

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek
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

23. Januar 2017

Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet, Nierenzellkarzinom)

veröffentlicht am 1. Februar 2017
Vorgangsnummer 2016-11-01-D-263
IQWiG Bericht Nr. 478

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 das vierte Verfahren für neue Arzneimittel zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC). Cabozantinib wurde bereits beim medullären Schilddrüsenkarzinom unter dem Handelsnamen Cometriq® bewertet, dort wird es in einer Dosierung von 140 mg/Tag eingesetzt. Beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom ist

[Geschäftsführender Vorsitzender](#) Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer [Vorsitzender](#) Prof. Dr. med. Michael Hallek [Mitglied im Vorstand](#) Prof. Dr. med. Diana Lüftner [Mitglied im Vorstand](#) Prof. Dr. med. Florian Weißinger

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

Cabozantinib als Monotherapie in einer Dosierung von 60 mg/Tag zugelassen. Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie im Laufe von Beratung und Verfahren in zwei Punkten geändert. Ursprünglich war eine Subgruppenbildung für Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus und dafür ein Vergleich gegenüber Sunitinib vorgesehen. Letztendlich hat der G-BA keine weiteren Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet, dafür aber neben dem schon anfänglich genannten Everolimus auch Nivolumab als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt.

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	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
nach Vortherapie mit einer gegen VEGF gerichteten Therapie	Everolimus	erheblich	-	nicht quantifizierbar	Hinweis

Unsere Anmerkungen sind:

- 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 und zur Steigerung der Remissionsrate.
- Die Lebensqualität ist in den beiden Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich.
- Die Rate schwerer Therapie-assoziiertes Nebenwirkungen ist unter Cabozantinib deutlich höher als unter Everolimus, auch die Rate von Dosisreduktionen.

Cabozantinib ist ein wirksames Arzneimittel bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und ungenügendem Ansprechen auf eine Erstlinientherapie mit einem Anti-VEGF-Inhibitor. Sie erweitert das Therapiespektrum bei einer Patientengruppe, für die ein ungedeckter medizinischer Bedarf besteht. Eine weitere Bewertung der Daten nach Abschluss der Zulassungsstudie ist sinnvoll.

2. Einleitung

Das Nierenzellkarzinom (früher Hypernephrom) macht etwa 85% der malignen Nierentumore aus. In Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2016 auf 16.500 geschätzt [1]. Männer sind etwa 1,5mal häufiger als Frauen betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 72, für Männer bei 68 Jahren. Die Inzidenz steigt bei Männern seit Ende der 1990er Jahre kontinuierlich an, während sie bei Frauen seit 2009 sinkt [1].

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 76% bei Männern und 78% bei Frauen. Etwa drei Viertel aller Tumoren werden in den Stadien T1 und T2 diagnostiziert. Bis zu 50% der Nierenzellkarzinome werden zufällig im Rahmen abdomineller Diagnostik aus anderer Indikation mittels Sonographie oder Schnittbildverfahren entdeckt. Diese asymptomatischen Tumore befinden sich tendenziell in einem früheren Stadium.

Die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist meistens palliativ. Konventionelle Zytostatika haben nur eine geringe Wirksamkeit. Standard bis 2006 war die Immuntherapie mit Interferon alpha oder Interleukin-2. Allerdings ist auch die Wirksamkeit dieser Immuntherapie nicht hoch, dazu mit erheblichen Nebenwirkungen belastet. Diese unbefriedigende Behandlungssituation änderte sich grundlegend in den Jahren 2006 und 2007, als die Wirksamkeit der Multikinase-Inhibitoren Sunitinib und Sorafenib, des mTOR-Inhibitors Temsirolimus und des selektiven Angiogenese-Inhibitors Bevacizumab in großen Phase III Studien gezeigt wurde. Das Therapiespektrum wurde aktuell durch den Nachweis der Wirksamkeit von Anti-PD-1-Antikörpern erweitert [2].

3. Stand des Wissens

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
mTOR-Inhibitoren	Everolimus	X	ab Zweitlinie	X
	Temsirolimus	X	ab Erstlinie	X
Angiogenese-Inhibitoren	Bevacizumab + IFN α	X	ab Erstlinie	X

Bei Patienten mit fortgeschrittenem und metastasiertem Nierenzellkarzinom kann eine Zweitlinientherapie zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit führen. 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 ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
Motzer, 2015 [2]	nach antiangiogenetischer Therapie	Everolimus	Nivolumab	812	5 vs 25 p < 0,001	4,4 vs 4,6 n. s.	19,6 vs 25,0 0,73 p = 0,002

Motzer, 2015 [3] Investigator Assessment	nach antiangiogenetischer Therapie	Everolimus	Everolimus + Lenvatinib	101	6 vs 43 p < 0,0001	5,5 vs 14,6 0,40 p = 0,0005	15,4 vs 25,5 0,51 p = 0,024
Choueiri, 2016 [4]	nach antiangiogenetischer Therapie,	Everolimus	Cabozantinib	658	3 vs 17 p < 0,0001	3,9 vs 7,4 0,52 p < 0,001	16,5 vs 21,4 0,67 p = 0,0003

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 DOI - Digital Object Identifier: System zur Identifizierung der Publikation im Internet, PMID - System zur Identifizierung der Publikation in Pubmed; ⁸ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie**; ; ⁹ n.s. – nicht signifikant; ¹⁰ **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 nachvollziehbar. Everolimus ist in den vergangenen Jahren für die meisten neuen Arzneimittel ab der Zweitlinie als Kontrollarm ausgewählt und von den Zulassungsbehörden akzeptiert worden.

Die Optionen in der Zweitlinientherapie des Nierenzellkarzinoms haben sich innerhalb des letzten Jahres so schnell vermehrt, dass Everolimus als ZVT nicht mehr alle Aspekte der Differenzialtherapie abbildet. 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. Beste zweckmäßige Vergleichstherapie erscheint uns „Therapie nach Wahl des Arztes“ mit diesen Optionen (in alphabetischer Reihenfolge):

- Axitinib
- Everolimus
- Nivolumab

4.2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, offene Phase 3-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 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 in der zwei Interimanalysen statistisch ausgewertet. Die Ergebnisse unterscheiden sich nur geringfügig. Die mediane Gesamtüberlebenszeit lag für Cabozantinib bei **21,4** Monaten, für Everolimus bei **16,5** Monaten.

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 Rate partieller Remissionen wurde durch Cabozantinib von 3 auf 17% gesteigert.

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

Daten zum Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcome wurden mittels der Fragebögen FACT Kidney Symptom Index (FKSI-19) und EQ-5D erfasst. Beide Instrumente sind validiert. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen waren stärker 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 Erythrodysesthesie (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 Daten zur Verlängerung des Gesamtüberlebens werden akzeptiert, die Parameter der Morbidität (progressionsfreies Überleben, Remissionsrate) werden nicht bewertet. Die Daten zur Lebensqualität (FACT Kidney Symptom Index (FKSI-19) und EQ-5D) werden im Bericht nicht aufgegriffen.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

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

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.

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. 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. Viktor Grünwald (Medizinische Hochschule Hannover, Klinik f. Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie & Stammzelltransplantation, Hannover) und Prof. Dr. Michael Stähler (LMU – Klinikum der Stadt München, Campus Großhadern, Urologische Klinik und Poliklinik, München) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



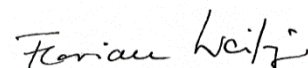
Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana
Löffner
Mitglied im Vorstand



Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand