



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Cabozantinib

Vom 6. Dezember 2018

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	20
4. Verfahrensablauf	20
5. Beschluss	22
6. Anhang	30
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	30
B. Bewertungsverfahren.....	36
1. Bewertungsgrundlagen	36
2. Bewertungsentscheidung.....	36
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	36
2.2 Nutzenbewertung	36
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	36
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	36
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	36
2.2.4 Therapiekosten	36
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....	37
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	38
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	42
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	43
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	43
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	45
5.1 Stellungnahme der Ipsen Pharma GmbH	45
5.2 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	118

5.3	Stellungnahme der Roche Pharma AG	129
5.4	Stellungnahme der Eisai GmbH.....	141
5.5	Stellungnahme des vfa - Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. 149	
5.6	Stellungnahme der DGHO / DGU	160
D.	Anlagen	184
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	184
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	199

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Cabozantinib hat am 21. März 2014 die Zulassung zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung erhalten und das Arzneimittel mit dem Handelsnamen Cometriq® wurde am 1. August 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Für diesen Wirkstoff wurde zudem am 9. September 2016 eine Zulassung zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer gegen VEGF (engl. vascular endothelial growth factor) gerichteten Therapie erteilt und das Arzneimittel mit diesem Anwendungsgebiet (Handelsname: Cabometyx™) am 1. November 2016 in den Verkehr gebracht.

Am 8. Mai 2018 hat Cabozantinib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet: (Cabometyx™ ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder

hohem Risiko)) erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 4. Juni 2018, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Cabozantinib mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. September 2018 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Cabozantinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cabozantinib (Cabometyx™) gemäß Fachinformation

CABOMETYX™ ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem Risiko (IMDC-Score 1-2)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a
oder
- Monotherapie mit Pazopanib
oder
- Monotherapie mit Sunitinib

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Temsirolimus
oder
- Sunitinib

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen die Wirkstoffe Aldesleukin, Bevacizumab, Interferon alfa-2a, Pazopanib, Sunitinib, Temsirolimus und Tivozanib zur Verfügung.

zu 2. Für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Operation und/oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) in Frage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur Symptomkontrolle in Abhängigkeit von Lokalisation und Symptomatik der Metastasen bleibt davon unberührt.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über Arzneimittelanwendungen vor:

Anlage VI der AM-RL – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten; Teil B: Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind (Stand: Oktober 2017):

- Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms – Beschluss vom 8. Juni 2016

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Tivozanib: Beschluss vom 19. April 2018

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms liegen systematische Übersichtsarbeiten und Empfehlungen aus Leitlinien vor. Basierend auf diesen kommen Bevacizumab in Kombination mit Interferon-alpha, Pazopanib, Sunitinib oder Temozolomid als Therapieoptionen in Betracht.

In der vorliegenden Evidenz wurden Bevacizumab in Kombination mit Interferon-alpha, Pazopanib, Sunitinib und Temozolomid größtenteils gegenüber der Monotherapie mit Interferon-alpha untersucht. Dabei zeigt sich, dass die Monotherapie mit Interferon-alpha Nachteile in der Mortalität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen aufweist. Entsprechend hat die Monotherapie mit Interferon-alpha nach der Etablierung der oben genannten Therapien für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms keine Bedeutung mehr.

In den Leitlinienempfehlungen wird durchweg eine Unterscheidung zwischen Patienten mit niedrigem/mittlerem und hohem Risiko getroffen. Hierfür stehen verschiedene Risikoscores zur Verfügung. Der Motzer bzw. MSKCC²-Score wurde mit Patienten validiert, welche mit Chemotherapie bzw. Interferon behandelt wurden und beinhaltet insgesamt fünf Risikofaktoren³. Der IMDC⁵-Score stimmt in vier der sechs enthaltenden Risikofaktoren mit dem Motzer bzw. MSKCC²-Score überein und wurde unter Berücksichtigung der Tyrosin-Kinase-Inhibitor-basierten Therapien entwickelt⁴. Deshalb sieht es der G-BA als sachgerecht an, die Patientenpopulation laut zugelassenem Anwendungsgebiet des Tyrosin-Kinase-Inhibitors Cabozantinib in zwei relevante Patientengruppen in Bezug auf das Risiko entsprechend dem IMDC⁵-Score (IMDC⁵-Score 1-2 und IMDC⁵-Score ≥ 3) aufzuteilen und für beide Gruppen zweckmäßige Vergleichstherapien zu bestimmen.

In den pivotalen Studien zu den Therapien Bevacizumab in Kombination mit Interferon-alpha, Pazopanib und Sunitinib wurden hauptsächlich Patienten mit niedrigem oder mittlerem Risiko in die Studien eingeschlossen. Eine Überlegenheit im therapeutischen Nutzen lässt sich basierend auf der vorliegenden Evidenz für keine der drei genannten Therapien ableiten. Daher stellen die Kombinationstherapie mit Bevacizumab und Interferon-alpha, eine Monotherapie mit Pazopanib oder eine Monotherapie mit Sunitinib gleichermaßen eine zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit mittlerem Risiko nach IMDC⁵-Kriterien (IMDC⁵-Score 1-2) dar.

² Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

³ Motzer, R.J., et al., Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2002. 20(1): p. 289-96.

⁴ Heng, D.Y., et al., External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol, 2013. 14(2): p. 141-8.

⁵ International mRCC database consortium

Bezüglich der Patienten mit hohem Risiko sind die Empfehlungen in den relevanten Leitlinien heterogen. Einige Leitlinien, darunter auch die aktuelle deutsche S3 Leitlinie und die Leitlinie der „Spanish Society of Medical Oncology/Spanish Oncology Genitourinary Group“ (SEOM/SOGUG), empfehlen zwar in erster Linie für diese Patientengruppe den Einsatz von Temezirolimus mit starkem Empfehlungsgrad, führen aber auch Sunitinib als Behandlungsoption an. Grundlage hierfür ist eine Phase III-Studie, in der der Einsatz von Temezirolimus gegenüber Interferon-alpha konkret in Patienten mit einem hohen Risikoprofil untersucht wurde. Hierbei zeigte Temezirolimus im Vergleich zu Interferon-alpha einen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Allerdings erfolgte die Risikostratifizierung im Rahmen dieser Studie nicht anhand der hier herangezogenen IMDC⁵-Kriterien, sondern basierend auf den fünf MSKCC²-Kriterien und dem weiteren definierten Risikofaktor „Metastasen in multiplen Organen“. Die Vergleichbarkeit der entsprechend dieser Kriterien selektierten Studienpopulation mit Patienten, welche nach den IMDC⁵-Kriterien zu der hohen Risikogruppe zugeordnet werden, ist entsprechend der vorgetragenen Einschätzung der medizinischen Fachgesellschaften in den Stellungnahmen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren unklar. Andere relevante Leitlinien, unter anderem die Leitlinie der „European Association of Urology“ (EAU) und der „Cancer Care Ontario“ (CCO), führen zwar Temezirolimus als eine mögliche Therapieoption für Patienten mit hohem Risikoprofil auf, sehen aber Sunitinib als eine gleichermaßen adäquate Behandlungsoption für nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und hohem Risiko an. Zur Anwendung von Sunitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt zudem eine zunehmende Evidenz aus abgeschlossenen sowie aktuell laufenden, randomisierten klinischen Studien vor, in denen Sunitinib die Vergleichstherapie darstellt. In diesen Studien werden auch Patienten mit hohem Risiko mit Sunitinib behandelt.

In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz werden sowohl Temezirolimus als auch Sunitinib als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Systematische Übersichtsarbeiten, die einen Vergleich zwischen Temezirolimus und Sunitinib erlauben, liegen nicht vor. Eine Präferenz für Temezirolimus oder Sunitinib lässt sich insgesamt nicht ableiten, sodass diese beiden Behandlungsoptionen als gleichermaßen zweckmäßig für Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC⁵-Score ≥ 3) angesehen werden können.

Vor kurzem wurde der neue Wirkstoff Tivozanib unter anderem für die Erstlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms zugelassen. In der Nutzenbewertung wurde festgestellt, dass der Zusatznutzen von Tivozanib für Patienten mit günstiger und intermediärer Prognose (MSKCC²-Score 0-2) sowie für Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC²-Score ≥ 3) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist, da keine bzw. keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vorlagen (Beschluss des G-BA vom 19. April 2018). Daher kommt Tivozanib für beide Patientengruppen nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Sunitinib stellt sowohl für Patienten mit mittlerem als auch mit hohem Risikoprofil eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Patienten mit mittlerem und hohem Risikoprofil weisen eine unterschiedliche Prognose auf, die sich in wesentlichen Unterschieden hinsichtlich des Gesamtüberlebens äußert. Zudem werden in den Leitlinien durchweg Therapieempfehlungen getrennt nach Risikoprofil ausgesprochen, unabhängig von den jeweiligen Wirkstoffen. Daher sieht es der G-BA als sachgerecht an, die Patientenpopulationen trotz der Überlappung der zweckmäßigen Vergleichstherapien

bezüglich des Wirkstoffes Sunitinib in Abhängigkeit vom IMDC⁵-Score (IMDC⁵-Score 1-2 und IMDC⁵-Score ≥ 3) in der Nutzenbewertung getrennt zu betrachten.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC⁵-Score ≥ 3) wurde ursprünglich als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt: „Temsirolimus“. Mit dem vorliegenden Beschluss wird diese zweckmäßige Vergleichstherapie um die Option der Monotherapie mit Sunitinib ergänzt und wie folgt gefasst: „Temsirolimus oder Sunitinib“.

Grundlage hierfür ist die zunehmende Evidenz zur Anwendung von Sunitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet aus abgeschlossenen sowie aktuell laufenden, randomisierten klinischen Studien, in denen Sunitinib den Komparator darstellt. In diesen Studien werden auch Patienten mit hohem Risiko mit Sunitinib behandelt. Hierauf und auf den therapeutischen Stellenwert von Sunitinib für Patienten mit hohem Risiko wurde zudem in den Stellungnahmen der medizinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren hingewiesen. Daher stellt Sunitinib in der klinischen Versorgung der Patienten mit hohem Risiko neben Temsirolimus eine weitere Standardtherapie dar.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem Risiko (IMDC-Score 1-2)

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cabozantinib wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Daten der noch laufenden, randomisierten, offenen, kontrollierten Phase II-Studie CABOSUN vor, in der Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib verglichen wird. Hierbei handelt es sich um eine Studie Dritter – einer Investigator-initiierte Studie – die vom pharmazeutischen Unternehmer Exelixis finanziell unterstützt wurde. Der pharmazeutische Unternehmer war jedoch nicht an der Studiendurchführung beteiligt. Die Studie wurde mit erwachsenen, nicht vorbehandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, klarzelligem Nierenzellkarzinom durchgeführt. Die Patienten konnten ein mittleres oder ein hohes Risiko gemäß den IMDC⁵-Kriterien zur Prognoseeinschätzung aufweisen. Darüber hinaus wurde in einer Substudie zur CABOSUN-Studie der immunhistochemische Expressionsstatus des Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptors (MET-IHC-Status) der Patienten untersucht.

Die Patienten in der CABOSUN-Studie waren im Mittel etwa 60 Jahre alt und überwiegend männlich. Über die Hälfte der Patienten wies keine Knochenmetastasen bei Randomisierung auf. Der Anteil der Patienten mit positivem MET-IHC-Status war zwischen den Studienarmen vergleichbar und betrug 41 % bzw. 38 %. Dagegen waren die Anteile der Patienten mit negativem MET-IHC-Status und mit fehlenden Angaben zum MET-IHC-Status zwischen den Studienarmen nicht balanciert. Im Cabozantinib-Arm hatten mehr Patienten einen negativen MET-IHC-Status (49 % vs. 38 %). Im Sunitinib-Arm war der Anteil der Patienten mit

fehlenden Angaben zum MET-IHC-Status höher (10 % vs. 23 %). Der größte Teil der Patienten (81 %) wies ein Nierenzellkarzinom mit mittlerem Risiko nach IMDC⁵-Kriterien auf.

Separate Daten für die Teilpopulation der Patienten mit mittlerem Risiko nach IMDC⁵-Kriterien legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor. Da der Anteil der Patientengruppe mit hohem Risiko in der CABOSUN-Studie weniger als 20 % beträgt, werden die Daten der Gesamtpopulation zur Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib in Patientengruppe a) herangezogen.

Insgesamt wurden 157 Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Studienarme randomisiert (N = 79 Cabozantinib, N = 78 Sunitinib). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach dem Vorhandensein von Knochenmetastasen (ja/nein) zu Studienbeginn und der IMDC⁵-Risikogruppe (mittel/hoch). Von den randomisierten Patienten erhielten 150 Patienten die Studienmedikation (N = 78 Cabozantinib, N = 72 Sunitinib). Die Behandlung wurde durchgeführt, solange ein klinischer Nutzen vorhanden war und keine inakzeptablen Toxizitäten auftraten. Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnittes (15. September 2016) hatten die meisten Patienten die Studienbehandlung abgebrochen (Cabozantinib = 87 %, Sunitinib = 97 %). Zu diesem Zeitpunkt erhielten etwa 61 % der Patienten aus der Studie eine Folgetherapie (Strahlentherapie, Operation oder systemische antineoplastische Therapie).

Die Studie wird in 77 Studienzentren in Amerika durchgeführt. Die Rekrutierung der Patienten fand zwischen Juli 2013 und August 2015 statt. Derzeit läuft die Nachbeobachtungsphase der Studie.

Die CABOSUN-Studie war initial nicht als Zulassungsstudie geplant und wurde durch die Alliance for Clinical Trials in Oncology (Alliance) im Rahmen eines Entwicklungsprogramms für Krebstherapien (Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP)) durchgeführt. Die Publikation erster Zwischenergebnisse der Studie nach Auftreten von 123 Ereignissen im primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) veranlasste den pharmazeutischen Unternehmer Exelixis die Zulassung für die vorliegende Indikation anzustreben. Da die in der Studie angesetzten Standards für die Dokumentation und Auswertung der erhobenen Daten nicht den Anforderungen der Food and Drug Administration (FDA) entsprachen, mussten seitens des pharmazeutischen Unternehmers der statistische Analyseplan (SAP) retrospektiv erstellt und die darin festgelegten Analysen nachträglich durchgeführt werden. Darüber hinaus wurde ein Studienbericht erstellt und ein unabhängiges Bewertungskomitee gebildet, welches nachträglich eine unabhängige Bewertung des primären Endpunktes PFS anhand der RECIST⁶-Kriterien durchgeführt hat. Nach erfolgreicher Zulassung wurden die Zulassungs- und Vermarktungsrechte für Gebiete außerhalb der USA, Kanada und Japan von Exelixis an den für das Nutzenbewertungsdossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer Ipsen Pharma übertragen.

Es wurden verschiedene post-hoc Datenschnitte in dem retrospektiv erstellten SAP zur CABOSUN-Studie definiert. Die unabhängige, radiologische Erhebung des PFS und der Sicherheitsdaten erfolgte systematisch bis zum 15. September 2016. Der finale Datenschnitt für den primären Endpunkt sollte bei Erreichen von 123 PFS-Ereignissen erfolgen. Da anhand der RECIST⁶-Kriterien und bei Anwendung der empfohlenen Zensierungsregeln der FDA bis zum 15. September 2016 weniger als 123 PFS-Ereignisse erreicht waren, erfolgte im vorliegenden Fall der finale Datenschnitt für das PFS basierend auf den Vorgaben des SAP am 15. September 2016. Dies ist auch der finale Datenschnitt für die Sicherheitsdaten. Für das Gesamtüberleben wurde als primärer Datenschnitt der 13. Januar 2017 bestimmt. Zudem liegt ein dritter „Follow-up“ Datenschnitt vom 1. Juli 2017 mit Daten zum

⁶ Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Gesamtüberleben und zu unerwünschten Ereignissen vor. Patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität wurden in der CABOSUN-Studie nicht erhoben.

Der 3. Datenschnitt vom 1. Juli 2017 stellt den längsten Beobachtungszeitraum für das Gesamtüberleben dar. Die Unsicherheiten aufgrund der fehlenden systematischen Erhebung der unerwünschten Ereignisse ab dem Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 15. September 2016 werden, vor dem Hintergrund, dass nur noch 13 % der Patienten im Cabozantinib-Arm und 3 % der Patienten im Sunitinib-Arm die Studienmedikation zu diesem Zeitpunkt erhalten haben, als vernachlässigbar eingeschätzt. Somit wird der Datenschnitt vom 1. Juli 2017 für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Hazard Ratio = 0,80 [0,53; 1,21], p-Wert = 0,170). Die mediane Überlebenszeit betrug für Patienten im Cabozantinib-Arm 26,6 Monate und für Patienten im Sunitinib-Arm 21,2 Monate.

In den Subgruppenanalysen zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal MET-IHC-Status (Interaktion: p-Wert < 0,001). Hierbei handelt es um den immunhistochemischen Nachweis des Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptors auf Basis einer Gewebeprobe des Patienten. Ein positiver Status wurde in der CABOSUN-Studie anhand einer moderaten bis hohen Intensität der Färbung in ≥ 50 % der Tumorzellen festgemacht, wogegen ein negativer Status eine moderate bis hohe Intensität der Färbung in < 50 % der Tumorzellen oder keine Färbung bedeutete. Für Patienten mit einem positiven MET-IHC-Status zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cabozantinib (Hazard Ratio = 0,29 [0,15; 0,59], p-Wert < 0,001). Dagegen zeigt sich für Patienten mit negativem und mit einem fehlenden MET-IHC-Status kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Hazard Ratio = 1,42 [0,75; 2,69], p-Wert = 0,282; Hazard Ratio = 2,85 [0,98; 8,33], p-Wert = 0,055).

Die Evaluierung des MET-IHC-Status erfolgte in einer Substudie zur CABOSUN-Studie. Die Teilnahme an dieser Substudie war seitens der Patienten nicht verpflichtend. Dies führt dazu, dass für einen relativ hohen Anteil der Patienten (17 %) keine Angaben zum Status vorliegen und zudem der Anteil der Patienten mit fehlender Untersuchung der MET-Immunhistochemie bzw. mit negativem MET-IHC-Status zwischen den Studienarmen ungleich verteilt ist. In Verbindung mit dem offenen Studiendesign, den verhältnismäßig kleinen Patientenzahlen und der retrospektiven Unterscheidung der Subgruppen wird die Interpretierbarkeit der Ergebnisse hierdurch stark eingeschränkt. Hinzu kommt, dass die heterogenen, biologisch relevanten Auslöser einer erhöhten MET-Expression, beispielsweise Amplifikationen des Chromosom 7 oder genetische Mutationen, die den Splicing-Prozess modifizieren, durch die immunhistochemische Analyse nicht adäquat differenziert werden können.

Unabhängig von den methodischen Limitationen in der CABOSUN-Studie sind, entsprechend der Stellungnahme medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren, die bisherigen Erkenntnisse zur Rolle der MET-Expression als Biomarker unzureichend untersucht, sodass basierend auf den Ergebnissen keine Therapieentscheidungen in der klinischen Praxis getroffen werden können. So fehlen nach aktuellem Stand der medizinischen Erkenntnisse unter anderem allgemeingültige

Grenzwerte sowie einheitliche Operationalisierungen für die Beurteilung bzw. Bestimmung der MET-Expression im vorliegenden Anwendungsgebiet. Entsprechend verbleiben Unsicherheiten, inwieweit die hier definierten Unterscheidungskriterien zwischen einem positiven und einem negativen MET-IHC-Status hinreichend geeignet sind, um darauf basierend Bewertungsentscheidungen im vorliegenden Beschluss mit der erforderlichen Sicherheit treffen zu können.

Eine Effektmodifikation für das Merkmal MET-IHC-Status liegt laut den Angaben im EPAR zu Cabozantinib und des pharmazeutischen Unternehmers im Nutzenbewertungsdossier auch für den Endpunkt PFS vor. Der G-BA erachtet die vorliegenden Subgruppenergebnisse zum MET-Expressionsstatus zwar für ein relevantes Ergebnis der Nutzenbewertung, jedoch wird aufgrund der oben beschriebenen Erwägungen von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens basierend auf dem MET-IHC-Status der Patienten abgesehen.

Somit wird die Gesamtpopulation betrachtet, für die ein Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Sunitinib für das Gesamtüberleben nicht belegt ist.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS war der primäre Endpunkt der CABOSUN-Studie und wurde operationalisiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung und der Krankheitsprogression oder dem Tod durch jeglichen Grund. Die Progression wurde in der CABOSUN-Studie mithilfe bildgebender Verfahren gemäß den RECIST⁶-Kriterien beurteilt. Bis zum finalen Datenschnitt am 15. September 2016 erfolgte die Erfassung systematisch durch ein verblindetes, unabhängiges, radiologisches Komitee (IRC). Nach dem finalen Datenschnitt am 15. September 2016 erfolgte die Beurteilung der Progression nur noch durch den Prüfarzt.

Zum finalen Datenschnitt am 15. September 2016 betrug das mediane PFS im Cabozantinib-Arm 8,6 Monate und im Sunitinib-Arm 5,3 Monate. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen mit einer absoluten Differenz von 3,3 Monaten (Hazard Ratio = 0,48 [0,31; 0,74], p-Wert = 0,0008).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST⁶ 1.1).

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt, da selbst bei einer Berücksichtigung der vorliegenden Ergebnisse zum PFS die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens unverändert bliebe. Dem liegt zugrunde, dass in der CABOSUN-Studie keine Daten zur Morbidität und Lebensqualität der Patienten erhoben wurden, welche für eine weitergehende Beurteilung der Ergebnisse zum PFS potenziell von Relevanz sein können, insbesondere, wenn wie im vorliegenden Fall eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder die Lebensqualität der Patienten assoziiert wird. Somit kann nicht beurteilt werden, inwieweit das verlängerte PFS mit einem Vorteil bezüglich der Morbidität und/oder Lebensqualität der Patienten verbunden ist. Ein Effekt auf das Gesamtüberleben konnte in der CABOSUN-Studie nicht gezeigt

werden. Vor diesem Hintergrund wird das vorliegende Ausmaß des Effektes auf das PFS nicht als hinreichend bewertet, um in der Gesamtaussage zu einer anderen Feststellung zum Ausmaß des Zusatznutzens zu gelangen.

Lebensqualität

In der CABOSUN-Studie wurde keine Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durchgeführt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (Gesamt)

In der Studie CABOSUN wurden unerwünschte Ereignisse (UEs) regelhaft berichtet, wenn ein CTCAE⁷-Schweregrad von 3 bis 5 vorlag. Ereignisse mit Schweregrad 1 bis 2 sollten nur dann berichtet werden, wenn nach Einschätzung des Prüfarztes ein Zusammenhang mit der Studienmedikation bestand. Darüber hinaus stand es dem Prüfarzt frei UEs mit CTCAE⁷-Grad 1 bis 2 ohne direkten Zusammenhang mit der Studienbehandlung zu melden.

Da Ereignisse mit niedrigem Schweregrad 1 bis 2 nicht regelhaft gemeldet wurden, ist von einer unvollständigen Erfassung bezüglich der Gesamtraten der UEs auszugehen. Die Daten werden daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Entgegen den Vorgaben der ICH⁸-Richtlinie bezüglich der Erfassung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) im Rahmen von Zulassungsstudien für Humanarzneimittel, wurden in der CABOSUN-Studie SUEs mit CTCAE⁷-Grad 1 und 2, welche nicht zu einer Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden führten, nicht erfasst. Des Weiteren ist nicht ersichtlich, inwieweit Ereignisse mit CTCAE⁷-Grad 1 und 2, die nach Ermessen des Prüfarztes nicht mit der Studienmedikation zusammenhängen, erfasst wurden. Im Studienprotokoll der CABOSUN-Studie wurden zudem für die beiden Studienarme unterschiedliche Ereignisse definiert, die dem National Cancer Institute (NCI) nur bei Überschreitung eines bestimmten Schweregrades berichtet werden sollten. Somit ist von einer unvollständigen Erfassung der SUEs auszugehen. Eine weitere Unsicherheit stellt die Erfassung von Ereignissen als SUEs dar, welche die für die Studiendurchführung verantwortliche Alliance als schwerwiegend eingeordnet hat, die jedoch vom pharmazeutischen Unternehmer Exelixis im Nachhinein nicht als schwerwiegend eingestuft wurden. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass dem pharmazeutischen Unternehmer genauere Angaben zum Cabozantinib-Arm als zum Kontrollarm vorlagen. Der genaue Anteil der nicht korrekt berichteten Ereignisse geht aus den Unterlagen jedoch nicht hervor. Aufgrund dessen können die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Daten zu SUEs nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Im Rahmen seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer eine separate Auswertung der SUEs mit CTCAE⁷-Grad ≥ 3 vor. Diese Auswertung ist für die

⁷ Common Terminology Criteria for Adverse Events

⁸ International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

Nutzenbewertung jedoch gleichermaßen nicht verwertbar, da trotz der Separierung der Ereignisse mit CTCAE⁷-Grad ≥ 3 , die Fragestellung des Auftretens von SUEs gemäß den standardisierten Kriterien der ICH⁸-Richtlinie nicht beantwortet werden kann.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs mit CTCAE⁷-Grad ≥ 3 zeigt sich für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Es liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Cabozantinib, wogegen für Männer kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorliegt. Die Aussagekraft dieses Subgruppenergebnisses wird als zu gering bewertet, als das eine getrennte Beurteilung der Ergebnisse zu schweren UEs mit CTCAE⁷-Grad ≥ 3 gerechtfertigt wäre, insbesondere da sich diese Effektmodifikation in keinem anderen Endpunkt der CABOSUN-Studie zeigt.

