].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom. Er war sekundärer Endpunkt CABOSUN-Studie. Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch Cabozantinib gegenüber Sunitinib mit **26,7** vs **21,2** Monaten numerisch deutlich verlängert. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant, die war auch nicht diesen primären Endpunkt gewertet.

Daten zur Postprogressionstherapie fehlen. Die Postprogressionstherapie, insbesondere der Einsatz von Cabozantinib in der Zweitlinientherapie, aber auch 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 Sunitinib signifikant verlängert (Hazard Ratio 0,48; Median 3,3 Monate). Die Remissionsrate wurde durch Cabozantinib von 9 auf 20% gesteigert.

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

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen traten im Cabozantinib- und im Sunitinib-Arm häufig auf. Bei 46% der Patienten unter Cabozantinib und bei 35% der Patienten unter Sunitinib war eine Dosisreduktion erforderlich.

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten etwa gleich häufig im Cabozantinib-Arm (67%) und im Sunitinib-Arm (68%) auf. Nebenwirkungen im Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten mit Cabozantinib-Arm auftraten, waren Hypertonie (22%), Diarrhoe (10%), Fatigue (6%), palmoplantare Erythro-dysästhesie (7%), Appetitlosigkeit (5%), Mukositis (5%) und Anstieg der Transaminasen (5%) [6, 7].

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Er wurde ohne Beteiligung von Patienten, aber mit einem Fachexperten erstellt. Der Bericht übernimmt die vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien, ohne die Unterschiede der Risikoklassifikation bei den Patienten mit ungünstiger Prognose kritisch zu diskutieren oder methodisch auszugleichen.

Der IQWiG-Bericht greift einen Vorschlag des pharmazeutischen Unternehmers zur Subgruppenbildung nach der MET-Expression bei Patienten mit intermediärem Risiko auf. MET ist ein interessanter Biomarker. Seine Bedeutung beim metastasierten Nierenzellkarzinom ist allerdings noch unzureichend untersucht. Die Aktivität von MET wird durch Cabozantinib gehemmt. In der vorliegenden Studie wurden die Patienten allerdings nicht aufgrund dieses Biomarkers prästratifiziert, wurden im Rahmen einer optionalen Substudie erhoben. Die Unterscheidung in die Subgruppen erfolgte auf der Basis von Post-Hoc-Analysen. Die Bestimmung des Biomarkers in den beiden Studienarmen war ungleich: Im Cabozantinib fehlten Ergebnisse bei 9%, im Sunitinib-Arm bei 21% der Patienten. Soweit wir aus den Berichten erkennen können, erfolgte die Auswertung des Einflusses auf die Gesamtüberlebenszeit in der Gesamtstudiengruppe, nicht getrennt nach intermediärem und hohem Risiko.

Aufgrund der kleinen Fallzahlen und der methodischen Defizite ist die Analyse zur Relevanz der MET-IHC-Expression interessant und Hypothesen-generierend, aber nicht für eine Festlegung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung geeignet.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Cabozantinib ist ein weiterer Multikinase-Inhibitor für die Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärer oder ungünstiger Prognose. In dieser Gruppe, vor allem bei den Patienten mit ungünstiger Prognose, besteht trotz der zahlreichen neuen Arzneimittel weiterhin ein großer, ungedeckter, medizinischer Bedarf.

Bei den Patienten mit ungünstiger Prognose ist die Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie schwierig, weil die „alten“ Arzneimittel wie Temsirolimus in Studien mit einer anderen Risikoklassifikation untersucht wurden. Wir halten Sunitinib für eine tragfähige ZVT, weil hier auch Daten aus Studien nach der IMDC-Klassifikation vorliegen.

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

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden leider nicht erhoben, die Studie wurde ausschließlich in Amerika durchgeführt.

Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist unter Cabozantinib etwa gleich hoch wie unter Sunitinib. 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 intermediärer oder ungünstiger Prognose ist Cabozantinib eine therapeutische Alternative.

Die Daten sind nicht ausreichend für eine belastbare Festlegung des Zusatznutzens bei Patienten mit intermediärem Risiko. Bei Patienten mit ungünstiger Prognose ist eine neue Auswertung mit geeigneter ZVT erforderlich.

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. Bergmann L et al.: Nierenzellkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@view/html/index.html>
3. S3 Leitlinie Nierenzellkarzinom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-017OL.html>
4. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al.: Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 356:2271-2281, 2007. DOI: [10.1056/NEJMoa066838](https://doi.org/10.1056/NEJMoa066838)
5. Motzer RJ, Nosov D, Eisen D et al.: Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: Results from a phase III trial. J Clin Oncol 31:3791-3799, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.47.4940](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.4940)
6. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL et al.: Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. J Clin Oncol 35:591-597, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2016.70.7398](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.7398)
7. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S et al.: Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. Eur J Cancer 94:115-125, 2018. DOI: [10.1016/j.ejca.2018.02.012](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.02.012)
8. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF et al.: Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 378:1277-1290, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1712126](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712126)

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) und Dr. Friedrich Overkamp (OncoConsult Hamburg) 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