Therapieabbruch aufgrund von UE

Für den Endpunkt Abbruch aufgrund von UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse sind mit Unsicherheiten behaftet, da die Angaben zu Therapieabbrüchen wegen UEs auf dem Patientenfluss zur CABOSUN-Studie beruhen. Hierbei wurde ausschließlich der primäre Abbruchgrund der Patienten dokumentiert. Für Patienten, die aus mehreren Gründen die Therapie abgebrochen haben, bleibt unklar, ob der Abbruch aufgrund von UEs als primärer Abbruchgrund gewertet wurde.

Häufige UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Aufgrund der oben beschriebenen Besonderheiten der UE-Erfassung in der CABOSUN-Studie, können nur häufige UE mit CTCAE⁷-Grad ≥ 3 valide bewertet werden. Die hierzu initial im Dossier aufgeführten Daten des pharmazeutischen Unternehmers sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da nicht für alle UEs nach SOC⁹ und PT¹⁰ zeitadjustierte Analysen vorgelegt wurden.

Mit seiner Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Angaben zu UEs mit CTCAE⁷-Grad ≥ 3 für alle SOCs⁹ und PTs¹⁰ inklusive der Überlebenszeitanalysen und zugehöriger Kaplan-Meier-Kurven nach. Hiervon werden die häufigen UEs mit CTCAE⁷-Grad ≥ 3 betrachtet, welche bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten und bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) zwischen den Studienarmen vorhanden war. Hierbei zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Cabozantinib für 4 PTs¹⁰ (Abdominale Schmerzen, Ermüdung, Thrombozytenzahl verringert und Hyperglykämie) und 2 SOCs⁹ (Untersuchungen und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums).

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib für die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem

⁹ System Organ Class

¹⁰ Preferred Term

Risiko (IMDC⁵-Score 1-2) liegen aus der Investigator-initiierten, randomisierten, offenen, kontrollierten Phase II-Studie CABOSUN Ergebnisse zur Mortalität und zu Nebenwirkungen gegenüber Sunitinib vor.

Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen für die Behandlung mit Cabozantinib nicht belegt, da sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt. Für diesen Endpunkt liegt eine Effektmofifikation für die mittels Immunhistochemie (IHC) bestimmte Expression des Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptors (MET) vor. Hierbei zeigt sich für Patienten mit einem positiven Expressionsstatus ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cabozantinib zwischen den Behandlungsarmen, wogegen für Patienten mit negativem bzw. fehlendem MET-IHC-Status kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorliegt. Eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens basierend auf dieser Effektmofifikation kann aufgrund methodischer Limitationen in der CABOSUN-Studie und einer fehlenden Etablierung dieses Biomarkers in der klinischen Praxis, insbesondere hinsichtlich allgemeingültiger Grenzwerte und Operationalisierungen für die Expressionsbestimmung, nicht mit hinreichender Sicherheit durchgeführt werden.

Für die Endpunktkategorie Morbidität wurden in der CABOSUN-Studie keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben. Es liegen somit keine Informationen zur krankheitsspezifischen Symptomatik vor.

Darüber hinaus wurde auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der CABOSUN-Studie nicht erfasst. Daten bezüglich der Lebensqualität der Patienten wird insbesondere in der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen.

In der CABOSUN-Studie ergeben sich relevante Unsicherheiten in der Beurteilung der unerwünschten Ereignisse (UE), da zum einen eine regelhafte Erfassung der UE ausschließlich für Ereignisse mit CTCAE⁷-Grad 3 bis 5 erfolgte und zum anderen die schwerwiegenden UEs (SUEs) nicht gemäß den standardisierten Kriterien der ICH⁸-Richtlinie erfasst wurden. Hierdurch sind die Daten der CABOSUN-Studie zu SUEs für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Bezüglich der Gesamtraten zu schweren UE (CTCAE⁷-Grad ≥ 3) und der Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Auch bei der Beurteilung der Therapieabbrüche aufgrund von UE ergeben sich Unsicherheiten, da diese Daten ausschließlich auf den Angaben zum Patientenfluss der CABOSUN-Studie beruhen, in denen nur der primäre Abbruchgrund aufgeführt ist. Bei Betrachtung der häufigen UEs, welche statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen aufweisen und bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, zeigen sich Unterschiede zugunsten von Cabozantinib. Diese Unterschiede in einzelnen UEs werden unter Berücksichtigung der kleinen Fallzahlen und des fehlenden Unterschiedes bei der Gesamtrate der schweren UE (CTCAE⁷-Grad ≥ 3) als nicht ausreichend bewertet, um darauf basierend einen Zusatznutzen ableiten zu können.

Zusammenfassend zeigen sich auf Basis der vorliegenden Studienergebnisse zur Mortalität und zu Nebenwirkungen weder vorteilhafte noch nachteilige Effekte von Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib. Ein Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Sunitinib in der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit mittlerem Risiko (IMDC⁵-Score 1-2) ist somit nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3)

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cabozantinib wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für erwachsene, nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC⁵-Score ≥ 3) liegen keine geeigneten Nachweise zum Zusatznutzen von Cabozantinib vor.

Im Dossier für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer den Nachweis gegenüber der ursprünglich vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie „Temsirrolimus“ geführt. Diesbezüglich konnte der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten identifizieren. Mit dem vorliegenden Beschluss wird diese zweckmäßige Vergleichstherapie um die Option der Monotherapie mit Sunitinib ergänzt und wie folgt gefasst: „Temsirrolimus oder Sunitinib“. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2 der vorliegenden Tragenden Gründe.

In der CABSON-Studie, welche für die Nutzenbewertung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem Risiko (IMDC⁵-Score 1-2) herangezogen und in der Cabozantinib gegenüber Sunitinib verglichen wird, weisen 19 % der eingeschlossenen Patienten ein Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC⁵-Score ≥ 3) auf. Die Fragestellung, inwieweit die Studiendaten zu dieser Patientengruppe für den Nachweis eines Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Sunitinib geeignet sein könnten, war nicht Gegenstand des vorliegenden Bewertungsverfahrens.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Cabozantinib für Patientengruppe b) findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Dabei soll das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden, die zuvor vom G-BA gemäß 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO bestimmt wird. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V.

Unter Würdigung der zunehmenden Evidenz zur Anwendung von Sunitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet aus abgeschlossenen sowie aktuell laufenden, randomisierten klinischen Studien, in denen Patienten mit hohem Risiko mit Sunitinib behandelt werden, und der im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eingebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften, ist der G-BA zu der Schlussfolgerung gelangt, dass es sachgerecht ist, die Monotherapie mit Sunitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC⁵-Score ≥ 3) zu ergänzen. Daraus ergibt sich, dass die für die Nutzenbewertung der Patienten mit mittlerem Risiko herangezogene CABOSUN-Studie auch relevante Daten für Patienten mit hohem Risiko beinhaltet, da Patienten mit hohem Risiko von der Studienpopulation umfasst sind (19 %; N = 30) und in der Studie ein Vergleich zwischen Cabozantinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib durchgeführt wird.

Unter Berücksichtigung der vorangegangenen Beratung durch den G-BA, in der Temsirrolimus als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde, legt der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier und der schriftlichen Stellungnahme keine separaten Auswertungen der CABOSUN-Studie für Patienten mit mittlerem und hohem Risiko nach IMDC⁵-Score vor.

Durch die vorliegende Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer mit seiner Studie CABOSUN Daten zum Vergleich von Cabozantinib gegenüber Sunitinib für Patienten mit hohem Risiko (Patientengruppe b)) vorweisen kann, erachtet der G-BA es als sachgerecht, den Beschluss über den Zusatznutzen von Cabozantinib für Patientengruppe b) zu befristen. Die Befristung ermöglicht es dem pharmazeutischen Unternehmer zeitnah die vorhandenen Daten und geeigneten Auswertungen zu allen patientenrelevanten Endpunkten der CABOSUN-Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe b) (Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC⁵-Score ≥ 3)) in einem neuen Dossier einzureichen. Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses für 6 Monate als angemessen erachtet.

Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Cabozantinib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer hergeleiteten Patientenzahlen sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Dies ist zum einen darin begründet, dass der pharmazeutische Unternehmer bei der Bestimmung der Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom keine Patienten berücksichtigt, welche in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein fortgeschrittenes Stadium progredieren. Dies führt tendenziell zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen. Zudem verwendet der Unternehmer für die Definition eines fortgeschrittenen Stadiums ausschließlich die Klassifikation des Primärtumors (T3 und T4) und lässt den Lymphknotenbefall und die Metastasierung außer Acht. Somit wird jedoch nicht berücksichtigt, dass beispielsweise Patienten in Stadium T4 aber ohne regionäre Lymphknoten- oder Fernmetastasen gegebenenfalls zunächst für eine operative Therapie infrage kommen. Durch dieses Vorgehen kommt es tendenziell zu einer Überschätzung der Patientenzahlen. Dagegen kommt es durch die fehlende Einbeziehung von Patienten mit fehlenden Angaben zum T-Stadium tendenziell zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen. Eine weitere Unsicherheit ergibt sich auf Basis der herangezogenen Studie für die Bestimmung der Anteilswerte der Patienten mit mittlerem und hohem Risiko gemäß IMDC⁵-Kriterien. Die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Studie von Ko et al. von 2015 wurde mit Patienten durchgeführt, welche eine Zweitlinientherapie erhalten. Es ist unklar, inwieweit die Anteilswerte dieser Patienten auf Patienten, die für eine Erstlinientherapie infrage kommen, übertragbar sind. Zudem waren in der Studie keine Patienten aus Deutschland enthalten, sodass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext unsicher ist.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu

Cabometyx™ (Wirkstoff: Cabozantinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. November 2018):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cabozantinib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2018).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cabozantinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem Risiko (IMDC-Score 1-2)				
Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a				
Bevacizumab	1 x alle 2 Wochen	26	1	26
Interferon alfa-2a	3 x wöchentlich	156	1	156
Monotherapien				
Pazopanib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Sunitinib	28 x pro 42-Tage Zyklus	8	28	224
b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3)				
Temsirolimus	1 x wöchentlich	52	1	52
Sunitinib	28 x pro 42-Tage Zyklus	8	28	224

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)¹¹.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behand- lungstag ¹¹	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungst ag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cabozantinib	60 mg	60 mg	1 x 60 mg	365	365 x 60 mg FTA
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem Risiko (IMDC-Score 1-2)					
Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a					
Bevacizumab	10 mg/kg KG	770 mg	2 x 400 mg	26	52 x 400 mg DFL
Interferon-alfa 2a	9 Mio. I.E.	9 Mio. I.E.	1 x 9 Mio. I.E.	156	156 x 9 Mio. I.E. FER
Monotherapien					
Pazopanib	800 mg	800 mg	2 x 400 mg	365	730 x 400 mg FTA
Sunitinib	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	224	224 x 50 mg HKP
b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3)					
Temsirolimus	25 mg	25 mg	1 x 30 mg	52	52 x 30 mg DFL
Sunitinib	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	224	224 x 50 mg HKP
FTA = Filmtablette, DFL = Durchstechflasche, FER = Fertigspritze, HKP = Hartkapsel					

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden

¹¹ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 11.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cabozantinib	30 FTA, 60 mg	6.269,32 €	1,77 €	354,77 €	5.912,78 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem Risiko (IMDC-Score 1-2)					
Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a					
Bevacizumab	1 DFL, 400 mg	1.683,06 €	1,77 €	106,04 €	1.575,25 €
Interferon alfa-2a	30 FER, 9 Mio. I.E.	3.107,58 €	1,77 €	174,20 €	2.931,61 €
Monotherapien					
Pazopanib	60 FTA, 400 mg	4.671,46 €	1,77 €	263,52 €	4.406,17 €
Sunitinib	30 HKP, 50 mg	7.214,01 €	1,77 €	471,98 €	6.740,26 €
b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3)					
Temsirolimus	1 DFL, 30 mg	1.145,08 €	1,77 €	62,79 €	1.080,52 €
Sunitinib	30 HKP, 50 mg	7.214,01 €	1,77 €	471,98 €	6.740,26 €

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Rechtshängiger Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 6. Oktober 2017, eingegangen am 6. Oktober 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. November 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 30. November 2017 statt.

Am 4. Juni 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerFO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cabozantinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 6. Juni 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Cabozantinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. September 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. September 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. Oktober 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Oktober 2018 statt.

Mit Schreiben vom 22. Oktober 2018 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 16. November 2018 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten

Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 27. November 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Dezember 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. Oktober 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Oktober 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	30. Oktober 2018 13. November 2018 20. November 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. November 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Dezember 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie)

Vom 6. Dezember 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Dezember 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Oktober 2018 (BAnz AT 04.01.2019 B3), wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Cabozantinib gemäß dem Beschluss vom 5. April 2018 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Cabozantinib

Beschluss vom: 6. Dezember 2018
In Kraft getreten am: 6. Dezember 2018
BAnz AT 23.01.2019 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 8. Mai 2018):

CABOMETYX™ ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem Risiko (IMDC-Score 1-2)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a
oder
- Monotherapie mit Pazopanib
oder
- Monotherapie mit Sunitinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Sunitinib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Temsirolimus
oder
- Sunitinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten¹²:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem Risiko (IMDC-Score 1-2)

Studie CABOSUN: Cabozantinib vs. Sunitinib (3. Datenschnitt vom 1. Juli 2017¹³)

Endpunkt	Cabozantinib		Sunitinib		Cabozantinib vs. Sunitinib
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^a [95 %-KI] ^a p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Mortalität					
Gesamtüberleben					
	79	26,6 [14,6; n. b.] 43 (54,0)	78	21,2 [16,3; 27,4] 47 (60,0)	0,80 [0,53; 1,21] 0,170 ^c
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^f					
	79	8,6 [6,8; 14,0] 43 (54,0)	78	5,3 [3,0; 8,2] 49 (63,0)	0,48 [0,31; 0,74] 0,0008 AD = +3,3 Monate
Symptomatik					
Nicht erhoben.					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Nicht erhoben.					
Nebenwirkungen					
Unerwünschte Ereignisse (Gesamt)					
Keine verwertbaren Daten vorhanden ^g					
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Keine verwertbaren Daten vorhanden ^h					
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) ⁱ					
	78	2,4 [2,1; 3,7] 56 (72,0)	72	2,1 [1,1; 2,5] 56 (78,0)	0,81 [0,56; 1,19] 0,273 ^j

¹² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-37) und dem Addendum (A18-70), sofern nicht anders angezeigt.

¹³ Sofern nicht anders angegeben.

Endpunkt	Cabozantinib		Sunitinib		Cabozantinib vs. Sunitinib
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^a [95 %-KI] ^a p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen ^{i,k}					
	78	n. e. [33,4; n. b.] 17 (22,0)	72	n. e. [8,6; n. b.] 17 (24,0)	0,86 [0,43; 1,70] 0,667 ^j
Häufige schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 , die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten und zum Niveau $p \leq 0,05$ statistisch signifikant sind					
Abdominale Schmerzen (PT)					
	78	n. e. - 0 (0)	72	n. e. [16,0; n. b.] 4 (6,0)	n. b. - 0,003 ^c
Ermüdung (PT)					
	78	n. e. - 5 (6,0)	72	n. e. - 12 (17,0)	0,35 [0,12; 1,01] 0,042 ^c
Untersuchungen (SOC)					
	78	n. e. - 12 (15,0)	72	n. e. [7,8; n. b.] 22 (31,0)	0,37 [0,18; 0,78] 0,007 ^c
Thrombozytenzahl vermindert (PT ^l)					
	78	n. e. - 1 (1,0)	72	n. e. - 8 (11,0)	0,10 [0,01; 0,84] 0,010 ^c
Hyperglykämie (PT)					
	78	n. e. - 0 (0)	72	n. e. - 4 (6,0)	n. b. - 0,026 ^c
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC)					
	78	n. e. - 2 (3,0)	72	n. e. [15,7; n. b.] 8 (11,0)	0,17 [0,04; 0,84] 0,016 ^c

Endpunkt	Cabozantinib		Sunitinib		Cabozantinib vs. Sunitinib
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^a [95 %-KI] ^a p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
<p>a) Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Vorhandensein von Knochenmetastasen (ja / nein) und Anzahl der IMDC-Risikofaktoren (1–2 / ≥ 3).</p> <p>b) Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.</p> <p>c) Log-Rank-Test, stratifiziert nach Vorhandensein von Knochenmetastasen (ja / nein) und Anzahl der IMDC-Risikofaktoren (1–2 / ≥ 3).</p> <p>d) Der Nachweis erfolgte immunhistochemisch mittels einer Gewebeprobe, die durch eine vorangegangene Biopsie oder im Rahmen einer Nephrektomie entnommen wurde. Ein positiver Status basiert auf einer moderaten oder hohen Intensität der Färbung (+2 oder +3) in ≥ 50 % der Tumorzellen, ein negativer Status auf einer moderaten oder hohen Intensität der Färbung (+2 oder +3) in < 50 % der Tumorzellen oder keiner Färbung. Die Daten zum MET-IHC-Status wurden im Rahmen einer optionalen Substudie der Studie CABOSUN ermittelt. Die Daten der Patientinnen und Patienten, die eine Teilnahme an dieser Substudie ablehnten, wurden als fehlend gewertet.</p> <p>e) Interaktionstest aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, ohne Stratifizierung.</p> <p>f) Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zum finalen Datenschnitt für das PFS vom 15. September 2016. Die Zensierung erfolgte entsprechend den von der FDA empfohlenen Regeln.</p> <p>g) Es lag im Ermessen des Prüfarztes, unerwünschte Ereignisse (UEs) mit CTCAE-Grad 1–2 zu berichten, sofern sie nicht mit der Studienmedikation zusammenhängen. Es ist somit davon auszugehen, dass die UEs nicht vollständig erhoben wurden.</p> <p>h) SUEs mit CTCAE-Grad 1–2, die zu einem Krankenhausaufenthalt von weniger als 24 Stunden führten, wurden nicht berichtet. Es ist unklar, ob SUEs der Schweregrade 1–2 dokumentiert wurden, wenn sie nach Einschätzung der Prüfarzte nicht im Zusammenhang mit der Medikation standen. Die Erhebung der SUEs ist daher unvollständig. Zudem wurden in der durch die „Alliance for Clinical Trials in Oncology“ durchgeführten Studie CABOSUN auch Ereignisse erhoben, welche seitens des für den Zulassungsprozess verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmers Exelixis als nicht schwerwiegend eingeschätzt wurden.</p> <p>i) ohne Progressionsereignisse der Grunderkrankung</p> <p>j) Berechnung des IQWiG basierend auf dem Konfidenzintervall unter Verwendung einer Lognormalverteilung.</p> <p>k) beruht auf Daten zu Abbrüchen, für die unerwünschte Ereignisse als primärer Grund angegeben wurde (Angaben aus dem Patientenfluss der Studie CABOSUN).</p> <p>l) PT aus der SOC „Untersuchungen“</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FDA: Food and Drug Administration; HR: Hazard Ratio; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; MET-IHC-Status: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-Status (c-Met); n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3)

Es liegen keine geeigneten Nachweise zum Zusatznutzen von Cabozantinib vor.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem Risiko (IMDC-Score 1-2)

ca. 1.700 – 1.950 Patienten

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3)

ca. 540 - 620 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cabometyx™ (Wirkstoff: Cabozantinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. November 2018):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cabozantinib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem Risiko (IMDC-Score 1-2)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cabozantinib	71.938,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a</i>	
Bevacizumab	81.913,00 €
Interferon alfa 2a	15.244,37 €
Gesamt	97.157,37 €
<i>Monotherapien</i>	
Pazopanib	53.608,40 €
Sunitinib	50.327,27 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1.846 €

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cabozantinib	71.938,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Temsirolimus	56.187,04 €
Sunitinib	50.327,27 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Temsirolimus	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	81 €	1	52	4.212 €

II. Inkrafttreten

1. **Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 6. Dezember 2018 in Kraft.**
2. **Die Geltungsdauer des Beschlusses ist nach Maßgabe der folgenden Regelung befristet:**
 - a) **Die zu Patientengruppe b) „Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3)“ getroffenen Feststellungen in den Nummern 1, 2, 3 und 4 sind bis zum 6. Juni 2019 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Cabozantinib
(neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie)**

Vom 6. Dezember 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Dezember 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Oktober 2018 (BAnz AT 04.01.2019 B3), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Cabozantinib gemäß dem Beschluss vom 5. April 2018 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Cabozantinib

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 8. Mai 2018):

CABOMETYX™ ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem Risiko (IMDC-Score 1 bis 2)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a

oder

- Monotherapie mit Pazopanib

oder

- Monotherapie mit Sunitinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Sunitinib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Temezirolimus

oder

- Sunitinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem Risiko (IMDC-Score 1 bis 2)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-37) und dem Addendum (A18-70), sofern nicht anders angezeigt.

Studie CABOSUN: Cabozantinib vs. Sunitinib (3. Datenschnitt vom 1. Juli 2017²)

Endpunkt	Cabozantinib		Sunitinib		Cabozantinib vs. Sunitinib
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio ^a [95 %-KI] ^a p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Mortalität					
Gesamtüberleben					
	79	26,6 [14,6; n. b.] 43 (54,0)	78	21,2 [16,3; 27,4] 47 (60,0)	0,80 [0,53; 1,21] 0,170 ^c
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS)^f					
	79	8,6 [6,8; 14,0] 43 (54,0)	78	5,3 [3,0; 8,2] 49 (63,0)	0,48 [0,31; 0,74] 0,0008 AD = + 3,3 Monate
Symptomatik					
Nicht erhoben.					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Nicht erhoben.					
Nebenwirkungen					
Unerwünschte Ereignisse (Gesamt)					
Keine verwertbaren Daten vorhanden ^g					
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Keine verwertbaren Daten vorhanden ^h					
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)ⁱ					
	78	2,4 [2,1; 3,7] 56 (72,0)	72	2,1 [1,1; 2,5] 56 (78,0)	0,81 [0,56; 1,19] 0,273 ^j
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^{l, k}					
	78	n. e. [33,4; n. b.] 17 (22,0)	72	n. e. [8,6; n. b.] 17 (24,0)	0,86 [0,43; 1,70] 0,667 ^j
Häufige schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 , die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten und zum Niveau $p \leq 0,05$ statistisch signifikant sind					
Abdominale Schmerzen (PT)					
	78	n. e. – 0 (0)	72	n. e. [16,0; n. b.] 4 (6,0)	n. b. – 0,003 ^c
Ermüdung (PT)					
	78	n. e. – 5 (6)	72	n. e. – 12 (17)	0,35 [0,12; 1,01] 0,042 ^c
Untersuchungen (SOC)					
	78	n. e. – 12 (15,0)	72	n. e. [7,8; n. b.] 22 (31,0)	0,37 [0,18; 0,78] 0,007 ^c

² Sofern nicht anders angegeben.



Endpunkt	Cabozantinib		Sunitinib		Cabozantinib vs. Sunitinib
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio ^a [95 %-KI] ^a p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Thrombozytenzahl vermindert (PT)^f					
	78	n. e. – 1 (1,0)	72	n. e. – 8 (11,0)	0,10 [0,01; 0,84] 0,010 ^c
Hyperglykämie (PT)					
	78	n. e. – 0 (0)	72	n. e. – 4 (6,0)	n. b. – 0,026 ^c
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC)					
	78	n. e. – 2 (3,0)	72	n. e. [15,7; n. b.] 8 (11,0)	0,17 [0,04; 0,84] 0,016 ^c

a: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Vorhandensein von Knochenmetastasen (ja/nein) und Anzahl der IMDC-Risikofaktoren (1 bis 2/≥ 3).

b: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.

c: Log-Rank-Test, stratifiziert nach Vorhandensein von Knochenmetastasen (ja/nein) und Anzahl der IMDC-Risikofaktoren (1 bis 2/≥ 3).

d: Der Nachweis erfolgte immunhistochemisch mittels einer Gewebeprobe, die durch eine vorangegangene Biopsie oder im Rahmen einer Nephrektomie entnommen wurde. Ein positiver Status basiert auf einer moderaten oder hohen Intensität der Färbung (+ 2 oder + 3) in ≥ 50 % der Tumorzellen, ein negativer Status auf einer moderaten oder hohen Intensität der Färbung (+ 2 oder + 3) in < 50 % der Tumorzellen oder keiner Färbung. Die Daten zum MET-IHC-Status wurden im Rahmen einer optionalen Substudie der Studie CABOSUN ermittelt. Die Daten der Patientinnen und Patienten, die eine Teilnahme an dieser Substudie ablehnten, wurden als fehlend gewertet.

e: Interaktionstest aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, ohne Stratifizierung.

f: Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zum finalen Datenschnitt für das PFS vom 15. September 2016. Die Zensurierung erfolgte entsprechend den von der FDA empfohlenen Regeln.

g: Es lag im Ermessen des Prüfarztes, unerwünschte Ereignisse (UEs) mit CTCAE-Grad 1 bis 2 zu berichten, sofern sie nicht mit der Studienmedikation zusammenhingen. Es ist somit davon auszugehen, dass die UEs nicht vollständig erhoben wurden.

h: SUEs mit CTCAE-Grad 1 bis 2, die zu einem Krankenhausaufenthalt von weniger als 24 Stunden führten, wurden nicht berichtet. Es ist unklar, ob SUEs der Schweregrade 1 bis 2 dokumentiert wurden, wenn sie nach Einschätzung der Prüfarzte nicht im Zusammenhang mit der Medikation standen. Die Erhebung der SUEs ist daher unvollständig. Zudem wurden in der durch die „Alliance for Clinical Trials in Oncology“ durchgeführten Studie CABOSUN auch Ereignisse erhoben, welche seitens des für den Zulassungsprozess verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmers Exelixis als nicht schwerwiegend eingeschätzt wurden.

i: ohne Progressionsereignisse der Grunderkrankung

j: Berechnung des IQWiG basierend auf dem Konfidenzintervall unter Verwendung einer Lognormalverteilung.

k: Beruht auf Daten zu Abbrüchen, für die unerwünschte Ereignisse als primärer Grund angegeben wurde (Angaben aus dem Patientenfluss der Studie CABOSUN).

l: PT aus der SOC „Untersuchungen“

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FDA: Food and Drug Administration; HR: Hazard Ratio; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; MET-IHC-Status: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-Status (c-Met); n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3)

Es liegen keine geeigneten Nachweise zum Zusatznutzen von Cabozantinib vor.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem Risiko (IMDC-Score 1 bis 2)

ca. 1 700 bis 1 950 Patienten



- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3)

ca. 540 bis 620 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cabometyx™ (Wirkstoff: Cabozantinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. November 2018):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cabozantinib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem Risiko (IMDC-Score 1 bis 2)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cabozantinib	71 938,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a</i>	
Bevacizumab	81 913,00 €
Interferon alfa 2a	15 244,37 €
Gesamt	97 157,37 €
Monotherapien	
Pazopanib	53 608,40 €
Sunitinib	50 327,27 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. November 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Kosten/ Patient/Jahr
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cabozantinib	71 938,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Temsirolimus	56 187,04 €
Sunitinib	50 327,27 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. November 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Kosten/ Patient/Jahr
Temsirolimus	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Lösung	81 €	1	52	4 212 €



II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 6. Dezember 2018 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist nach Maßgabe der folgenden Regelung befristet:
 - a) Die zu Patientengruppe b „Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3)“ getroffenen Feststellungen in den Nummern 1, 2, 3 und 4 sind bis zum 6. Juni 2019 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 4. Juni 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Cabozantinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 17. September 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 16. November 2018 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Cabozantinib
- **Handelsname:** Cabometyx®
- **Therapeutisches Gebiet:** Nierenzellkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Ipsen Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.06.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.09.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 08.10.2018
- **Beschlussfassung:** Anfang Dezember 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-06-015-D-367)

- [Modul 1 \(204,1 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2444/2018-06-04_Modul1_Cabozantinib.pdf)
- [Modul 2 \(429,9 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2445/2018-06-04_Modul2_Cabozantinib.pdf)
- [Modul 3 \(654,1 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2446/2018-06-04_Modul3B_Cabozantinib.pdf)

- [Modul 4 \(3,5 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2447/2018-06-04_Modul4B_Cabozantinib.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (1,7 MB, PDF)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2449/2018-06-15_Informationen-zVT_Cabozantinib-D-367.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Cabozantinib (CABOMETYX®)

CABOMETYX ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko (siehe Abschnitt 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Cabozantinib, für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei nicht-vorbehandelten Erwachsenen mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil nach IMDC Kriterien, ist:

a) Patienten mit intermediärer Prognose (IMDC-Score 1-2)

- Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a *oder* eine Monotherapie mit Pazopanib *oder* Sunitinib

b) Patienten mit ungünstiger Prognose (IMDC-Score ≥ 3)

- Temsirolimus

Stand der Information: November 2017

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs.3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.09.2018 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(701,1 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2448/2018-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Cabozantinib-D-367.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 08.10.2018
- Mündliche Anhörung: 22.10.2018

Bitte melden Sie sich bis zum 15.10.2018 [per E-Mail](#)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **08.10.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

(nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Cabozantinib%20-%202018-06-015-D-367>) mit Betreffzeile

Stellungnahme - Cabozantinib - 2018-06-015-D-367). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 22.10.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.10.2018 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Dezember 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.08.2014 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/127/>)
- [Verfahren vom 01.11.2016 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/267/>)
- [Verfahren vom 15.10.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/323/>)

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22.10.2018 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Cabozantinib**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Ipsen Pharma GmbH	08.10.2018
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	04.10.2018
Roche Pharma AG	05.10.2018
Eisai GmbH	08.10.2018
vfa	08.10.2018
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie	08.10.2018

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Ipsen Pharma GmbH						
Heßler, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Schwenke, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Wilke, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Eitel, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Kucka, Fr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Staudigl, Hr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Roche Pharma AG						
Beck-Garcia, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Daniels-Trautner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Eisai GmbH						
Lendemans, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hüber, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Wörmann, Hr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Prof. Dr.						
DGU – Deutsche Gesellschaft für Urologie						
Grimm, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Ipsen Pharma GmbH

Datum	8. Oktober 2018
Stellungnahme zu	Cabozantinib-L-malat/Cabometyx®
Stellungnahme von	Ipsen Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das von Ipsen Pharma GmbH (pU) am 4. Juni 2018 beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereichte Dossier zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Cabozantinib-L-malat, im Folgenden Cabozantinib genannt, bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet „Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht-vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko“ (Ipsen Pharma GmbH, 2018).</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde festgelegt als Kombinationstherapie mit Bevacizumab + Interferon-alfa oder Monotherapie mit Pazopanib oder Sunitinib bei Patienten mit mittlerem Risiko bzw. Temsirolimus bei Patienten mit hohem Risiko (G-BA, 2017). Aufgrund der Verfügbarkeit einer vergleichenden Studie entschied sich Ipsen Pharma GmbH zur Wahl von Sunitinib als zVT. Im von Ipsen Pharma GmbH vorgelegten Dossier wird der Zusatznutzen von Cabozantinib im Vergleich zur zVT Sunitinib anhand der direktvergleichenden Phase-II-Studie CABOSUN abgeleitet. Die Studie CABOSUN wurde zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cabozantinib gegenüber Sunitinib bei 157 Patienten (≥ 18 Jahre) mit fortgeschrittenem, metastasiertem Nierenzellkarzinom, welche keine systemische Vortherapie erhalten haben und ein mittleres oder hohes Risiko aufweisen, herangezogen.</p> <p>Cabozantinib ist ein oral verfügbarer Multi-Target-Tyrosinkinase-inhibitor, der neben VEGF-Rezeptoren wirksam weitere Rezeptortyrosinkinasen wie c-MET und AXL hemmt und damit Resistenzen vermeiden bzw. überwinden kann (Yakes et al., 2011a, 2011b). Der Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Sunitinib</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>begründet sich auf der beträchtlichen Verbesserung des Verträglichkeitsprofils, der nicht quantifizierbaren Abschwächung schwerwiegender Symptome und der Verlängerung des Überlebens in einer Subpopulation (Ipsen Pharma GmbH, 2018).</p> <p>Am 17. September 2018 hat der G-BA auf seiner Internetseite die Bewertung des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem von der Ipsen Pharma GmbH eingereichten Nutzendossier für Cabozantinib in der Indikation fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom bei nicht-vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko veröffentlicht (IQWiG, 2018).</p> <p>Das IQWiG sieht hier bei Patienten mit mittlerem Risiko einen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Sunitinib für eine Subgruppe, weicht jedoch in einigen Aspekten von der Einschätzung von Ipsen Pharma GmbH ab.</p> <p>Ipsen Pharma GmbH adressiert in der vorliegenden Stellungnahme vom IQWiG angemerkte spezifische Aspekte mit folgenden Schlüsselpositionen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Limitationen der Studie CABOSUN• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)• Spezifische unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC / PT	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seiten 12-15; Zeilen 34ff.	<p>Anmerkung des IQWiG: Historie und Limitationen der Studie CABOSUN</p> <p>„Die Studie CABOSUN wurde von der Alliance for Clinical Trials in Oncology (Alliance) im Rahmen eines Entwicklungsprogramms für Krebstherapien (Cancer Therapy Evaluation Program [CTEP]) des National Cancer Institute (NCI) durchgeführt. Die Studienmedikation für den Interventionsarm (Cabozantinib) wurde von Exelixis, dem Hersteller von Cabozantinib, im Rahmen einer Forschungs- und Entwicklungsvereinbarung mit NCI-CTEP zur Verfügung gestellt. Exelixis selbst war jedoch an der Studiendurchführung nicht beteiligt.</p> <p>Die Ergebnisse zum PFS dieser Studie, die von der Alliance nach Auftreten von 123 PFS-Ereignissen im April 2016 ausgewertet und publiziert wurden [5], veranlassten Exelixis dazu, eine Zulassung von Cabozantinib für nicht vorbehandelte Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom anzustreben. Nach erfolgreicher Zulassung hat Exelixis die Zulassungs- und Vermarktungsrechte für Gebiete außerhalb der USA, Kanada und Japan an den für das Dossier verantwortlichen pU Ipsen Pharma übertragen.</p> <p>Die Studie CABOSUN war somit zunächst nicht als Zulassungsstudie geplant. Durch die nachträgliche Zulassungsbeantragung ergaben sich Besonderheiten vor allem in</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>der Dokumentation der Methoden und Ergebnisse sowie in der Ergebnisauswertung, die zu Limitationen bei der Interpretierbarkeit der Studiendaten führt. Diese sind im Folgenden beschrieben.</i></p> <p>Limitationen der Studie CABOSUN</p> <p>Retrospektive Erstellung des statistischen Analyseplans (SAP) und nachträgliche Spezifizierung der durchzuführenden Analysen</p> <p><i>Die von der Alliance in der Studie angesetzten Standards in Bezug auf die Dokumentation und Auswertung der erhobenen Daten entsprachen nicht den Anforderungen der Food and Drug Administration (FDA) für Zulassungsstudien. Daher traf Exelixis nachträgliche Maßnahmen, um die Zulassungsanforderungen zu erfüllen.</i></p> <p><i>Diese nachträglichen Maßnahmen umfassten unter anderem die retrospektive Erstellung eines SAP (ein prospektiver SAP liegt für die Studie nicht vor), die nachträgliche Durchführung der darin festgelegten Analysen, die Erstellung eines Studienberichts und die Bildung eines unabhängigen Bewertungskomitees (Independent Review Committee [IRC]) zur nachträglichen, unabhängigen Bewertung des PFS anhand der Response-Evaluation-Criteria-in-Solid-Tumors(RECIST)-Kriterien.</i></p> <p><i>Die nachträgliche Erstellung eines SAP ist insbesondere bei Vorliegen erster Ergebnisse als kritisch anzusehen. Analysen zu den in der Studie erhobenen Endpunkten wurden post hoc spezifiziert. Hinzu kommt, dass auch die Zeitpunkte für die Auswertung der Endpunkte im SAP nachträglich festgelegt wurden.</i></p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist in solchen Fällen nicht ausgeschlossen.</i></p> <p><i>Die sich aus der nachträglichen Erstellung ergebenden Unsicherheiten führen in der vorliegenden Nutzenbewertung dazu, dass das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der betrachteten Endpunkte als hoch eingestuft wird.</i></p> <p>Erhebung der Nebenwirkungen unvollständig</p> <p><i>Übergreifend ist anzumerken, dass gemäß den Angaben im Studienbericht die Erhebung der UEs bis zum 15.09.2016 anhand eines systematischen Vorgehens erfolgte. Es ist unklar, nach welchem Vorgehen die UEs nach diesem Datenschnitt erhoben wurden. Es ist allerdings davon auszugehen, dass die Erhebung der UEs in beiden Behandlungsarmen nach den gleichen Vorgaben erfolgte.“</i></p> <p>Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH:</p> <p>Wie das IQWiG korrekterweise feststellt, war die Studie CABOSUN zunächst nicht als Zulassungsstudie geplant und damit waren nicht alle üblichen Anforderungen an eine Zulassungsstudie erfüllt.</p> <p>CABOSUN war eine Investigator-geführte Studie, die durch die Alliance for Clinical Trials in Oncology (Alliance) durchgeführt wurde, einem Zusammenschluss von Krebspezialisten an Krankenhäusern, Behandlungszentren und Gemeindegemeinden in den Vereinigten Staaten von Amerika und Kanada, und die durch einen Zuschuss der National Cancer Institute (NCI) Cancer Therapy</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Evaluation Program (CTEP) unterstützt wird. Sponsoren der Studien waren NCI-CTEP (nicht-Industrie-gesponsert) und Exelixis (Hersteller von Cabozantinib, der dieses bereitstellte). Die Studie wurde multizentrisch an 77 Studienzentren in den Vereinigten Staaten von Amerika unter Beteiligung von 72 Investigatoren der Alliance durchgeführt. Die Studie war nicht als Zulassungsstudie geplant. Stattdessen veranlasste der therapeutische Bedarf in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms und das in der Zweitlinienbehandlung nachgewiesene Potential von Cabozantinib die Durchführung der Studie durch eine Gruppe von Ärzten. Bei der CABOSUN-Studie handelt es sich um eine randomisierte, unverblindete, aktiv-kontrollierte Studie der Phase II gegen den Therapiestandard. Es handelt sich um eine, für das zu untersuchende Therapiegebiet gut designte und durchgeführte Studie der Phase-II, in der die notwendigen Maßnahmen zur Vermeidung falsch positive Ergebnisse ergriffen wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Studiendesign wurde als Teil des Genehmigungsprozesses einem kritischen Review und einer Prüfung durch das Cooperative Group (Alliance) Evaluationsprogramm sowie der biometrischen Forschungsabteilung unterzogen. • Auf Grundlage der vor Studienbeginn durchgeführten statistischen Planung war die Studie ausreichend gepowert, um einen Vorteil im PFS nachzuweisen, und beinhaltete genug Teilnehmer, um einen Fehler 2. Art (falsch positive Ergebnisse) zu vermeiden. Primär war die Analyse des PFS auf Basis der Prüfarzt-Bewertungen geplant; post-hoc wurde 	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Bewertung durch ein unabhängiges Datenreview-Komitee (verblindeter zentraler Review) durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Ergebnisse zu PFS sind statistisch signifikant und konsistent zwischen der Prüfarzt-Bewertung und den IRC-Analysen. Die zusätzlich durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit der Ergebnisse. <p>Bei der Planung der Studie wurde kein formaler statistischer Analyseplan (SAP) erstellt, lediglich das Studienprotokoll enthielt einen Abschnitt zu „statistischen Erwägungen“ mit Beschreibungen der Fallzahlberechnung und der durchzuführenden statistischen Analysen. Radiographisch erhobene Endpunkte wurden durch die Prüfarzte untersucht, wobei von den FDA-Regeln abweichende Zensierungsregeln angewendet wurden. So wurden Beobachtungen nicht zensiert, wenn adäquate Tumorbewertungen fehlten oder eine nicht-Protokoll konforme zielgerichtete Krebstherapie erfolgte. Außerdem gab es einige Abweichungen in der Datenerhebung im Vergleich zu industrie-gesponserten onkologischen Studien. Obwohl es keinen formalen SAP und kein verblindetes zentrales Review gab, wurde die Studie entsprechend der Standards der Alliance for Clinical Trials in Oncology (Alliance) durchgeführt, die u.a. folgende Aspekte beinhalten: Schulung des Personals, Monitoring und Quelldatenverifizierungsprozess während der Studiendurchführung, Einhaltung aller einschlägigen Vorschriften des Bundes oder des Bundesstaates sowie örtlicher Vorschriften und der Einhaltung der Vorschriften einschließlich, jedoch nicht darauf beschränkt, der Food and Drug Administration</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(FDA) und der Guidelines for Good Clinical Practice (GCP).</p> <p>Als entschieden wurde, die Zulassung auf Grundlage der Ergebnisse der CABOSUN-Studie zu beantragen, wurde eine retrospektive Auswertung der radiographisch erhobenen Daten durch ein verblindetes unabhängiges radiologisches Komitee (IRC) durchgeführt unter Anwendung der FDA-Zensierungsregeln. Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen auf Basis sowohl der Prüfarzt- als auch IRC-bewerteten Ereignisse unter Anwendung der verschiedenen Zensierungsregeln zeigten sich mit der Hauptanalyse konsistente Ergebnisse. Die Ergebnisse zeigten jeweils eine Überlegenheit von Cabozantinib gegenüber Sunitinib im Hinblick auf den primären Endpunkt PFS.</p> <p>Nach Einschätzung von Ipsen Pharma GmbH ist ein weiterer wichtiger Unterschied zu Zulassungsstudien im Anwendungsgebiet Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms, dass die Studienpopulation weniger selektiert und näher an der klinischen Praxis ist. So betrug in der CABOSUN-Studie zu Baseline der Anteil der Patienten mit Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG) Performance Status gleich 2 etwa 13 % (Choueiri et al., 2017), während bei den anderen Zulassungsstudien mit Angaben zum ECOG Performance-Status kein Patient einen Wert von 2 aufwies (Motzer et al., 2007; Motzer et al., 2013b; Sternberg et al., 2010). Außerdem betrug in der CABOSUN-Studie der Anteil der Patienten mit Knochenmetastasen 36 % (Choueiri et al., 2017), ein Wert der in anderen Studien nicht erreicht wird (30 % in der Studie NCT00083889 (Motzer et al., 2007), 20-23 % in Tivo-1 (Motzer et al., 2013b), 26-28 % in VEG105192 (Sternberg et al.,</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2010), 18-20 % in Avoren (Escudier et al., 2007) und 15-20 % in COMPARZ (Motzer et al., 2013a)). Beide Parameter stellen negative Prognosefaktoren zusätzlich zur International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC)-Klassifikation dar (Pal et al., 2017).</p> <p>Die Ergebnisse der CABOSUN-Studie wurden als substantielle Evidenz sowohl durch die European Medicines Agency (EMA) als auch die FDA eingeschätzt und dementsprechend wurde von beiden Zulassungsbehörden auf Basis der CABOSUN-Studie die Zulassung für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms erteilt.</p> <p>Zusammenfassend ist aus Sicht von Ipsen Pharma GmbH die Studie CABOSUN auf Basis der beschriebenen Aspekte insgesamt valide und damit zur Ableitung eines Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Sunitinib geeignet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p>	<p>Die CABOSUN-Studie war initial nicht als Zulassungsstudie geplant und wurde durch die Alliance for Clinical Trials in Oncology (Alliance) im Rahmen eines Entwicklungsprogramms für Krebstherapien (Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP)) durchgeführt. Die Publikation erster Zwischenergebnisse der Studie nach Auftreten von 123 Ereignissen im primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) veranlasste den pharmazeutischen Unternehmer Exelixis die Zulassung für die vorliegende Indikation anzustreben. Da die in der Studie angesetzten Standards für die Dokumentation und Auswertung der erhobenen Daten nicht den Anforderungen der Food and Drug Administration (FDA) entsprachen, mussten seitens des pharmazeutischen Unternehmers der statistische Analyseplan (SAP) retrospektiv erstellt und die darin festgelegten Analysen nachträglich durchgeführt werden. Darüber hinaus wurde ein</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Studienbericht erstellt und ein unabhängiges Bewertungskomitee gebildet, welches nachträglich eine unabhängige Bewertung des primären Endpunktes PFS anhand der RECIST-Kriterien durchgeführt hat. Nach erfolgreicher Zulassung wurden die Zulassungs- und Vermarktungsrechte für Gebiete außerhalb der USA, Kanada und Japan von Exelixis an den für das Nutzenbewertungsdossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer Ipsen Pharma übertragen.</p> <p>Es wurden verschiedene post-hoc Datenschnitte in dem retrospektiv erstellten SAP zur CABOSUN-Studie definiert. Die unabhängige, radiologische Erhebung des PFS und der Sicherheitsdaten erfolgte systematisch bis zum 15. September 2016. Der finale Datenschnitt für den primären Endpunkt sollte bei Erreichen von 123 PFS-Ereignissen erfolgen. Da anhand der RECIST-Kriterien und bei Anwendung der empfohlenen Zensierungsregeln der FDA bis zum 15. September 2016 weniger als 123 PFS-Ereignisse erreicht waren, erfolgte im vorliegenden Fall der finale Datenschnitt für das PFS basierend auf den Vorgaben des SAP am 15. September 2016. Dies ist auch der finale Datenschnitt für die Sicherheitsdaten. Für das Gesamtüberleben wurde als primärer Datenschnitt der 13. Januar 2017 bestimmt. Zudem liegt ein dritter „Follow-up“ Datenschnitt vom 1. Juli 2017 mit Daten zum Gesamtüberleben und zu unerwünschten Ereignissen vor. Patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität wurden in der</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>CABOSUN-Studie nicht erhoben.</p> <p>Der 3. Datenschnitt vom 1. Juli 2017 stellt den längsten Beobachtungszeitraum für das Gesamtüberleben dar. Die Unsicherheiten aufgrund der fehlenden systematischen Erhebung der unerwünschten Ereignisse ab dem Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 15. September 2016 werden, vor dem Hintergrund, dass nur noch 13 % der Patienten im Cabozantinib-Arm und 3 % der Patienten im Sunitinib-Arm die Studienmedikation zu diesem Zeitpunkt erhalten haben, als vernachlässigbar eingeschätzt. Somit wird der Datenschnitt vom 1. Juli 2017 für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.</p>
Seiten 14-15; Zeilen 35ff.	<p>Anmerkung des IQWiG: Nichtberücksichtigung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) in der Nutzenbewertung</p> <p><i>„In der Studie CABOSUN wurden SUEs der Grade 1 oder 2 nicht berichtet, wenn sie zu einer Hospitalisierung führten, die weniger als 24 Stunden dauerte. Dieses Vorgehen weicht von den Vorgaben der International-Council-for-Harmonisation-of-Technical-Requirements-for-Pharmaceuticals-for-Human-Use(ICH)-Richtlinie (Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting [E2A]) ab, welche zur Verwendung bei Zulassungsstudien für Humanarzneimittel vorgeschrieben ist. In dieser ist keine zeitliche Untergrenze festgelegt, ab wann ein SUE, welches eine Hospitalisierung erfordert, berichtet werden sollte [6].</i></p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Auch bleibt unklar, ob SUEs der Schweregrade 1 bis 2 dokumentiert wurden, wenn sie nach Einschätzung der Prüfärzte nicht im Zusammenhang mit der Medikation standen. Zudem waren im Studienprotokoll getrennt für den Cabozantinib- und den Sunitinib-Arm spezifische Ereignisse definiert, die dem NCI nur bei Überschreiten eines festgelegten Schweregrads berichtet werden mussten. Somit ist zusammenfassend davon auszugehen, dass auch die SUEs nicht vollständig erfasst wurden.</i></p> <p><i>Den Studienunterlagen ist weiterhin zu entnehmen, dass von der Alliance auch solche Ereignisse erhoben wurden, die von Exelixis als nicht schwerwiegend eingeschätzt wurden. Der Anteil der fälschlicherweise als SUE berichteten Ereignisse geht aus den vorliegenden Studienunterlagen nicht hervor. In den Studienunterlagen wird in dem Zusammenhang darauf hingewiesen, dass Exelixis zu den SUEs für den Cabozantinib-Arm insgesamt detailliertere Informationen als für den Sunitinib-Arm vorlagen.</i></p> <p><i>Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten bei der Erhebung der SUEs sind diese für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar und werden für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht herangezogen.“</i></p> <p>Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH:</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie das IQWiG korrekterweise feststellt, wurden die SUE in der CABOSUN-Studie nicht in jeder Hinsicht nach den üblichen Industriestandards erhoben. So wurden insbesondere SUE mit Schweregrad CTCAE-Grad 1 oder 2 nur teilweise erfasst. Diese Daten können nicht nachträglich erhoben werden. Um dennoch eine Bewertung des Endpunkts SUE zu ermöglichen, hat Ipsen Pharma GmbH für den Datenschnitt 1. Juli 2017 Zusatzanalysen der SUE durchgeführt, in die nur Ereignisse mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 eingeschlossen sind, welche komplett und für beide Behandlungsgruppen nach dem üblichen Standard erhoben sind. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 angeführt. Bei 35 Patienten (45 %) im Cabozantinib-Arm und 30 Patienten (42 %) im Sunitinib-Arm trat bis zum 01. Juli 2017 mindestens ein SUE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Der Anteil an Patienten mit Ereignis war im Cabozantinib-Arm numerisch höher, jedoch war die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 im Cabozantinib-Arm mit 14,5 [6,5; NE] Monaten länger als im Sunitinib-Arm mit 8,5 [5,3; NE] Monaten. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm kein statistisch signifikanter Unterschied mit einem HR von 1,00 (95%-KI: [0,61; 1,64]).</p> <p>Tabelle 1: Ergebnisse für SUE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 (ohne Erfassung eines Progresses der Grunderkrankung) aus der CABOSUN-Studie – Safety Population</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Studie: CABOSUN</th> <th colspan="2">Cabozantinib</th> <th colspan="2">Sunitinib</th> <th colspan="2">Behandlungseffekt</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>Median (Monate) [95%-KI]</th> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>Median (Monate) [95%-KI]</th> <th colspan="2">HR [95%-KI]^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8"><i>Follow-up Analyse 01. Juli 2017, Safety Population</i></td> </tr> <tr> <td colspan="8">Zeit bis zum ersten SUE mit CTCAE-Grad ≥ 3</td> </tr> <tr> <td>78</td> <td>35 (45)</td> <td>14,5 [6,5; NE]</td> <td>72</td> <td>30 (42)</td> <td>8,5 [5,3; NE]</td> <td colspan="2">1,00 [0,61; 1,64]</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell (die Stratifizierungsfaktoren sind dieselben, die hinsichtlich der Randomisierung verwendet wurden). HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Ereignisse; NE: nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht.</p> <p>Abbildung 1 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten SUE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 dar.</p>	Studie: CABOSUN		Cabozantinib		Sunitinib		Behandlungseffekt		N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]^a		<i>Follow-up Analyse 01. Juli 2017, Safety Population</i>								Zeit bis zum ersten SUE mit CTCAE-Grad ≥ 3								78	35 (45)	14,5 [6,5; NE]	72	30 (42)	8,5 [5,3; NE]	1,00 [0,61; 1,64]		
Studie: CABOSUN		Cabozantinib		Sunitinib		Behandlungseffekt																																				
N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]^a																																				
<i>Follow-up Analyse 01. Juli 2017, Safety Population</i>																																										
Zeit bis zum ersten SUE mit CTCAE-Grad ≥ 3																																										
78	35 (45)	14,5 [6,5; NE]	72	30 (42)	8,5 [5,3; NE]	1,00 [0,61; 1,64]																																				

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	

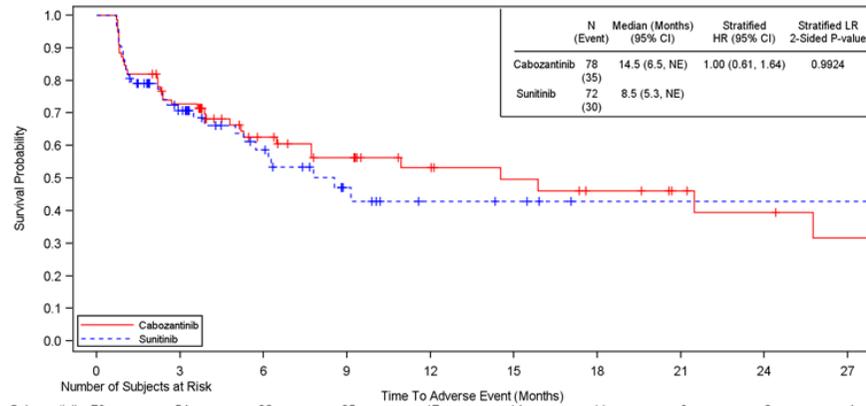


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten SUE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 (Analyse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung) in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

In den Subgruppenanalysen ergaben sich für den Endpunkt SUE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 ohne Erfassung eines Progresses der Grunderkrankung für den Datenschnitt 1. Juli 2017 keine signifikanten Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe (Tabelle 2). Damit ergeben sich keine Hinweise auf Effektmodifikationen. Deshalb werden keine detaillierten Subgruppenanalysen dargestellt.

Aus Sicht von Ipsen Pharma GmbH sind diese Ereignisse patientenrelevant und unter Berücksichtigung der Besonderheiten des Therapiegebietes geeignet, für die Nutzenbewertung von Cabozantinib herangezogen zu werden.

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Ipsen Pharma GmbH schlägt vor, die vorgelegten Analysen zum Endpunkt SUE bzw. SUE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der Nutzenbewertung zur Bewertung der schwerwiegenden UE heranzuziehen. Für diesen Endpunkt ist ein Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Sunitinib nicht belegt.</p>	<p>Entgegen den Vorgaben der ICH-Richtlinie bezüglich der Erfassung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) im Rahmen von Zulassungsstudien für Humanarzneimittel, wurden in der CABOSUN-Studie SUEs mit CTCAE-Grad 1 und 2, welche nicht zu einer Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden führten, nicht erfasst. Des Weiteren ist nicht ersichtlich, inwieweit Ereignisse mit CTCAE-Grad 1 und 2, die nach Ermessen des Prüfarztes nicht mit der Studienmedikation zusammenhingen, erfasst wurden. Im Studienprotokoll der CABOSUN-Studie wurden zudem für die beiden Studienarme unterschiedliche Ereignisse definiert, die dem National Cancer Institute (NCI) nur bei Überschreitung eines bestimmten Schweregrades berichtet werden sollten. Somit ist von einer unvollständigen Erfassung der SUEs auszugehen. Eine weitere Unsicherheit stellt die Erfassung von Ereignissen als SUEs dar, welche die für die Studiendurchführung verantwortliche Alliance als schwerwiegend eingeordnet hat, die jedoch vom pharmazeutischen Unternehmer Exelixis im Nachhinein nicht als schwerwiegend eingestuft wurden. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass dem pharmazeutischen Unternehmer genauere Angaben zum Cabozantinib-Arm als zum Kontrollarm vorlagen. Der genaue Anteil der nicht korrekt berichteten Ereignisse geht aus den Unterlagen jedoch nicht hervor. Aufgrund dessen können die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Daten zu SUEs nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Im Rahmen seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer eine separate Auswertung der SUEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 vor. Diese Auswertung ist für die Nutzenbewertung jedoch gleichermaßen nicht verwertbar, da trotz der Separierung der Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 , die Fragestellung des Auftretens von SUEs gemäß den standardisierten Kriterien der ICH ³ -Richtlinie nicht beantwortet werden kann.
Seiten 48; Zeilen 1ff.	<p>Anmerkung des IQWiG: Nichtberücksichtigung spezifischer UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der Nutzenbewertung</p> <p><i>„Spezifische UEs werden für die Nutzenbewertungen zum einen ausgewählt, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Zum anderen werden spezifische UEs anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt.</i></p> <p><i>Auf Basis dieser Methodik konnten jedoch keine spezifischen UEs ausgewählt werden, da der pU Analysen für jedes UE basierend auf der Anzahl von Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis darstellt. Diese Analysen sind aufgrund der zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern nicht interpretierbar. Zwar präsentiert der pU in Modul 4 B Überlebenszeitanalysen und Berechnungen des HR zu ausgewählten UEs, die er anhand von auffälligen Unterschieden zwischen den Behandlungs-armen zum Zeitpunkt des 3.</i></p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Datenschnitts (01.07.2017) und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt hat. Auf Basis welcher Auswertungen der pU die Entscheidung über das Vorliegen auffälliger Unterschiede getroffen hat, ist jedoch unklar. Eine vollständige Auflistung der Überlebenszeitanalysen und HRs aller UEs legt der pU nicht vor. Die vom pU ausgewählten spezifischen UEs werden daher nicht in die Bewertung eingeschlossen.“</i></p> <p>Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH:</p> <p>Das IQWiG beschreibt zutreffend, dass für die Darstellung in Modul 4B spezifische UE ausgewählt wurden, wenn diese u. a. für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Um dem Verdacht der unvollständigen Darstellung der spezifischen UE nach SOC / PT zu begegnen, legt Ipsen Pharma GmbH für den Datenschnitt 1. Juli 2017 die Time-to-Event Analysen aller spezifischen UE nach SOC / PT mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in Tabelle 3 vollständig vor. Entsprechend der Vorgaben des G-BA wurde eine Progressionsbereinigung vorgenommen und entsprechend wird die SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“ nicht dargestellt. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Plots sind in Abbildung 2 bis Abbildung 120 angegeben.</p> <p>Statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Behandlung mit Cabozantinib und Sunitinib zeigten sich für die folgenden SOC / PT (siehe Tabelle 3 und Modul 4B):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOC Untersuchungen mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3: 	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei 12 Patienten (15 %) im Cabozantinib-Arm und 22 Patienten (31 %) im Sunitinib-Arm trat bis zum 01. Juli 2017 mindestens ein UE der SOC Untersuchungen mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 auf. Der Anteil an Patienten mit Ereignis war im Cabozantinib-Arm geringer. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten UE der SOC Untersuchungen mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 war im Cabozantinib-Arm 32,8 [23,6; NE] Monate und im Sunitinib-Arm NE [7,8; NE] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm ein statistisch signifikant geringeres Risiko für das Auftreten eines UE der SOC Untersuchungen mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 (HR [95%-KI]: 0,37 [0,18; 0,78]).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ PT Thrombozytenzahl vermindert mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 <p>Bei 1 Patienten (1 %) im Cabozantinib-Arm und 8 Patienten (11 %) im Sunitinib-Arm trat bis zum 01. Juli 2017 mindestens ein UE der PT Thrombozytenzahl vermindert mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der SOC Untersuchungen auf. Der Anteil an Patienten mit Ereignis war im Cabozantinib-Arm geringer. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten UE der PT Thrombozytenzahl vermindert mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 war im Cabozantinib-Arm NE [NE; NE] Monate und im Sunitinib-Arm NE [NE; NE] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm ein statistisch signifikant geringeres Risiko für das Auftreten eines UE der PT Thrombozytenzahl vermindert mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 (HR [95%-KI]: 0,10 [0,01; 0,84]).</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 <p>Bei 2 Patienten (3 %) im Cabozantinib-Arm und 8 Patienten (11 %) im Sunitinib-Arm trat bis zum 01. Juli 2017 mindestens ein UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 auf. Der Anteil an Patienten mit Ereignis war im Cabozantinib-Arm geringer. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 war im Cabozantinib-Arm NE [NE; NE] Monate und im Sunitinib-Arm NE [15,7; NE] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm ein statistisch signifikant geringeres Risiko für das Auftreten eines UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 (HR [95%-KI]: 0,17 [0,04; 0,84]).</p> <p>Für alle anderen SOC / PT mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.</p> <p>Für den Endpunkt UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC / PT ergaben sich bei Auswertung aller Endpunkte mit</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mindestens 10 Ereignissen für den Datenschnitt 1. Juli 2017 keine signifikanten Interaktionen (Tabelle 4). Deshalb werden keine detaillierten Subgruppenanalysen dargestellt.</p> <p>Daraus wird für die SOC Untersuchungen des CTCAE-Grades ≥ 3 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen und für SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums mit CTCAE-Grades ≥ 3 und für verminderte Thrombozytenzahl des CTCAE-Grades ≥ 3 jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.</p> <p>Aus Sicht von Ipsen Pharma GmbH stellen die spezifischen UE nach SOC / PT Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 einen validen und patientenrelevanten Endpunkt dar und sollten in der Nutzenbewertung von Cabozantinib herangezogen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Ipsen Pharma GmbH schlägt vor, die vorgelegten Analysen zum Endpunkt UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC / PT in der Nutzenbewertung heranzuziehen. Es ergibt sich gegenüber der zVT Sunitinib bei Patienten mit mittlerem Risiko ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für UE der SOC Untersuchungen des CTCAE-Grades ≥ 3 und jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums mit CTCAE-Grades ≥ 3 und für UE der PT verminderte Thrombozytenzahl des CTCAE-Grades ≥ 3.</p>	<p>Aufgrund der Besonderheiten der UE-Erfassung in der CABOSUN-Studie, können nur häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 valide bewertet werden. Die hierzu initial im Dossier aufgeführten Daten des pharmazeutischen Unternehmers sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da nicht für alle UEs nach SOC und PT zeitadjustierte Analysen vorgelegt wurden.</p> <p>Mit seiner Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer Angaben zu UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 für alle SOCs und PTs inklusive der Überlebenszeitanalysen und zugehöriger Kaplan-</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Meier-Kurven nach. Hiervon werden die häufigen UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 betrachtet, welche bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten und bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) zwischen den Studienarmen vorhanden war. Hierbei zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Cabozantinib für 4 PTs (Abdominale Schmerzen, Ermüdung, Thrombozytenzahl verringert und Hyperglykämie) und 2 SOC's (Untersuchungen und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums).

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

- [1] Choueiri T. K., Halabi S., Sanford B. L., Hahn O., Michaelson M. D., Walsh M. K., Feldman D. R., Olencki T., Picus J., Small E. J., Dakhil S., George D. J. und Morris, Michael J., 2017. *Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 35 (6), S. 591–597.
- [2] Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P., Ravaud A., Bracarda S., Szczylik C., Chevreau C., Filipek M., Melichar B., Bajetta E., Gorbunova V., Bay J.-O., Bodrogi I., Jagiello-Gruszfeld A. und Moore, Nicola, 2007. *Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial*. Lancet 370 (9605), S. 2103–2111.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs, 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-235. Data on file*.

- [4] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2018. *Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, A18-37, Version 1.0*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2448/2018-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Cabozantinib-D-367.pdf, abgerufen am: 25.09.2018.
- [5] Ipsen Pharma GmbH, 2018. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Cabozantinib-L-malat (CABOMETYXTM), Modul 4B*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2447/2018-06-04_Modul4B_Cabozantinib.pdf, abgerufen am: 22.09.2018.
- [6] Motzer R. J., Hutson T. E., Cella D., Reeves J., Hawkins R., Guo J., Nathan P., Staehler M., Souza P. de, Merchan J. R., Boleti E., Fife K., Jin J., Jones R., Uemura H., Giorgi U. de, Harmenberg U., Wang J., Sternberg C. N., Deen K., McCann L., Hackshaw M. D., Crescenzo R., Pandite L. N. und Choueiri, Toni K., 2013a. *Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma*. *N Engl J Med* 369 (8), S. 722–731.
- [7] Motzer R. J., Hutson T. E., Tomczak P., Michaelson M. D., Bukowski R. M., Rixe O., Oudard S., Negrier S., Szczylik C., Kim S. T., Chen I., Bycott P. W., Baum C. M. und Figlin, Robert A., 2007. *Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma*. *The New England Journal of Medicine* 356 (2), S. 115–124.
- [8] Motzer R. J., Nosov D., Eisen T., Bondarenko I., Lesovoy V., Lipatov O., Tomczak P., Lyulko O., Alyasova A., Harza M., Kogan M., Alekseev B. Y., Sternberg C. N., Szczylik C., Cella D., Ivanescu C., Krivoshik A., Strahs A., Esteves B., Berkenblit A. und Hutson, Thomas E., 2013b. *Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 31 (30), S. 3791–3799.
- [9] Pal S. K., Ghate S. R., Li N., Swallow E., Peeples M., Zichlin M. L., Perez J. R., Agarwal N. und Vogelzang, Nicholas J., 2017. *Real-World Survival Outcomes and Prognostic Factors Among Patients Receiving First Targeted Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma: A SEER-Medicare Database Analysis*. *Clinical genitourinary cancer* 15 (4), S. e573-e582.
- [10] Sternberg C. N., Davis I. D., Mardiak J., Szczylik C., Lee E., Wagstaff J., Barrios C. H., Salman P., Gladkov O. A., Kavina A., Zarba J. J., Chen M., McCann L., Pandite L., Roychowdhury D. F. und Hawkins, Robert E., 2010. *Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (6), S. 1061–1068.
- [11] Yakes F. M., Chen J., Tan J., Yamaguchi K., Shi Y., Yu P., Qian F., Chu F., Bentzien F., Cancilla B., Orf J., You A., Laird A. D., Engst S., Lee L., Lesch J., Chou Y.-C. und Joly, Alison H., 2011a. *Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth*. *Molecular cancer therapeutics* 10 (12), S. 2298–2308.
- [12] Yakes F. M., Chen J., Tan J., Yamaguchi K., Shi Y., Yu P., Qian F., Chu F., Bentzien F., Cancilla B., Orf J., You A., Laird A. D., Engst S., Lee L., Lesch J., Chou Y.-C. und Joly, Alison H., 2011b. *SUPPLEMENT Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth*. *Molecular cancer therapeutics* 10 (12), S. 2298–2308.

Anlage I Anhang A

Tabelle 2: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für Endpunkt SUE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 (ohne Erfassung eines Progresses der Grunderkrankung) aus der CABOSUN-Studie – Safety Population

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe ¹ Cabozantinib vs. Sunitinib
		Follow-up Analyse (1. Juli 2017)
SUE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 (ohne Erfassung eines Progresses der Grunderkrankung)		
Alter	< 65 vs. ≥ 65 Jahre	0,9185
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,1279
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,9596
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	0,8058
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,5664
IMDC-Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,1410
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,8476
CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; MET-IHC: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; vs.: versus; 1: p-Werte aus Cox Regressionsmodell, ohne Stratifizierung		

Tabelle 3: Spezifische UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC / PT (ohne Erfassung eines Progresses der Grunderkrankung) aus der CABOSUN-Studie – Safety Population

Studie: CABOSUN System Organ Class Preferred Term	Cabozantinib			Sunitinib			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] ^a
<i>Follow-up Analyse 01. Juli 2017, Safety Population</i>							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	78	2 (3)	NE [NE; NE]	72	2 (3)	NE [NE; NE]	0,69 [0,09; 5,13]
Anämie	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	2 (3)	NE [NE; NE]	0,34 [0,03; 4,09]
Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	0	NE [NE; NE]	17827884,6 [0,00; NE]
Herzerkrankungen	78	0	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
Vorhofflimmern	78	0	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
Endokrine Erkrankungen	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	0	NE [NE; NE]	17827884,6 [0,00; NE]
Hyperthyreoidismus	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	0	NE [NE; NE]	17827884,6 [0,00; NE]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	78	18 (23)	NE [14,7; NE]	72	18 (25)	NE [9,5; NE]	0,81 [0,41; 1,59]
Abdominale Distension	78	0	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
Abdominale Schmerzen	78	0	NE [NE; NE]	72	4 (6)	NE [16,0; NE]	0,00 [0,00; NE]
Kolitis	78	0	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
Konstipation	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	0	NE [NE; NE]	60234111,8 [0,00; NE]
Diarrhoe	78	8 (10)	NE [NE; NE]	72	8 (11)	NE [12,0; NE]	0,73 [0,27; 2,00]
Magenblutung	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	0,92 [0,06; 14,79]
Magengeschwür	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	0	NE [NE; NE]	28890682,4 [0,00; NE]
Jejunalperforation	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	0	NE [NE; NE]	70862852,8 [0,00; NE]
Dickdarmobstruktion	78	0	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [16,0; NE]	0,00 [0,00; NE]
Dickdarmperforation	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	0	NE [NE; NE]	38549597,6 [0,00; NE]
Übelkeit	78	2 (3)	NE [NE; NE]	72	3 (4)	NE [NE; NE]	0,52 [0,08; 3,37]

Studie: CABOSUN	Cabozantinib			Sunitinib			Behandlungseffekt
System Organ Class Preferred Term	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]^a
Ösophagusschmerzen	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	0	NE [NE; NE]	45068824,6 [0,00; NE]
Orale Dysästhesie	78	0 (0)	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
Pankreatitis	78	0 (0)	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Dünndarmobstruktion	78	0	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
Stomatitis	78	4 (5)	NE [NE; NE]	72	5 (7)	NE [NE; NE]	0,64 [0,17; 2,40]
Erbrechen	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	2 (3)	NE [NE; NE]	0,38 [0,03; 4,24]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	78	9 (12)	NE [NE; NE]	72	15 (21)	17,2 [17,2; NE]	0,45 [0,19; 1,05]
Tod	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	0	NE [NE; NE]	43334289,6 [0,00; NE]
Gesichtsschmerzen	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	0	NE [NE; NE]	15193664,4 [0,00; NE]
Ermüdung	78	5 (6)	NE [NE; NE]	72	12 (17)	NE [NE; NE]	0,35 [0,12; 1,01]
Schmerzen	78	4 (5)	NE [NE; NE]	72	0	NE [NE; NE]	64303689,1 [0,00; NE]
Pyrexie	78	0	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
Plötzlicher Tod	78	0	NE [NE; NE]	72	2 (3)	NE [17,2; NE]	0,00 [0,00; NE]
Leber- und Gallenerkrankungen	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
Schmerzen der Gallenblase	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	0	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Pfortaderthrombose	78	0	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	78	7 (9)	NE [NE; NE]	72	3 (4)	NE [NE; NE]	1,37 [0,32; 5,96]
Enzephalitis	78	0	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
Lungeninfektion	78	3 (4)	NE [NE; NE]	72	0	NE [NE; NE]	28890682,4 [0,00; NE]
Nagelinfektion	78	0	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
Sepsis	78	2 (3)	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	1,83 [0,15; 23,03]

Studie: CABOSUN	Cabozantinib			Sunitinib			Behandlungseffekt
System Organ Class Preferred Term	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]^a
Hautinfektion	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	0	NE [NE; NE]	66583264,8 [0,00; NE]
Zahninfektion	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	0	NE [NE; NE]	17827884,6 [0,00; NE]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	0	NE [NE; NE]	111285503 [0,00; NE]
Fraktur	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	0	NE [NE; NE]	111285503 [0,00; NE]
Untersuchungen	78	12 (15)	32,8 [23,6; NE]	72	22 (31)	NE [7,8; NE]	0,37 [0,18; 0,78]
Erhöhte Alanin Aminotransferase-Werte	78	4 (5)	NE [NE; NE]	72	0	NE [NE; NE]	54053434,7 [0,00; NE]
Erhöhte Amylase-Werte	78	0	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
Erhöhte Aspartat Aminotransferase-Werte	78	2 (3)	NE [NE; NE]	72	3 (4)	NE [NE; NE]	0,50 [0,08; 3,11]
Erhöhte Alkali-Phosphatase-Werte im Blut	78	0	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
Erhöhte Bilirubin-Werte im Blut	78	0	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
Erhöhte Kreatinin-Werte im Blut	78	2 (3)	NE [NE; NE]	72	2 (3)	NE [NE; NE]	0,76 [0,10; 5,57]
Elektrokardiogramm QT-Zeit verlängert	78	0	NE [NE; NE]	72	2 (3)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
Untersuchung	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	0,84 [0,05; 13,57]
Lipase erhöht	78	0	NE [NE; NE]	72	3 (4)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
Lymphozytenzahl vermindert	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	4 (6)	NE [NE; NE]	0,15 [0,02; 1,49]
Neutrophilenzahl vermindert	78	0	NE [NE; NE]	72	3 (4)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
Thrombozytenzahl vermindert	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	8 (11)	NE [NE; NE]	0,10 [0,01; 0,84]
Gewicht vermindert	78	5 (6)	NE [32,8; NE]	72	0	NE [NE; NE]	83703410,1 [0,00; NE]
Weißer Blutzellen vermindert	78	0	NE [NE; NE]	72	2 (3)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	78	23 (29)	NE [12,0; NE]	72	16 (22)	NE [NE; NE]	1,02 [0,53; 1,96]
Appetit vermindert	78	4 (5)	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	3,49 [0,39; 31,35]

Studie: CABOSUN System Organ Class Preferred Term	Cabozantinib			Sunitinib			Behandlungseffekt HR [95%-KI] ^a
	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Dehydrierung	78	3 (4)	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	2,60 [0,27; 25,51]
Hyperkalzämie	78	1 (1)	NE [34,1E; NE]	72	0	NE [NE; NE]	2,39758 · 10 ¹¹ [0,00; NE]
Hyperglykämie	78	0	NE [NE; NE]	72	4 (6)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
Hyperkalämie	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	2 (3)	NE [NE; NE]	0,28 [0,02; 3,17]
Hypokalzämie	78	2 (3)	NE [NE; NE]	72	0	NE [NE; NE]	61211571,6 [0,00; NE]
Hypoglykämie	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	0,68 [0,04; 11,20]
Hypokalämie	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	0	NE [NE; NE]	25798634,8 [0,00; NE]
Hypomagnäsemie	78	3 (4)	34,1 [34,1; NE]	72	0	NE [NE; NE]	75209257,2 [0,00; NE]
Hyponaträmie	78	7 (9)	NE [NE; NE]	72	6 (8)	NE [NE; NE]	0,80 [0,26; 2,49]
Hypophosphatämie	78	7 (9)	NE [NE; NE]	72	5 (7)	NE [NE; NE]	0,88 [0,28; 2,83]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	78	9 (12)	NE [NE; NE]	72	3 (4)	NE [16,4; NE]	1,90 [0,50; 7,16]
Arthralgie	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	0	NE [NE; NE]	28890682,4 [0,00; NE]
Rückenschmerzen	78	3 (4)	NE [NE; NE]	72	0	NE [NE; NE]	22257293,3 [0,00; NE]
Knochenschmerzen	78	2 (3)	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	1,27 [0,11; 15,10]
Muskelschwäche	78	0	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [16,4; NE]	0,00 [0,00; NE]
Muskuloskeletaler Brustschmerz	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	0	NE [NE; NE]	45068824,6 [0,00; NE]
Myalgie	78	0	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
Nackenschmerzen	78	0	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
Schmerzen in den Extremitäten	78	2 (3)	NE [NE; NE]	72	0	NE [NE; NE]	51684744,4 [0,00; NE]
Erkrankungen des Nervensystems	78	12 (15)	NE [NE; NE]	72	6 (8)	NE [NE; NE]	1,53 [0,57; 4,11]
Ataxie	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	0	NE [NE; NE]	28890682,4 [0,00; NE]

Studie: CABOSUN System Organ Class Preferred Term	Cabozantinib			Sunitinib			Behandlungseffekt HR [95%-KI] ^a
	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	
Schlaganfall	78	0	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [11,7; NE]	0,00 [0,00; NE]
Schwindel	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	0	NE [NE; NE]	22332085,5 [0,00; NE]
Intrakraniale Blutung	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	0	NE [NE; NE]	56860119,0 [0,00; NE]
Kopfschmerzen	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	0,81 [0,05; 13,06]
Erkrankung des Hypoglossalnervs	78	0	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
Erkrankung des Nervensystems	78	3 (4)	NE [NE; NE]	72	2 (3)	NE [NE; NE]	1,04 [0,17; 6,41]
Periphere sensorische Neuropathie	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	0	NE [NE; NE]	21557863,4 [0,00; NE]
Somnolenz	78	0	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
Synkope	78	4 (5)	NE [NE; NE]	72	0	NE [NE; NE]	19564517,6 [0,00; NE]
Nicht kodiert	78	5 (6)	NE [25,8; NE]	72	5 (7)	NE [NE; NE]	0,56 [0,16; 2,00]
Nicht kodiert	78	5 (6)	NE [25,8; NE]	72	5 (7)	NE [NE; NE]	0,56 [0,16; 2,00]
Psychiatrische Erkrankungen	78	4 (5)	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	2,80 [0,30; 26,22]
Verwirrter Zustand	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	1,09 [0,07; 17,68]
Depression	78	3 (4)	NE [NE; NE]	72	0	NE [NE; NE]	17747209,3 [0,00; NE]
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	78	8 (10)	NE [NE; NE]	72	3 (4)	NE [NE; NE]	2,47 [0,65; 9,40]
Hämaturie	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	0	NE [NE; NE]	25798634,8 [0,00; NE]
Proteinurie	78	2 (3)	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	2,09 [0,19; 23,28]
Akutes Nierenversagen	78	4 (5)	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	3,77 [0,42; 33,96]
Chronisches Nierenversagen	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	0,70 [0,04; 11,61]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	78	2 (3)	NE [NE; NE]	72	8 (11)	NE [15,7; NE]	0,17 [0,04; 0,84]
Husten	78	0	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]

Studie: CABOSUN	Cabozantinib			Sunitinib			Behandlungseffekt
System Organ Class Preferred Term	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] ^a
Dysphonie	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	0	NE [NE; NE]	28890682,4 [0,00; NE]
Dyspnoe	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	4 (6)	NE [15,7; NE]	0,14 [0,01; 1,32]
Hypoxie	78	0	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
Pleuralerguss	78	0	NE [NE; NE]	72	3 (4)	NE [15,7; NE]	0,00 [0,00; NE]
Atemversagen	78	0	NE [NE; NE]	72	3 (4)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	78	8 (10)	NE [NE; NE]	72	4 (6)	NE [NE; NE]	1,59 [0,48; 5,30]
Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	78	6 (8)	NE [NE; NE]	72	3 (4)	NE [NE; NE]	1,56 [0,39; 6,29]
Makulopapulöses Exanthem	78	0	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]
Geschwür der Haut	78	2 (3)	NE [NE; NE]	72	0	NE [NE; NE]	25551629,7 [0,00; NE]
Gefäßerkrankungen	78	24 (31)	NE [16,0; NE]	72	21 (29)	NE [11,7; NE]	1,02 [0,56; 1,85]
Angiopathie	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	2 (3)	NE [NE; NE]	0,36 [0,03; 4,28]
Embolie	78	6 (8)	NE [NE; NE]	72	1 (1)	NE [NE; NE]	5,00 [0,60; 41,65]
Hypertonie	78	22 (28)	NE [16,0; NE]	72	16 (22)	NE [NE; NE]	1,15 [0,60; 2,21]
Hypotonie	78	4 (5)	NE [NE; NE]	72	2 (3)	NE [NE; NE]	1,79 [0,32; 10,14]
Vena Cava superior Syndrom	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	0	NE [NE; NE]	2,39758 · 10 ¹¹ [0,00; NE]
Vaskulitis	78	1 (1)	NE [NE; NE]	72	0	NE [NE; NE]	111285503 [0,00; NE]

a: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell und p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test (die Stratifizierungsfaktoren sind dieselben, die hinsichtlich der Randomisierung verwendet wurden).
HR: Hazard ratio; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten – Gruppeneinteilung in der Auswertung gemäß Randomisierung); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Todesfälle; NE: nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht.

Kaplan-Meier-Plots spezifischer UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3

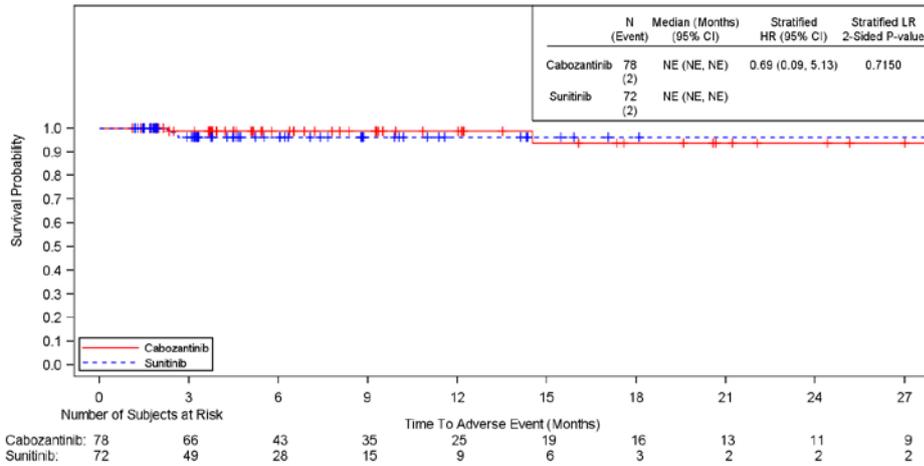


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

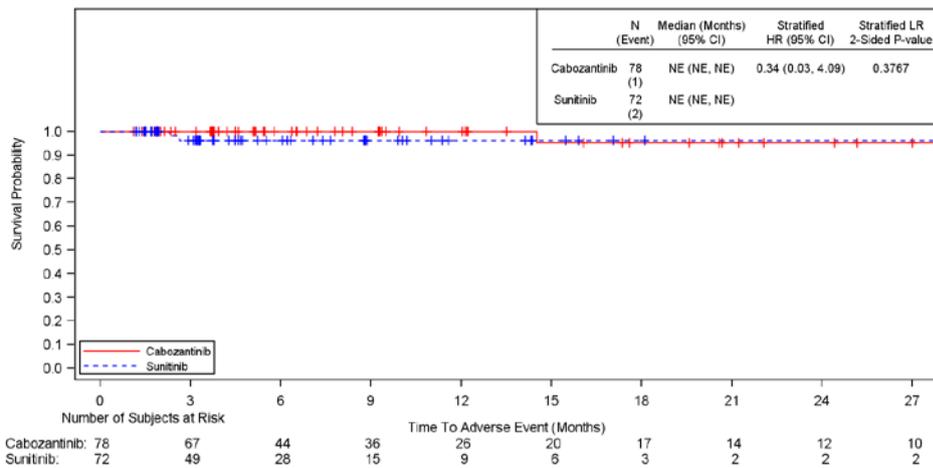


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Anämie mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

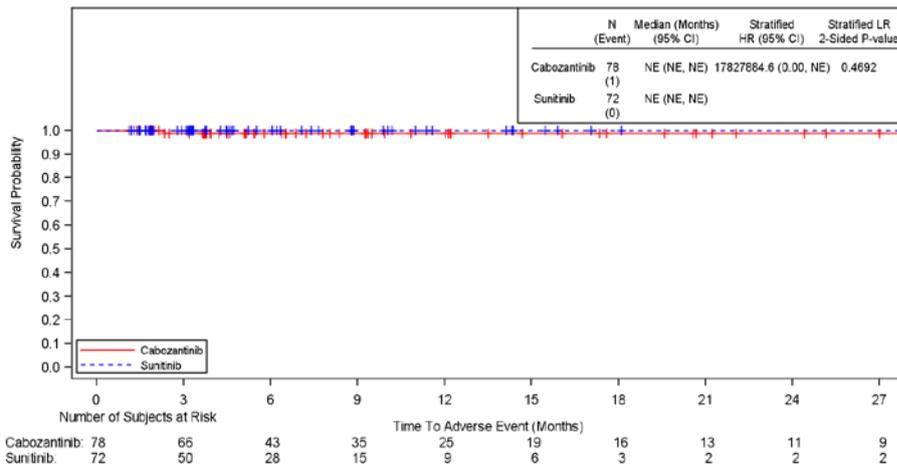


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

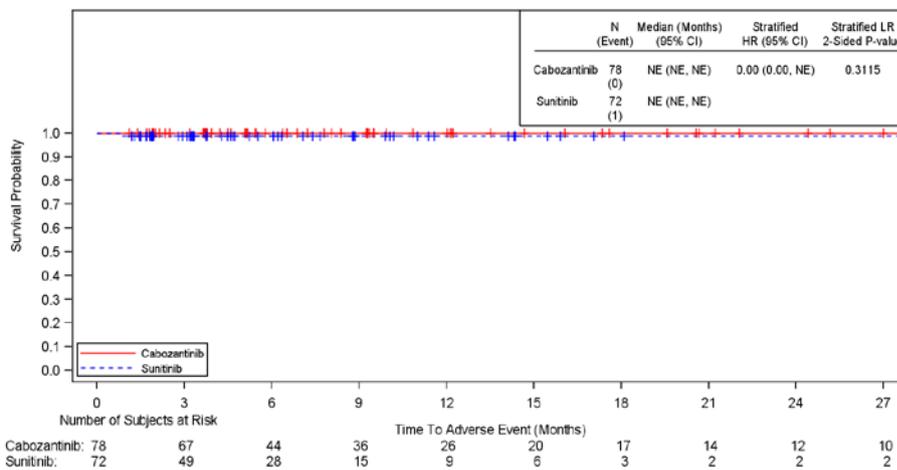


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der SOC Herzerkrankungen mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

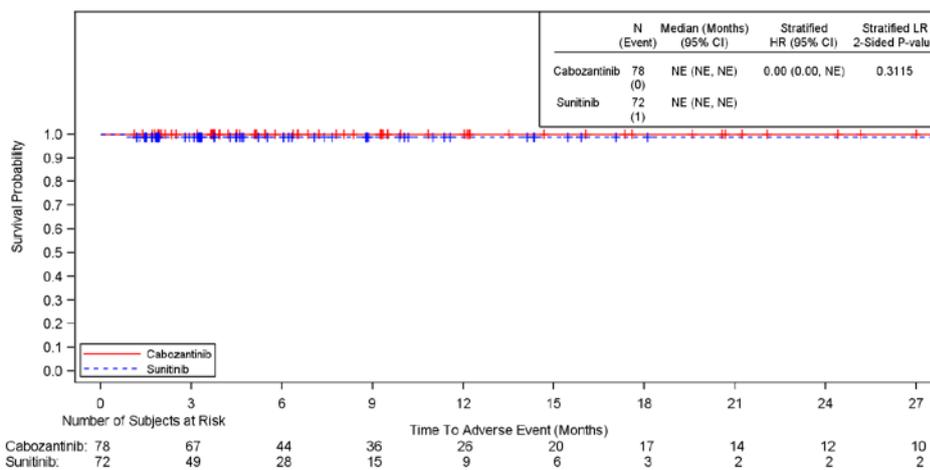


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Vorhofflimmern mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

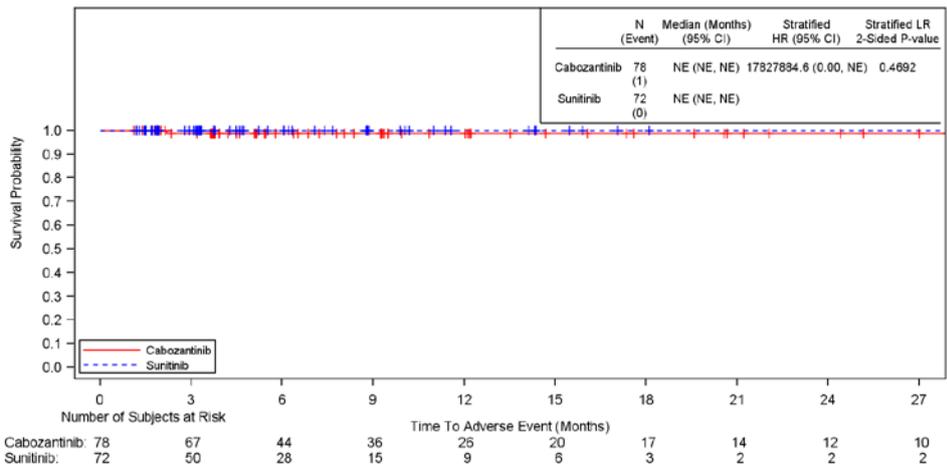


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der SOC Endokrine Erkrankungen mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

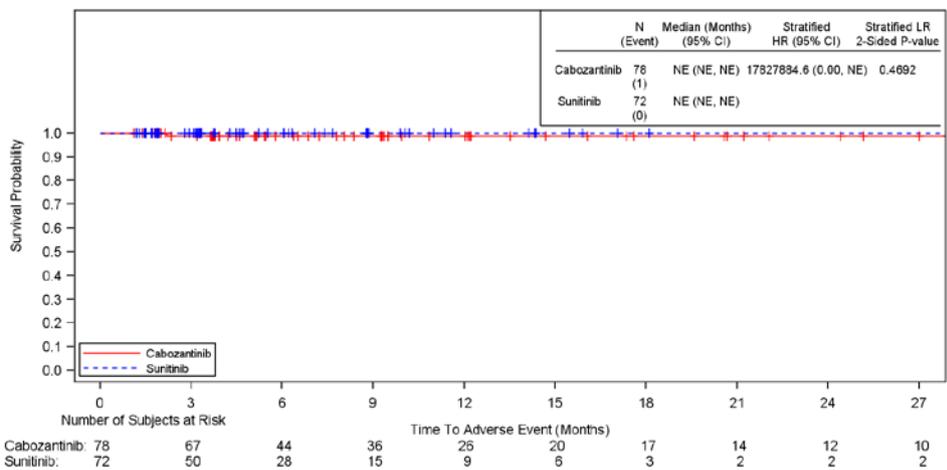


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Hyperthyreoidismus mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

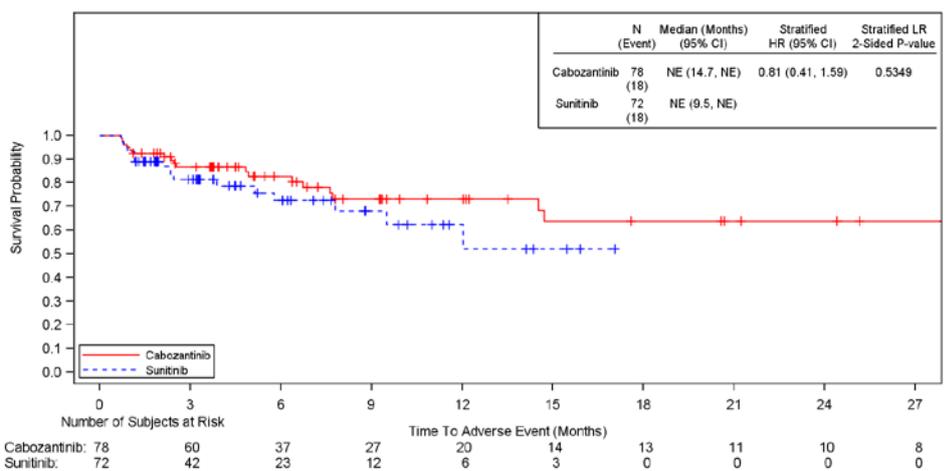


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

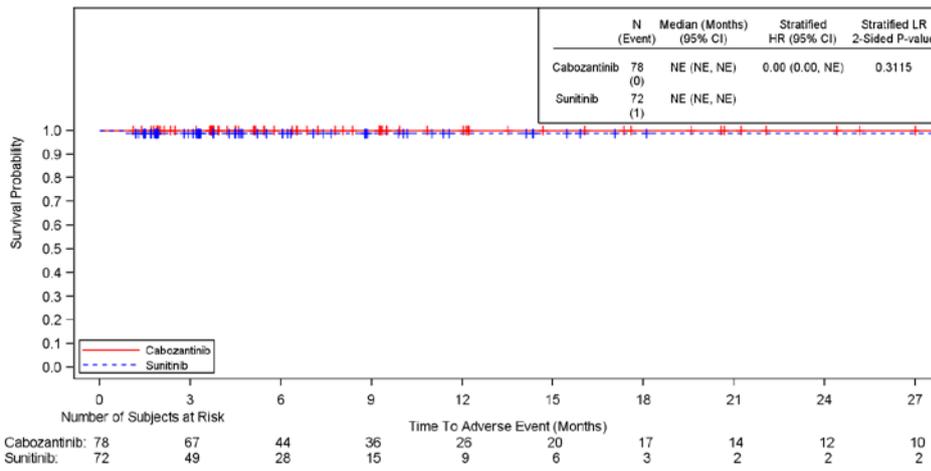


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Abdominale Distension mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

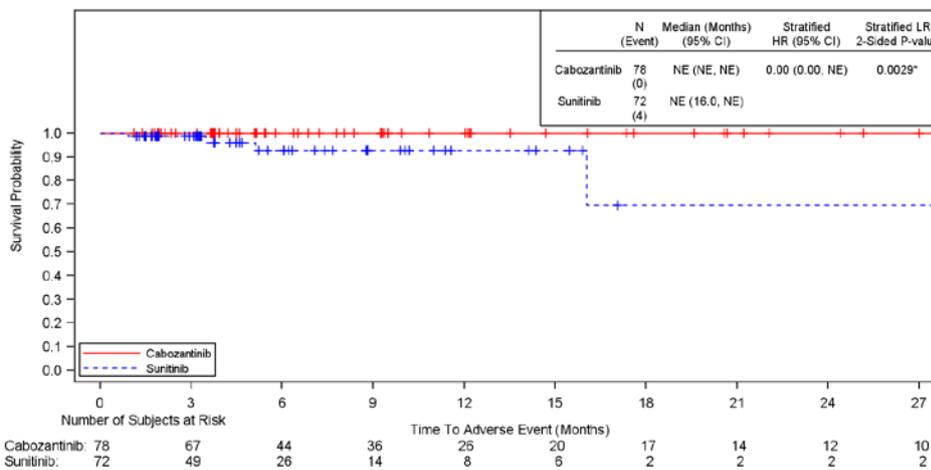


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Abdominale Schmerzen mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

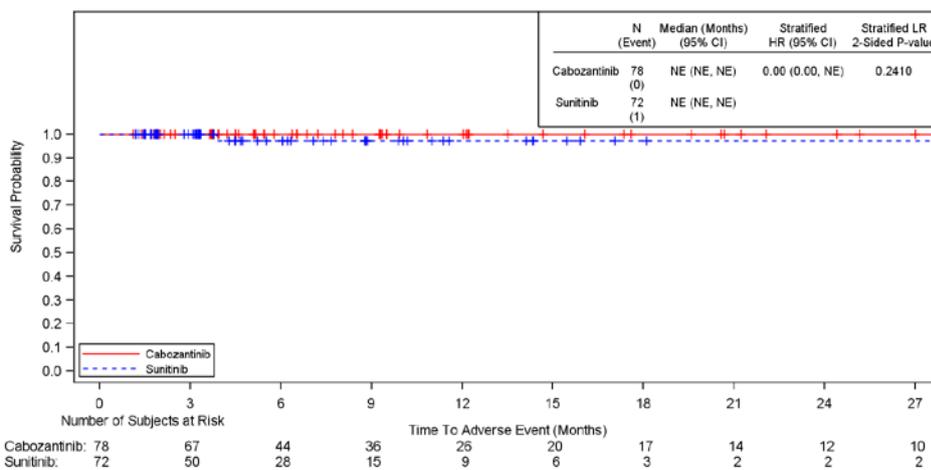


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Kolitis mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

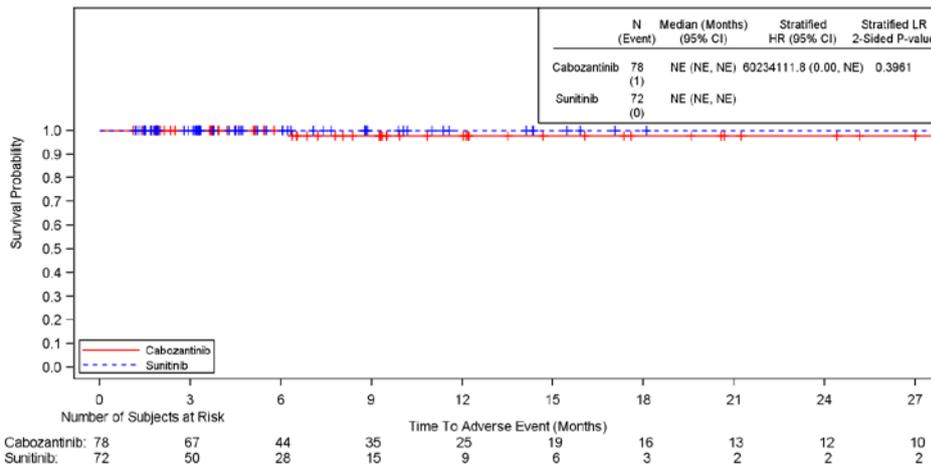


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Konstipation mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

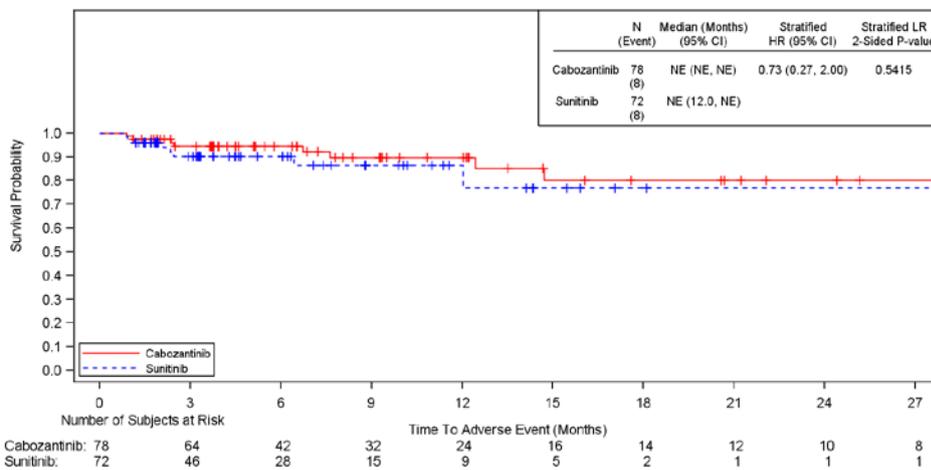


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Diarrhoe mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

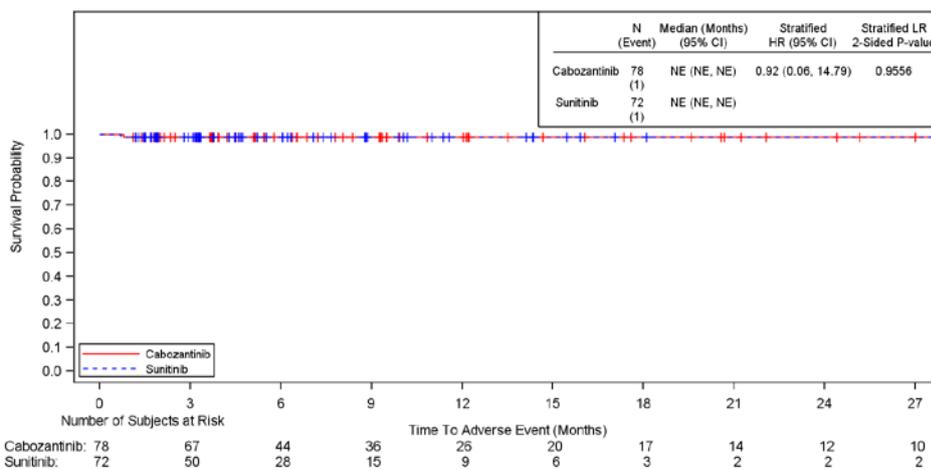


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Magenblutung mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

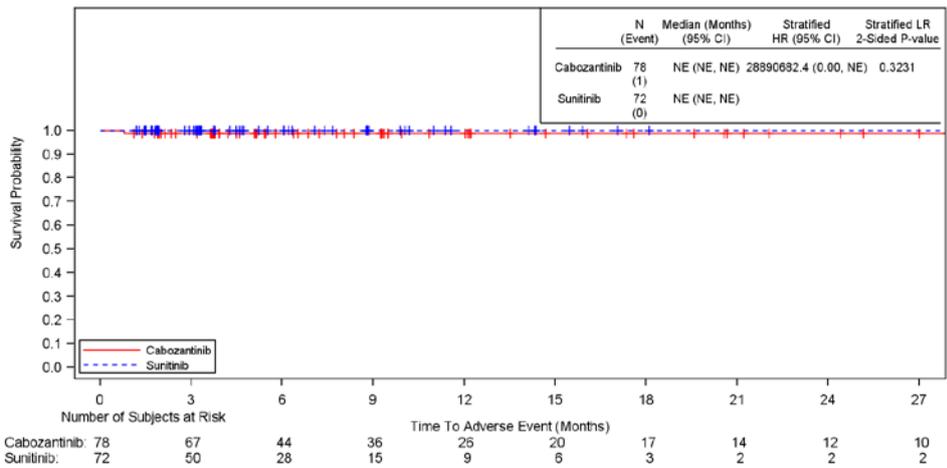


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Magengeschwür mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

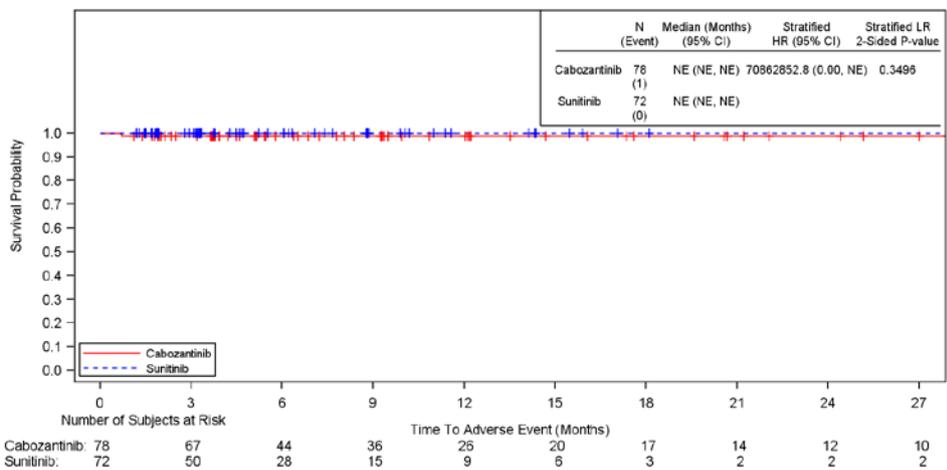


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Jejunalperforation mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

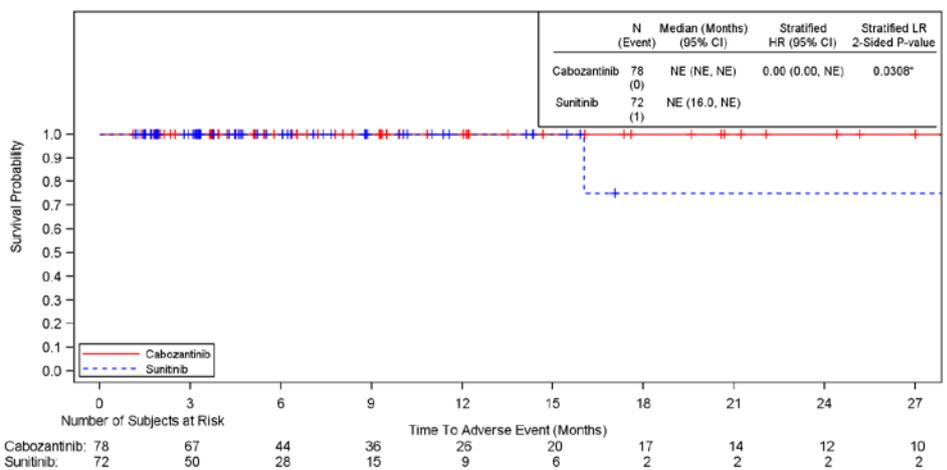


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Dickdarmobstruktion mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

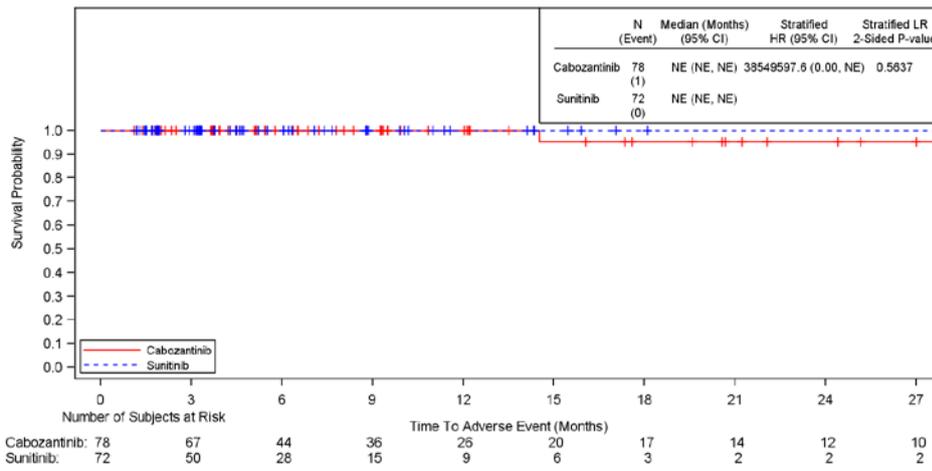


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Dickdarmperforation mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

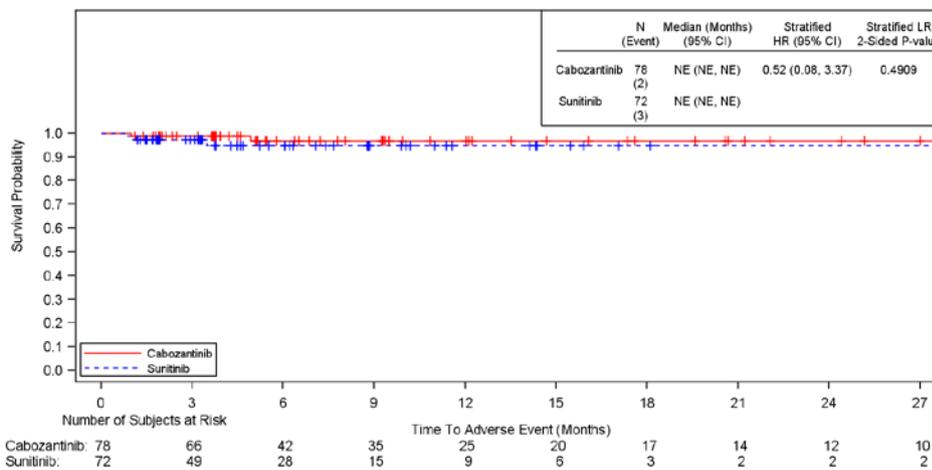


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Übelkeit mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

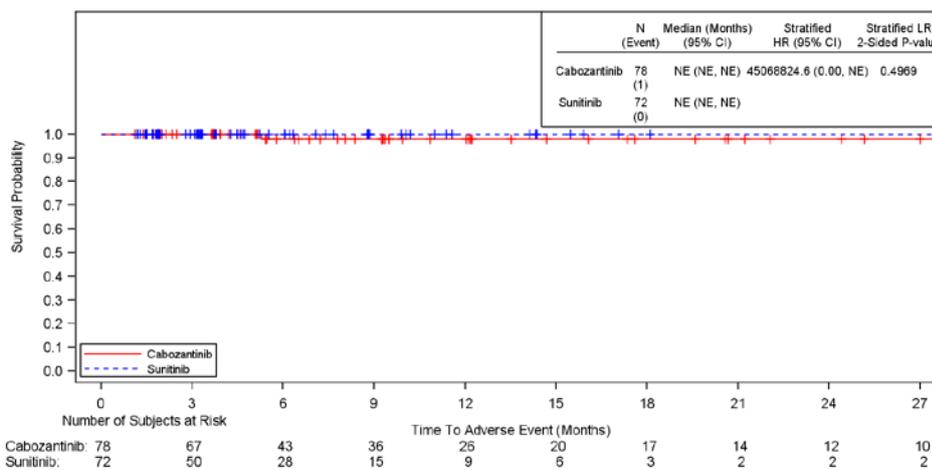


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Ösophagusschmerzen mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

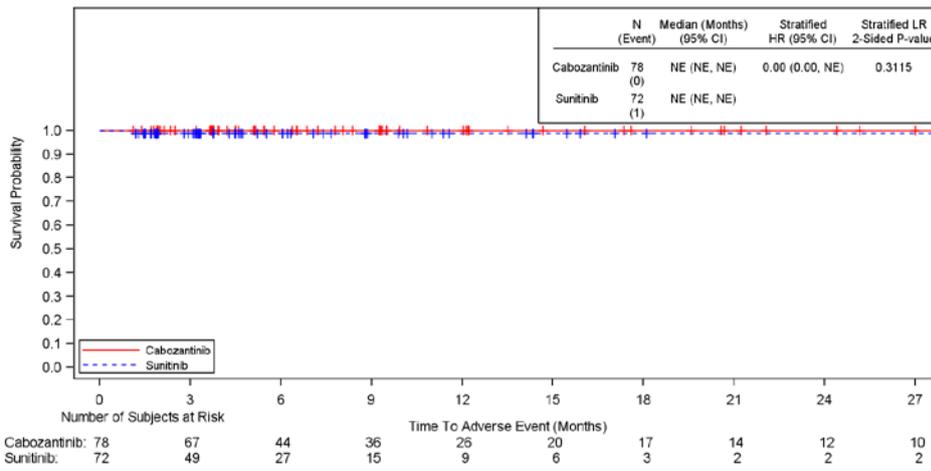


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT orale Dysästhesie mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

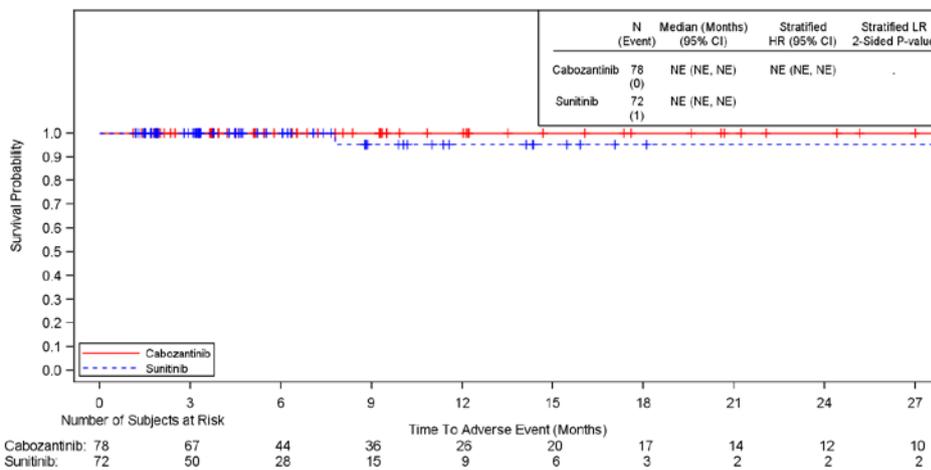


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Pankreatitis mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

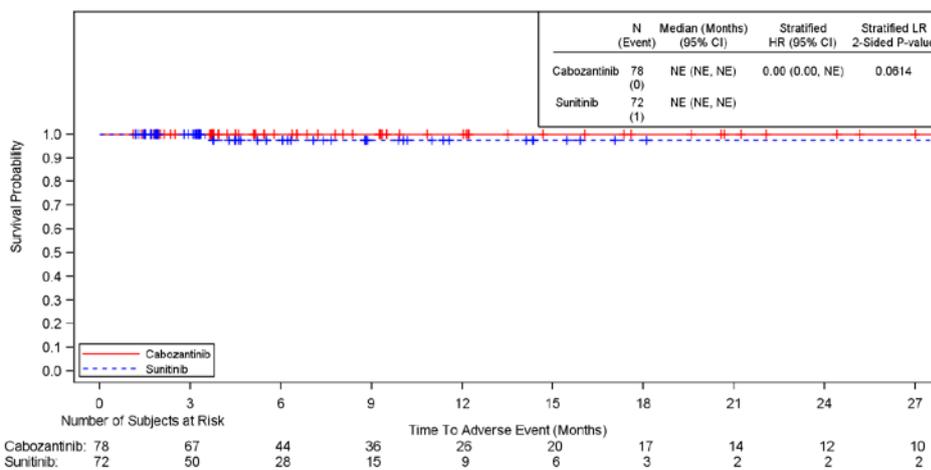


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Dünndarmobstruktion mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

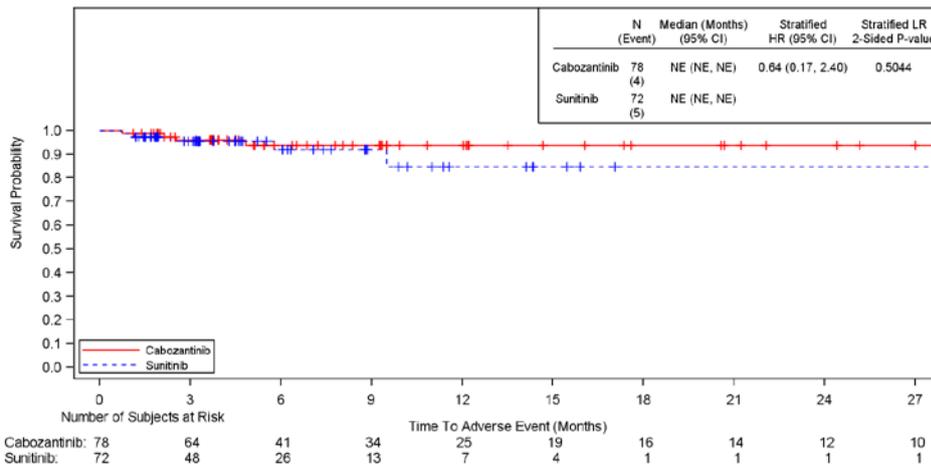


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Stomatitis mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

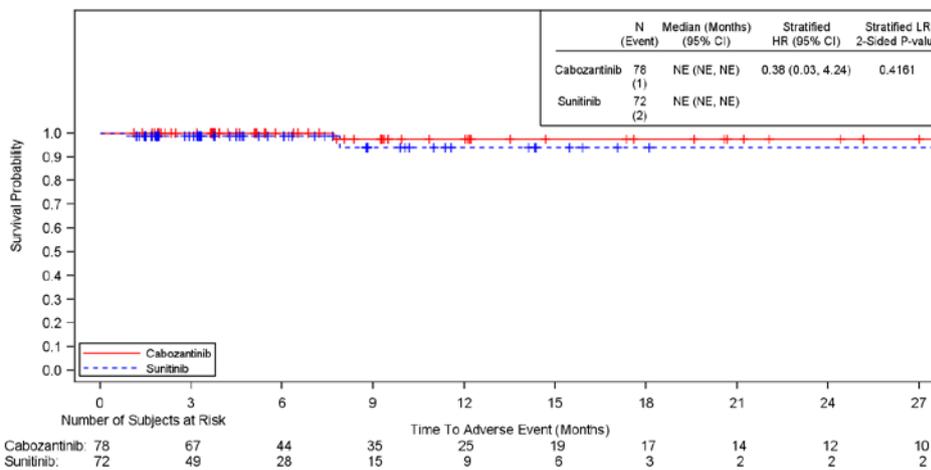


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Erbrechen mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

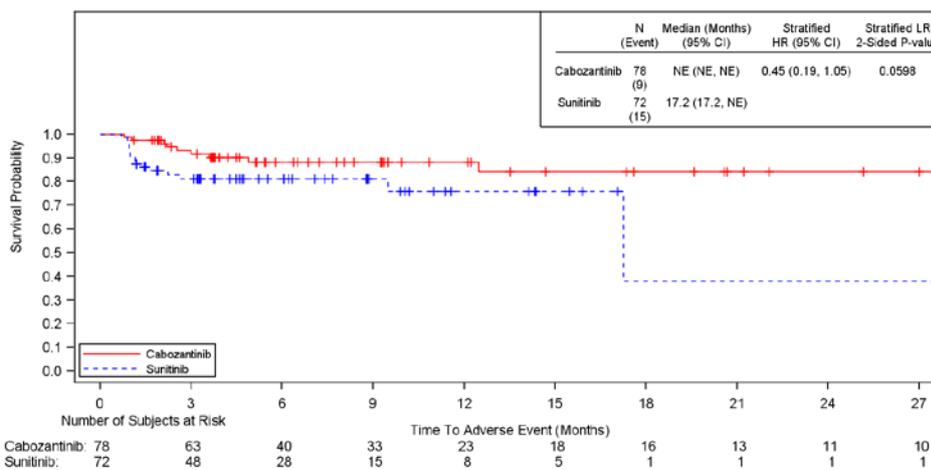


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

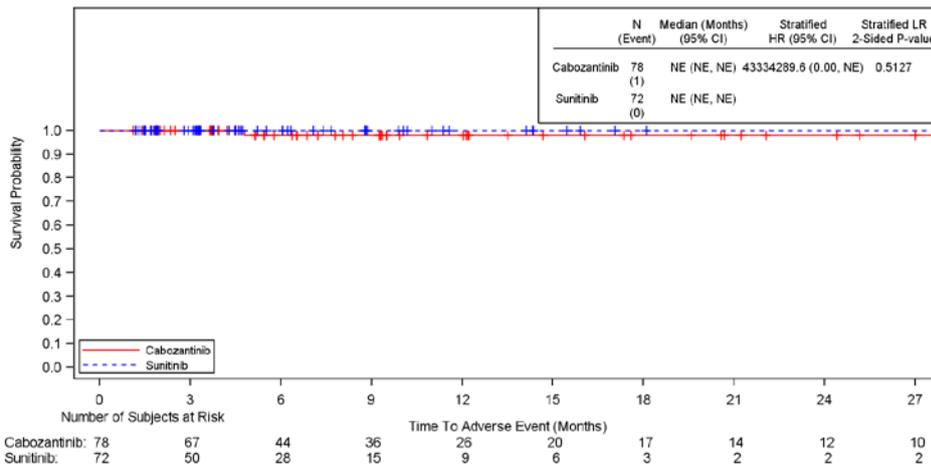


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Tod mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

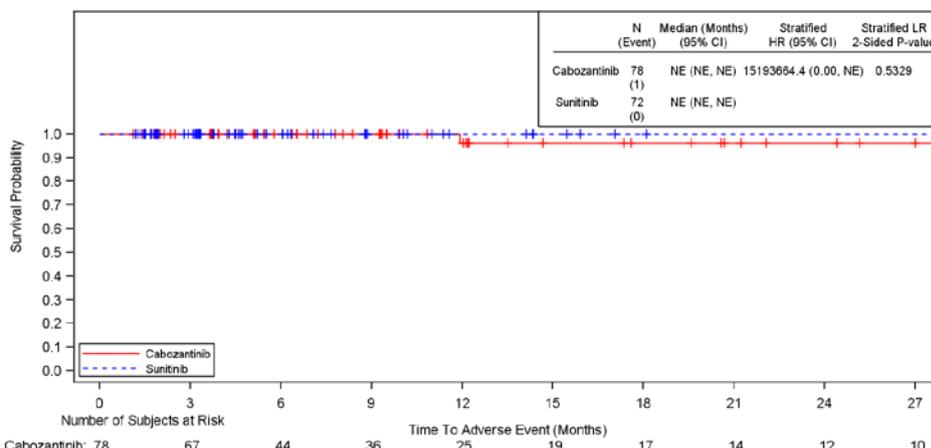


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Gesichtsschmerzen mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

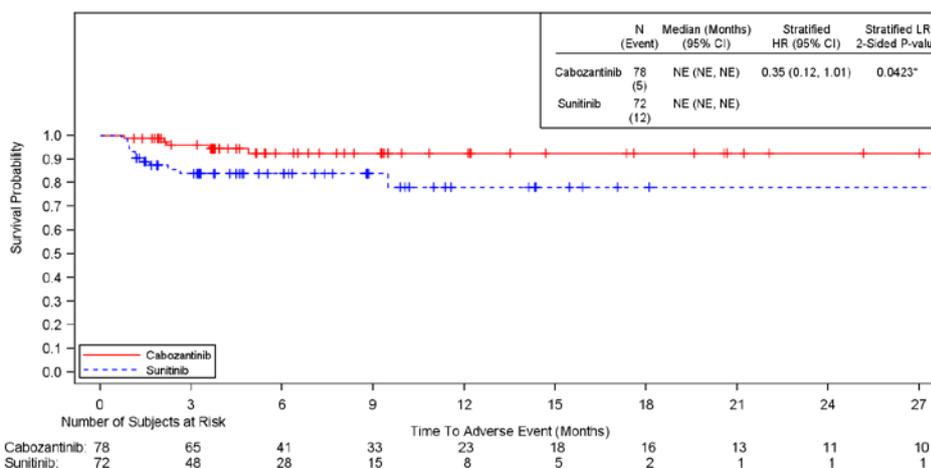


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Ermüdung mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

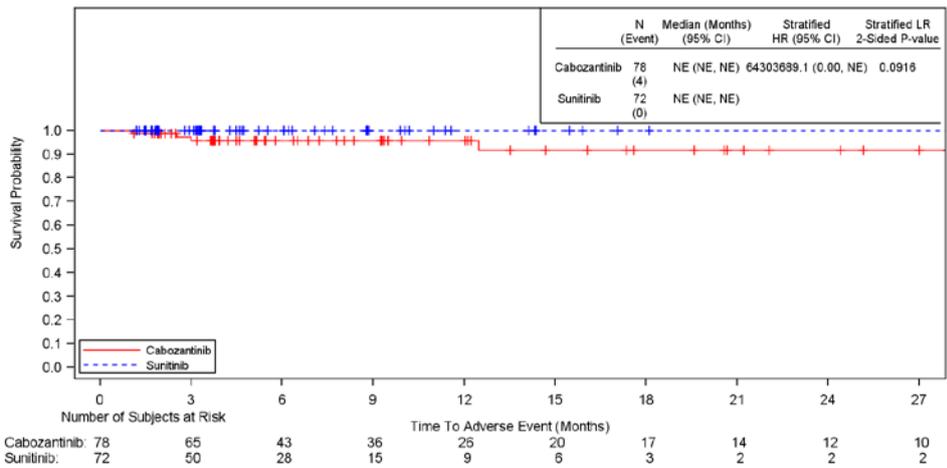


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Schmerzen mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

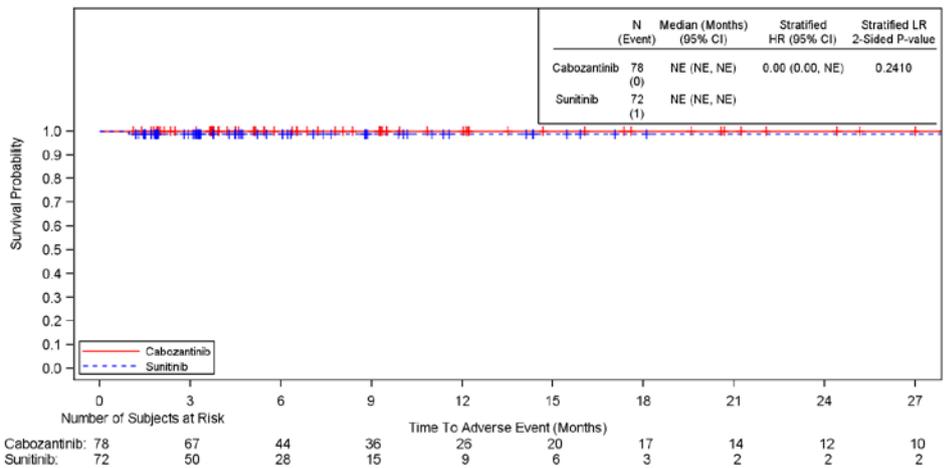


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Pyrexie mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

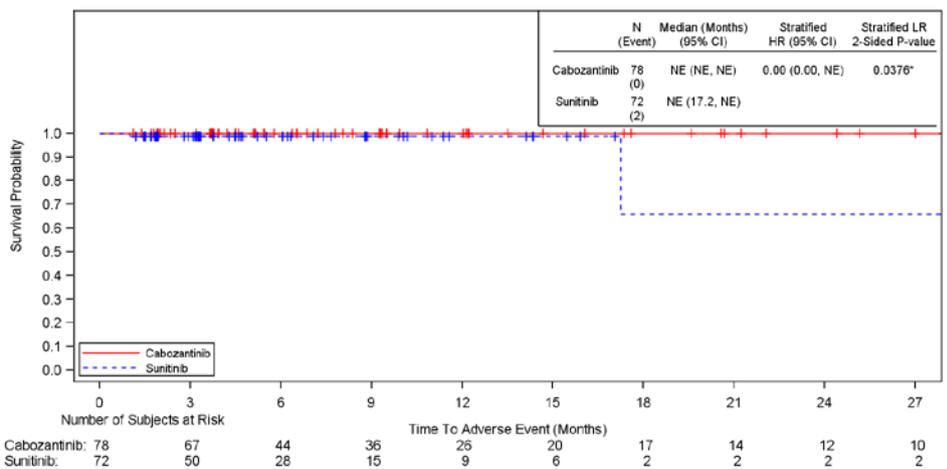


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Plötzlicher Tod mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

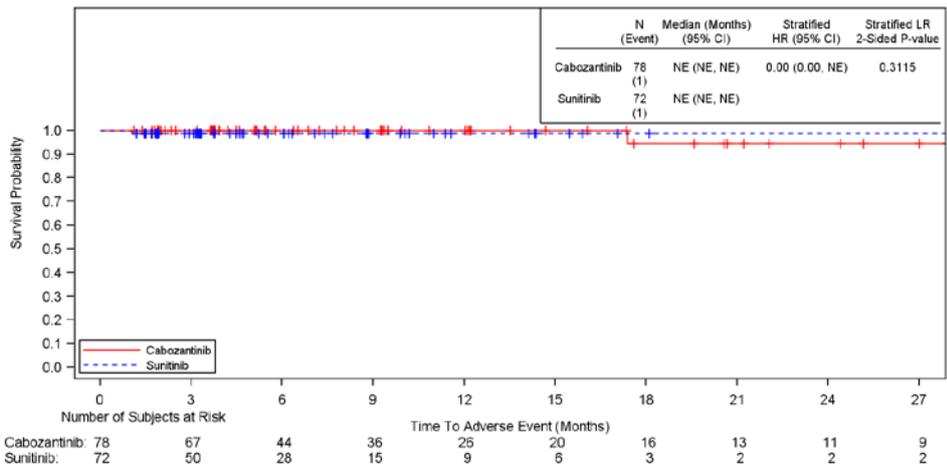


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der SOC Leber- und Gallenerkrankungen mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

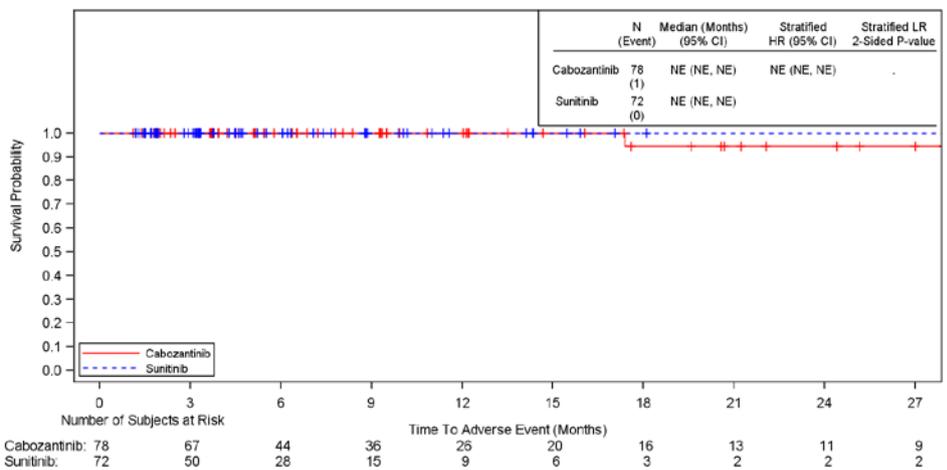


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Schmerzen der Gallenblase mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

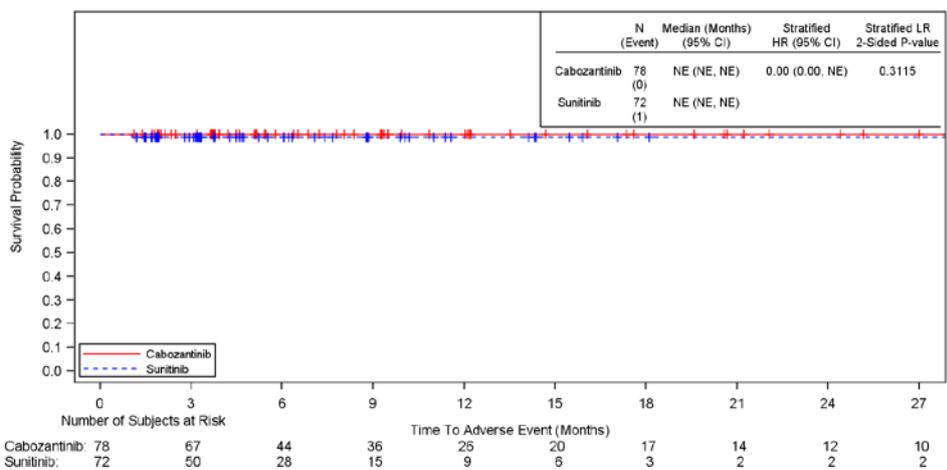


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Pfortaderthrombose mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

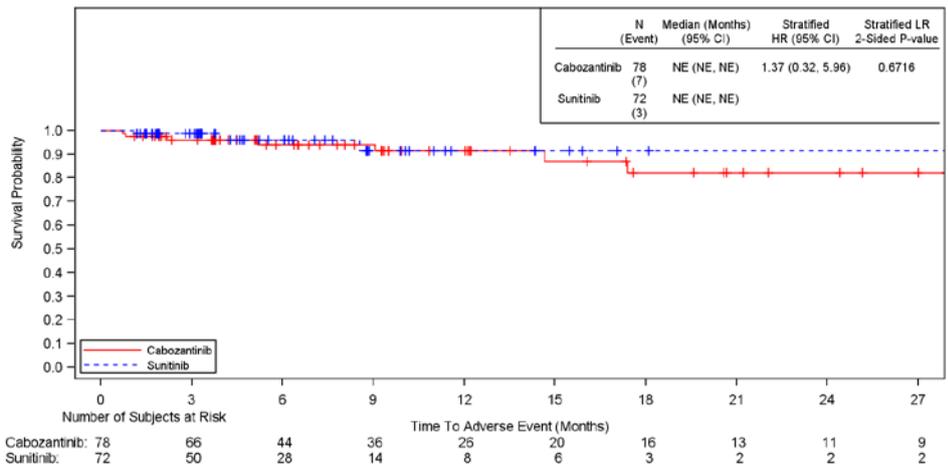


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

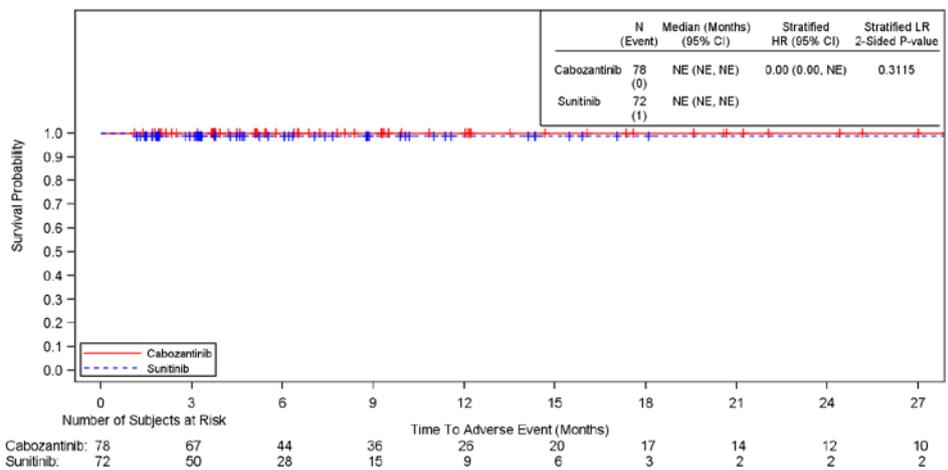


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Enzephalitis mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

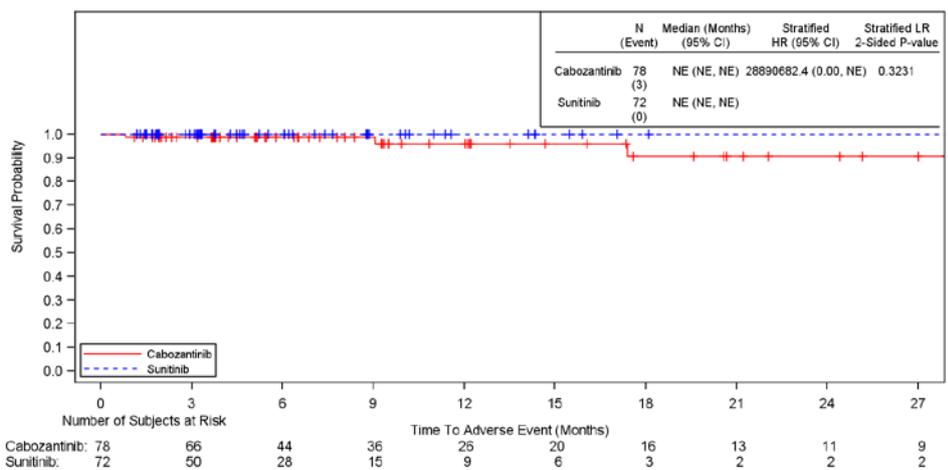


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Lungeninfektion mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

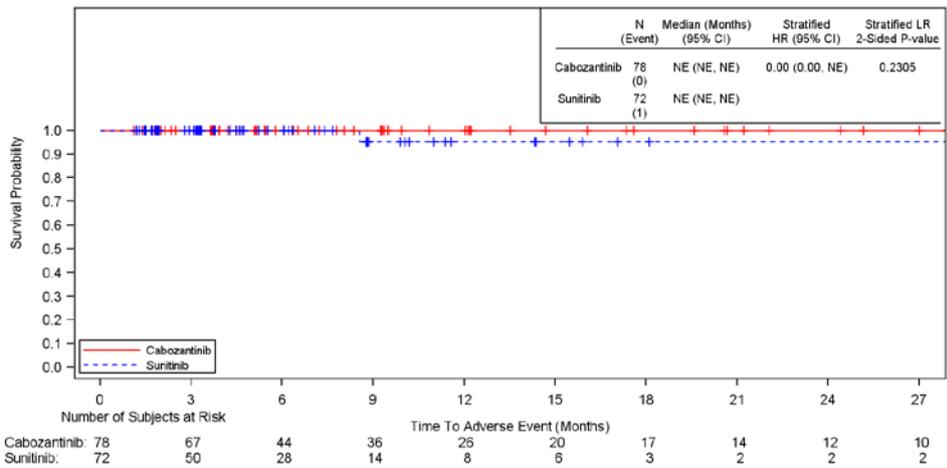


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Nagelinfektion mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

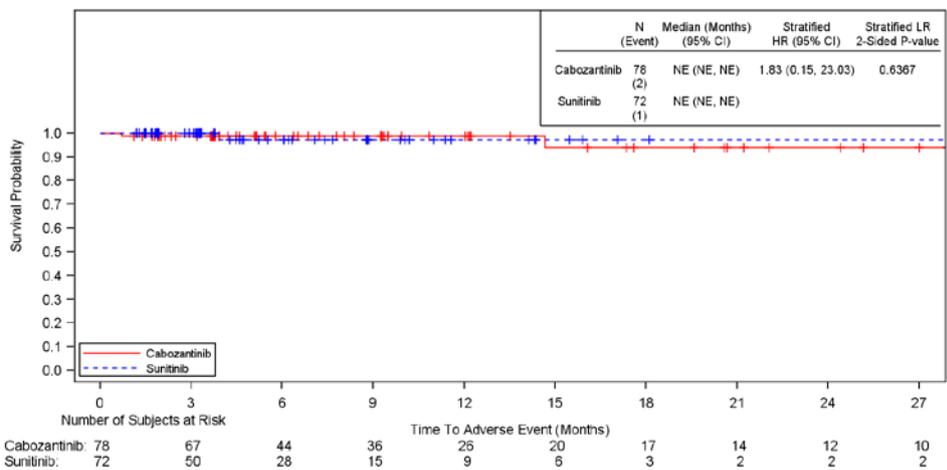


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Sepsis mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

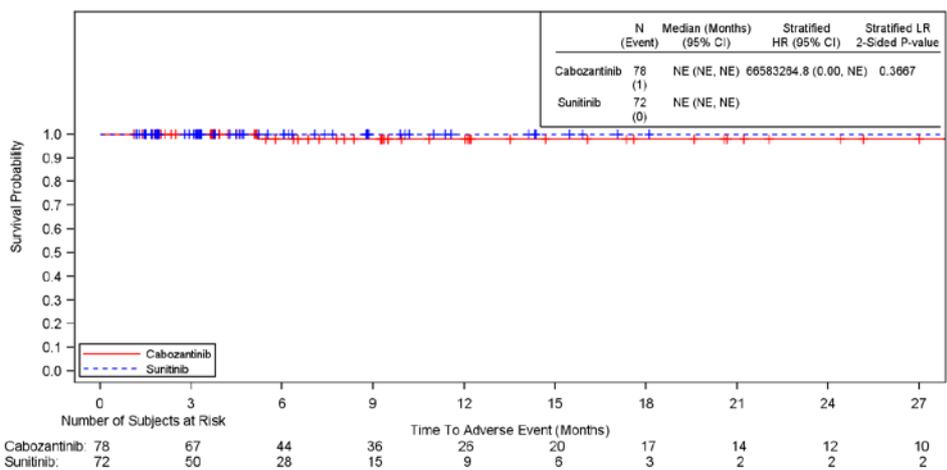


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Hautinfektion mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

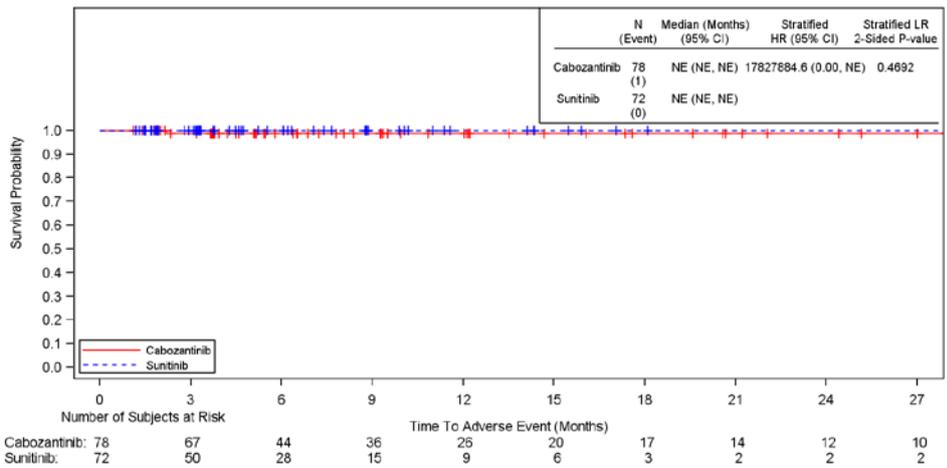


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Zahninfektion mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

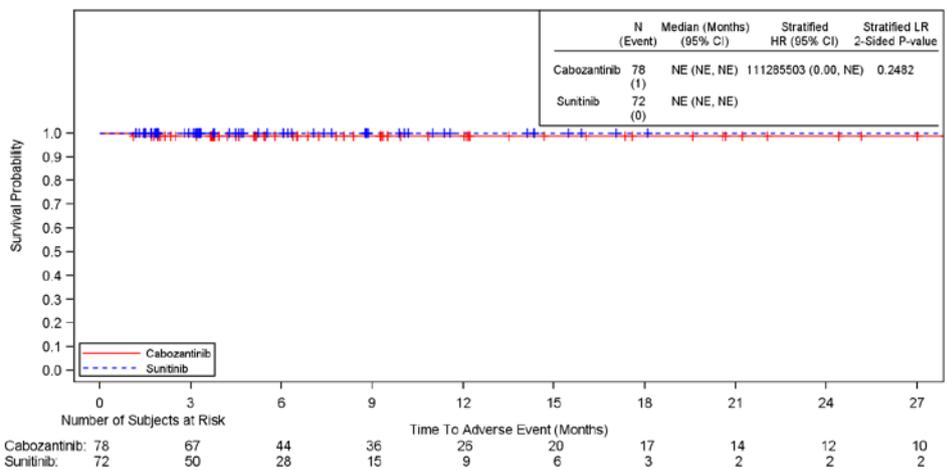


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

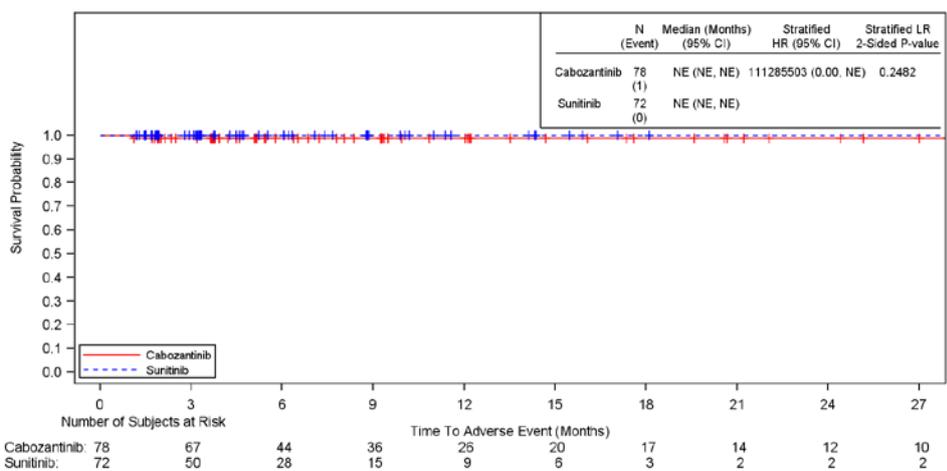


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Fraktur mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

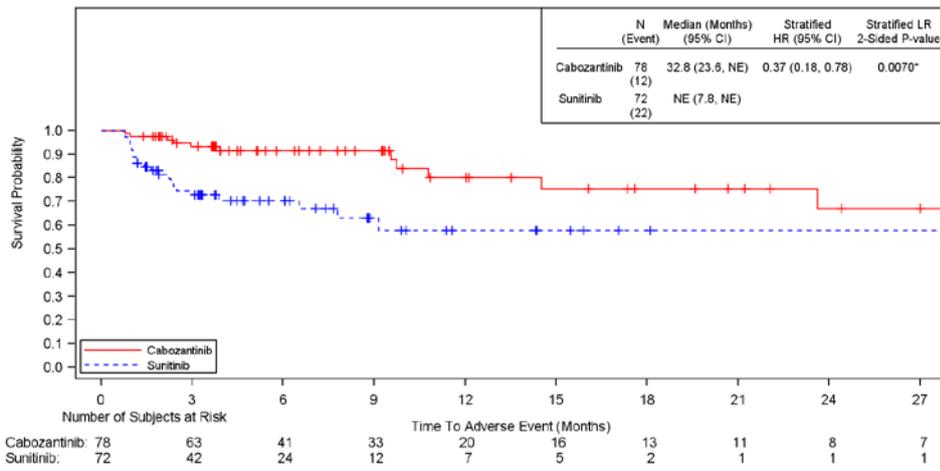


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der SOC Untersuchungen mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

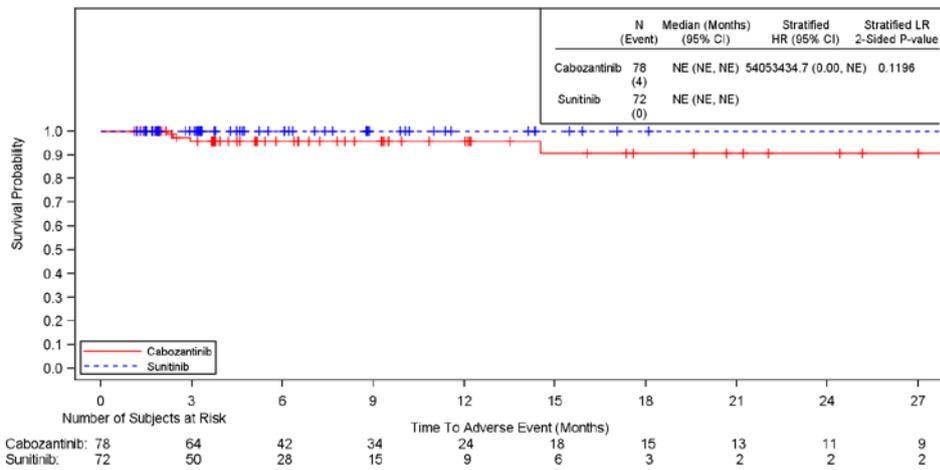


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Erhöhte Alanin Aminotransferase-Werte mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

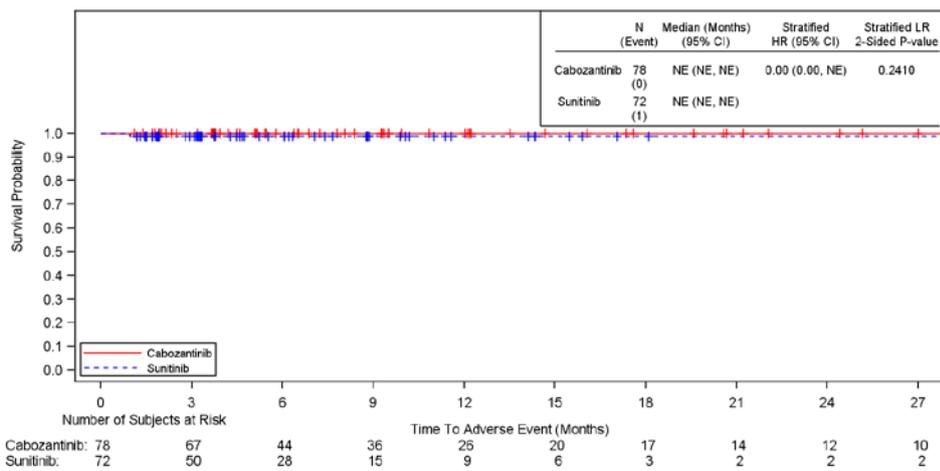


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Erhöhte Amylase-Werte mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

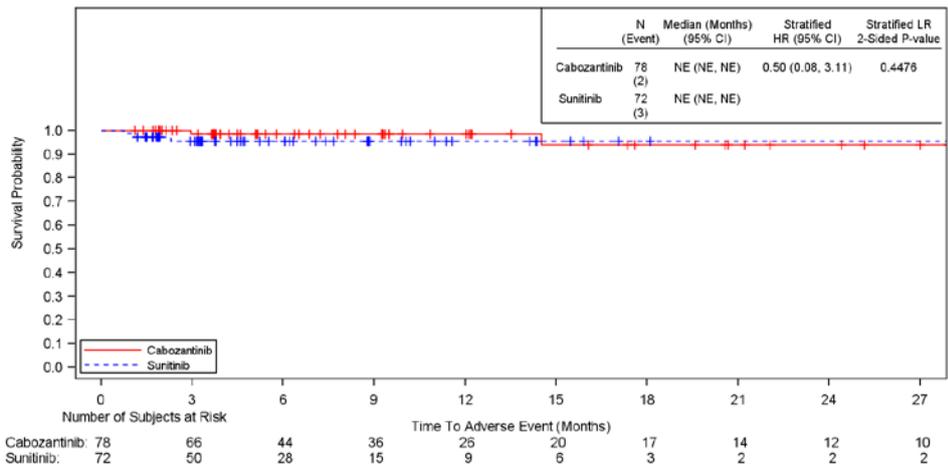


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Erhöhte Aspartat Aminotransferase-Werte mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

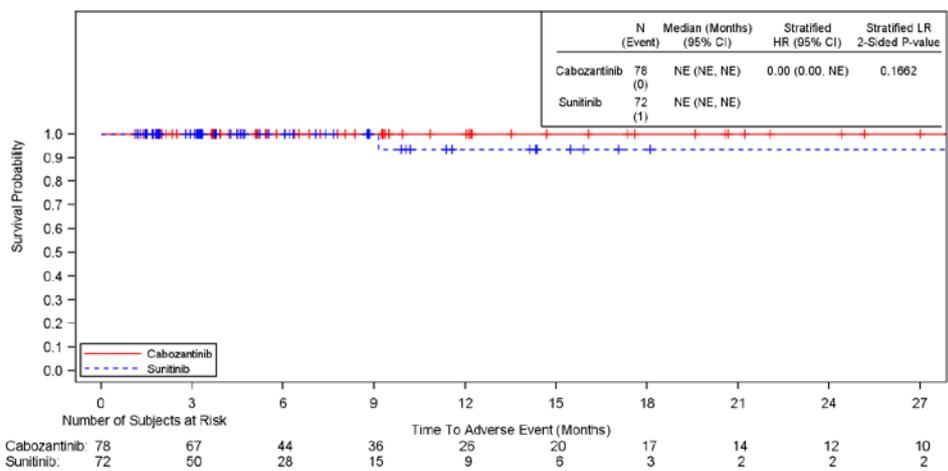


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Erhöhte Alkali-Phosphatase-Werte im Blut mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

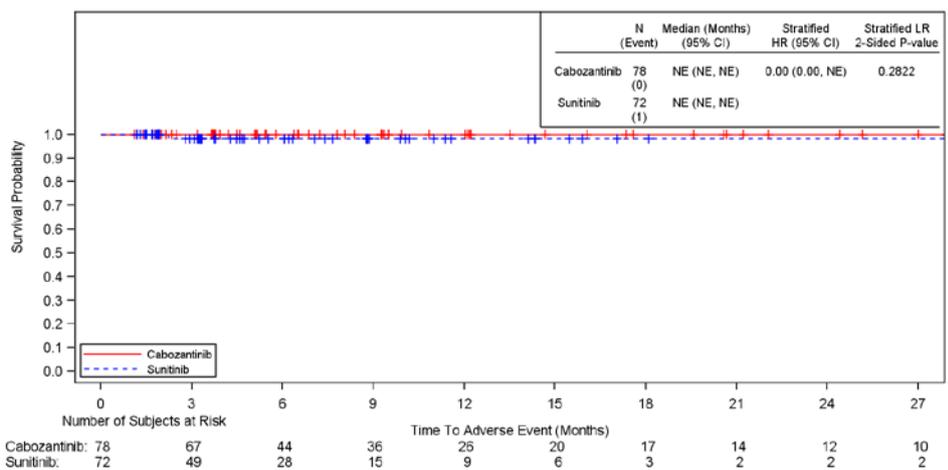


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Erhöhte Bilirubin-Werte im Blut mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

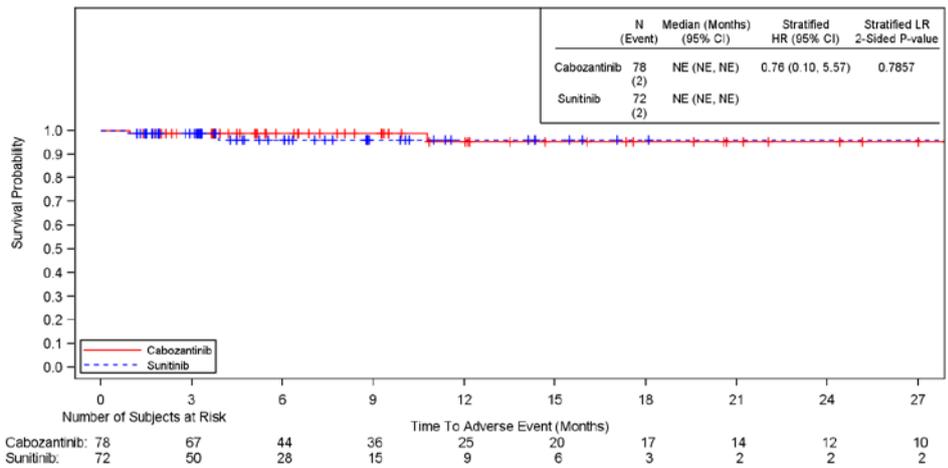


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Erhöhte Kreatinin-Werte im Blut mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

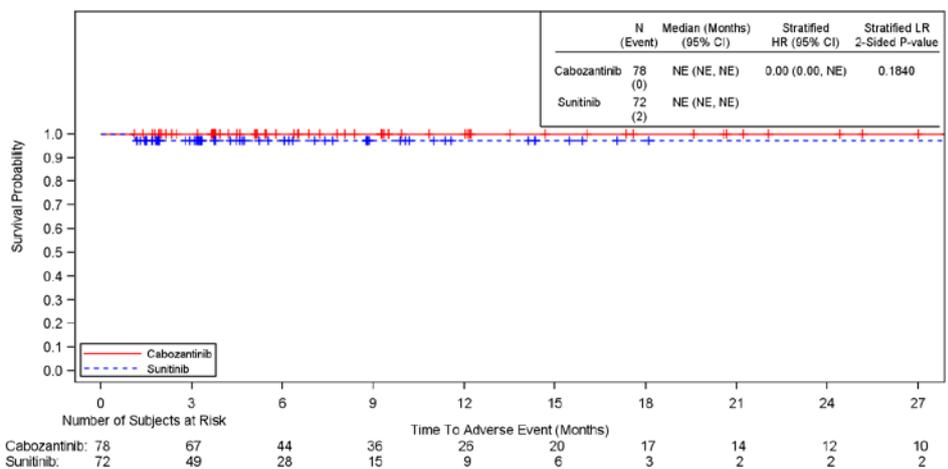


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Elektrokardiogramm QT-Zeit verlängert mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

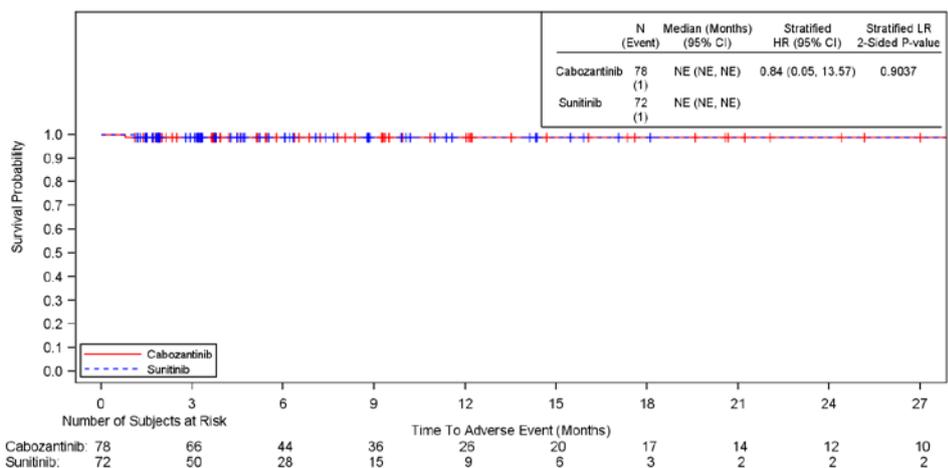


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Untersuchung mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

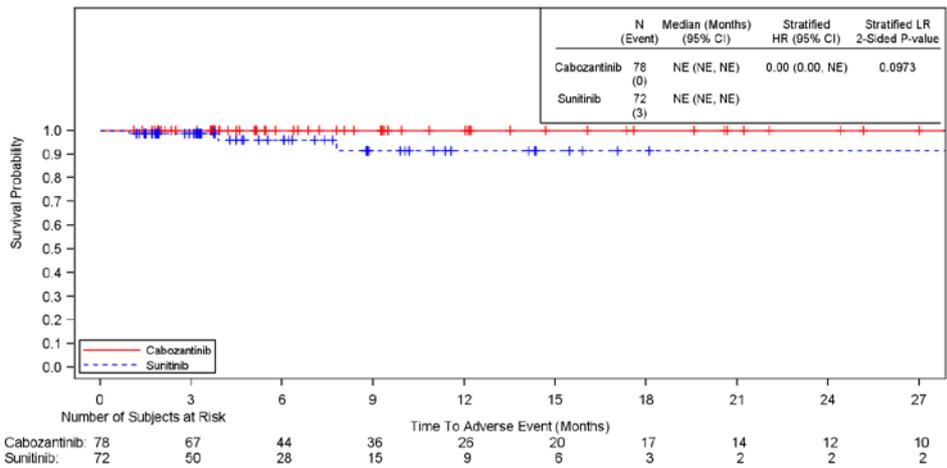


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Lipase erhöht mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

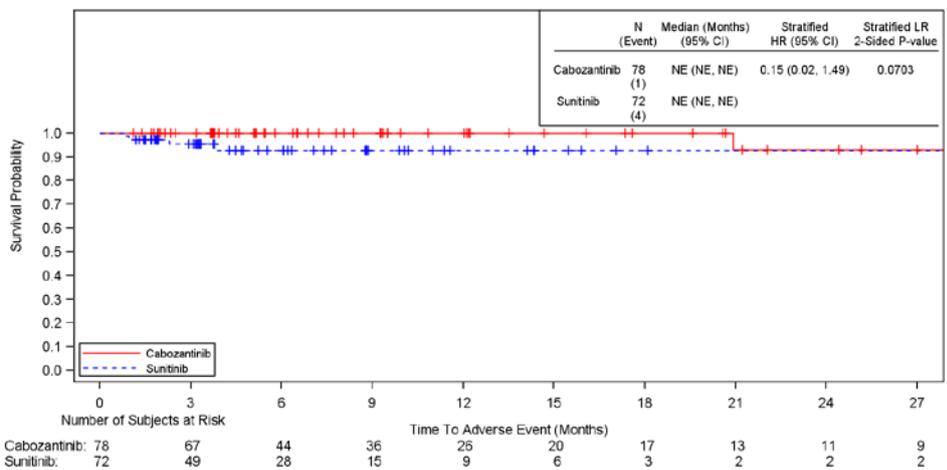


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Lymphozytenzahl vermindert mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

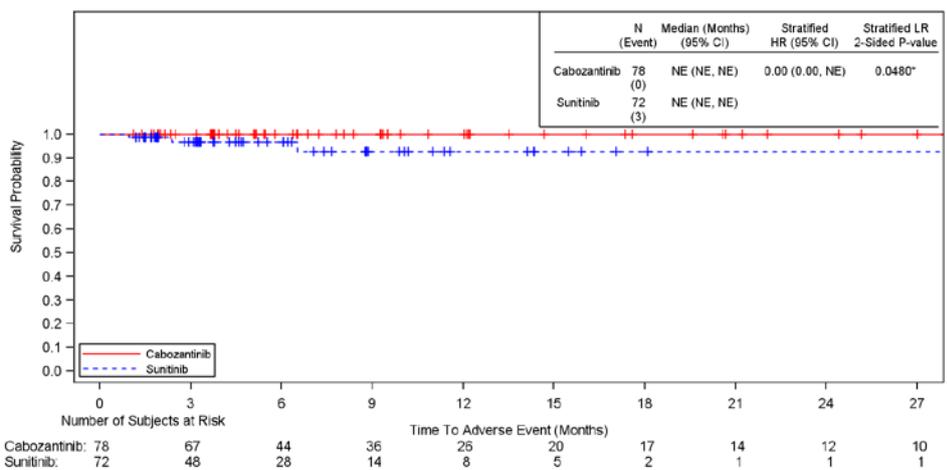


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Neutrophilenzahl vermindert mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

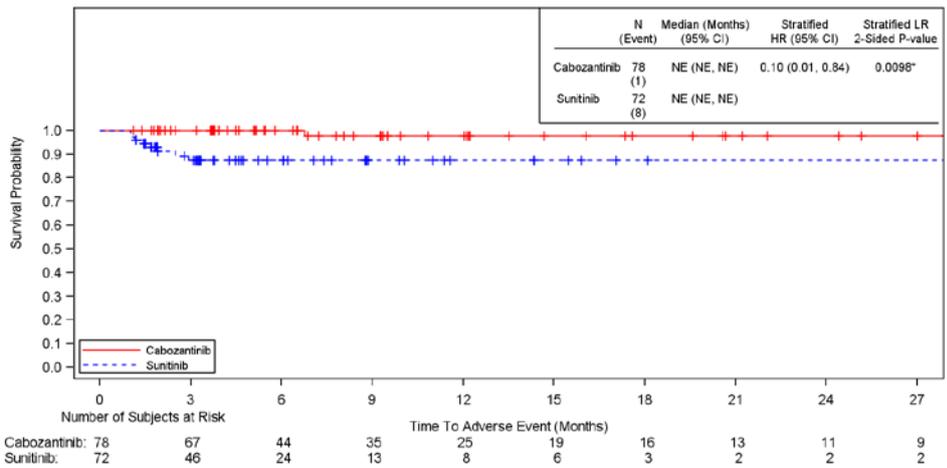


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Thrombozytenzahl vermindert mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

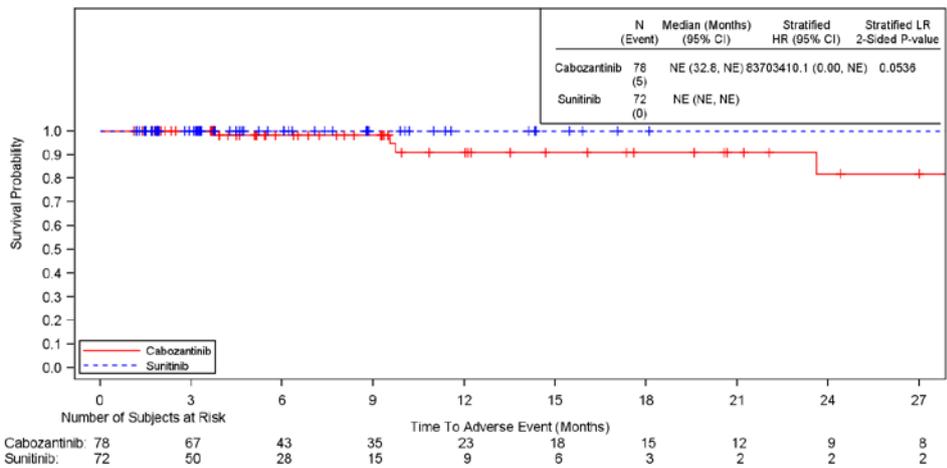


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Gewicht vermindert mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

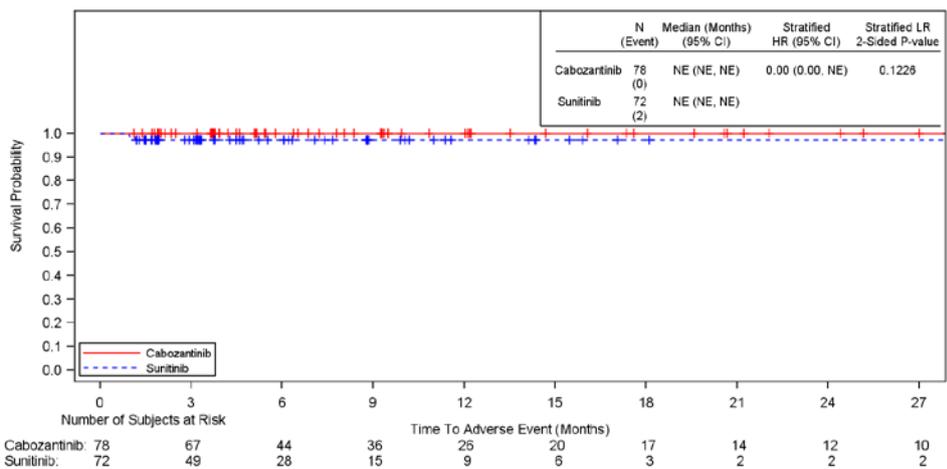


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Weiße Blutzellen vermindert mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

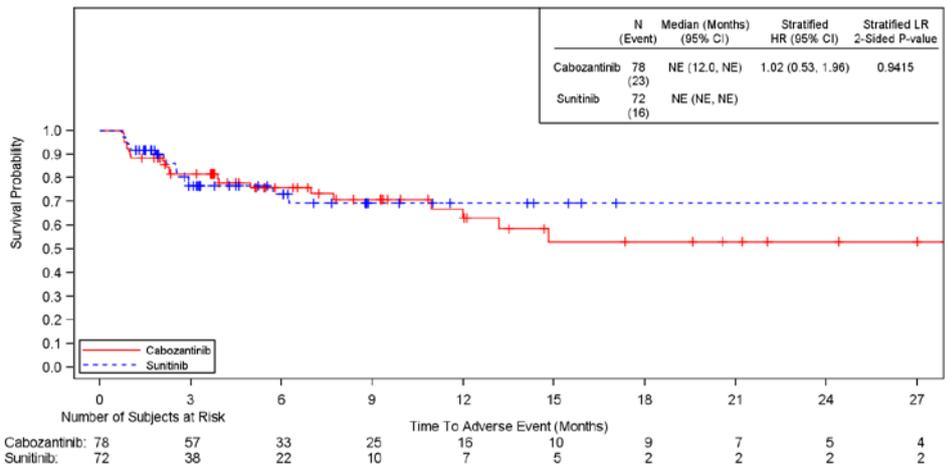


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

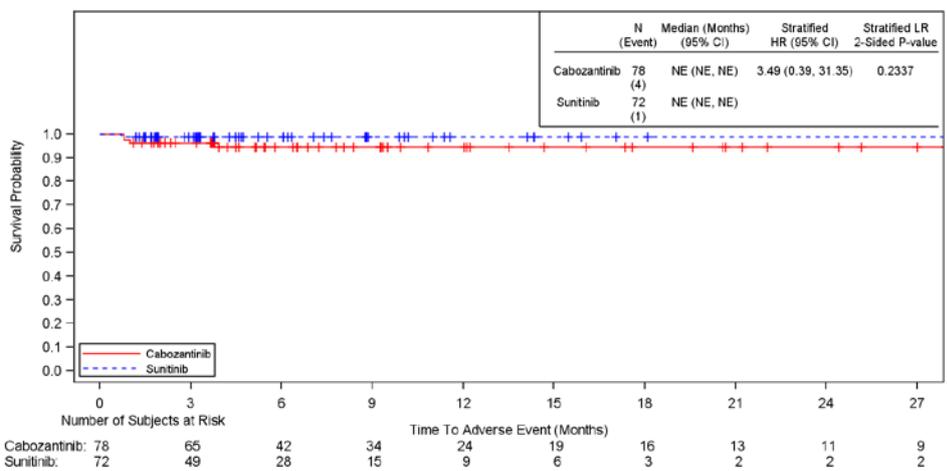


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Appetit vermindert mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

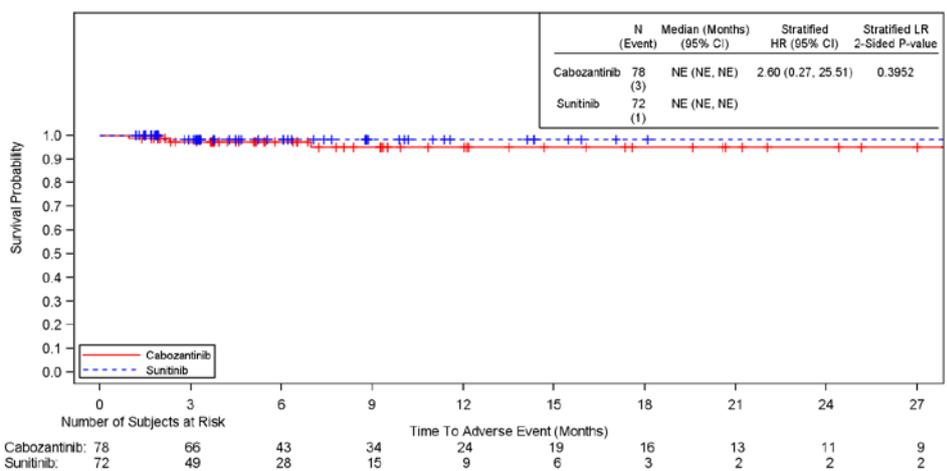


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Dehydrierung mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

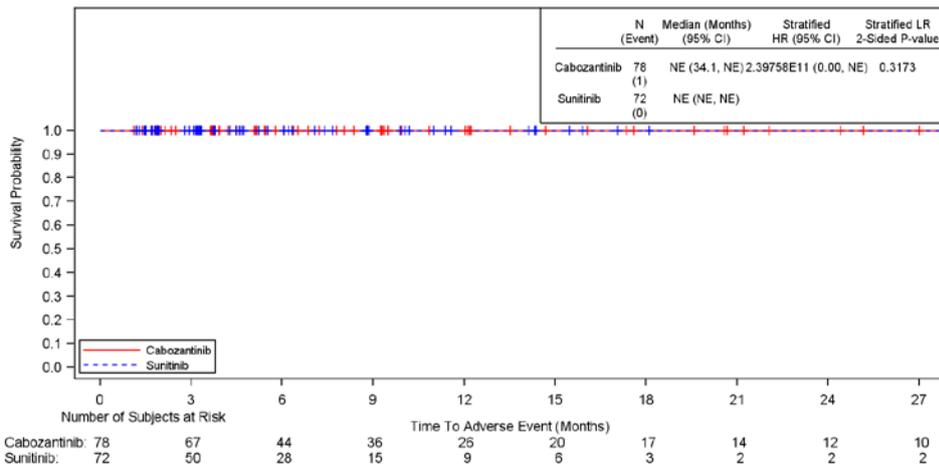


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Hyperkalzämie mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

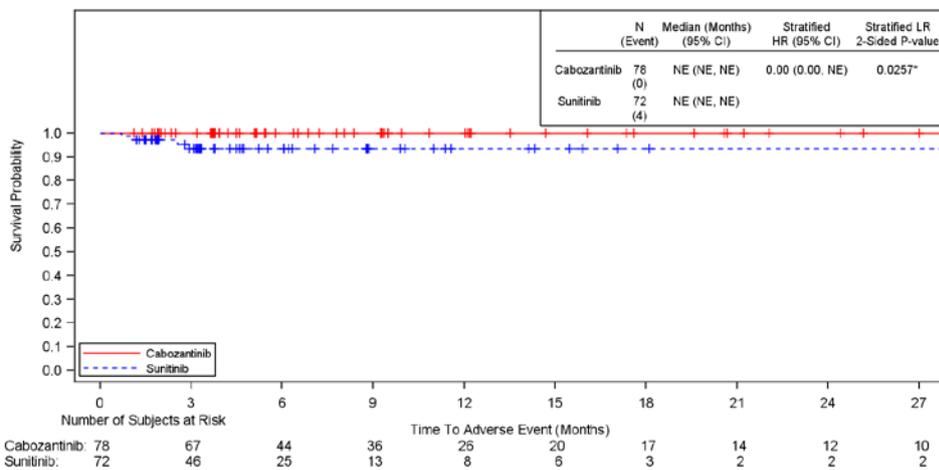


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Hyperglykämie mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

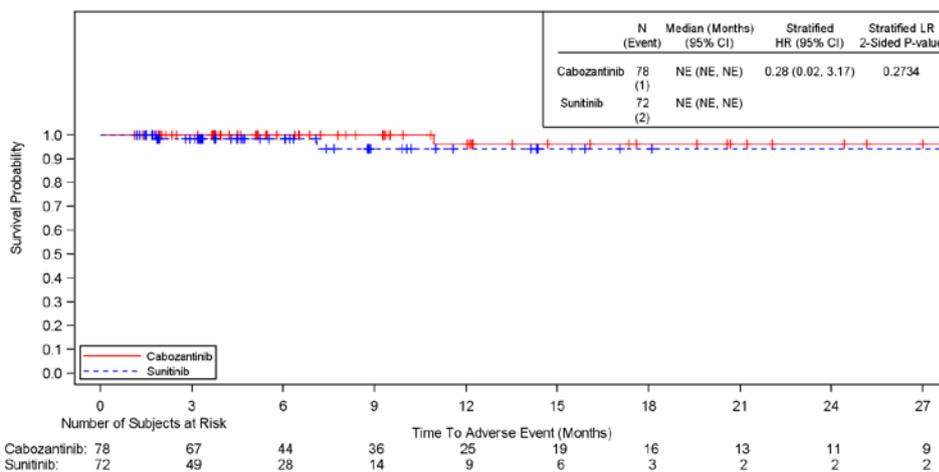


Abbildung 66: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Hyperkalzämie mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

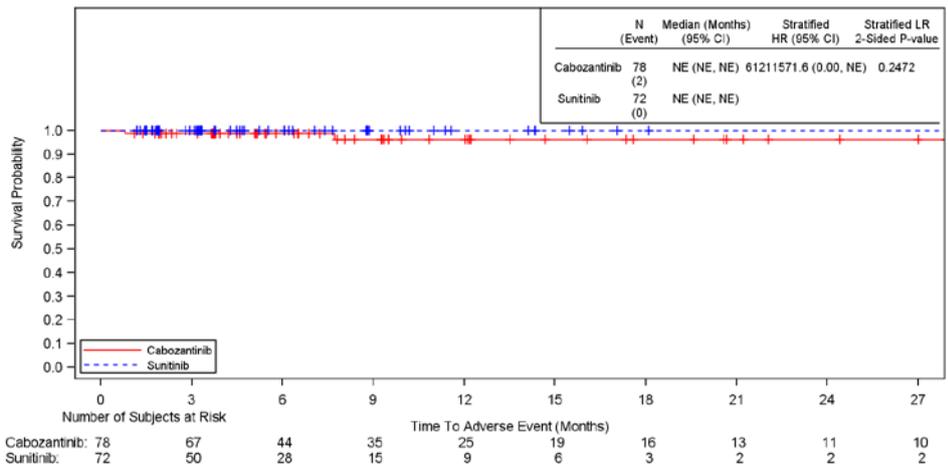


Abbildung 67: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Hypokalzämie mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

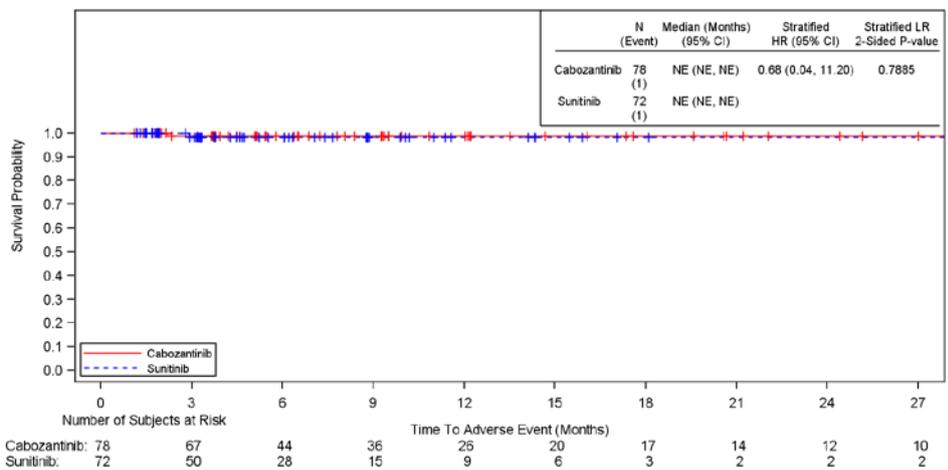


Abbildung 68: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Hypoglykämie mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

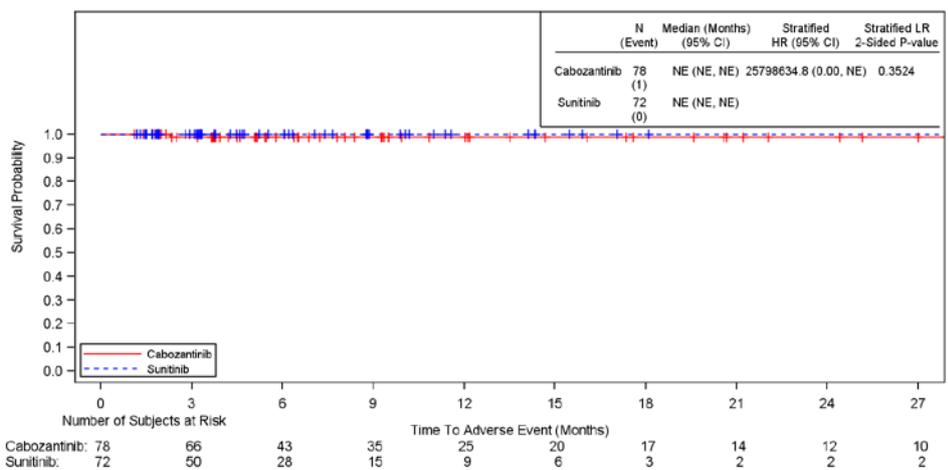


Abbildung 69: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Hypokalzämie mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

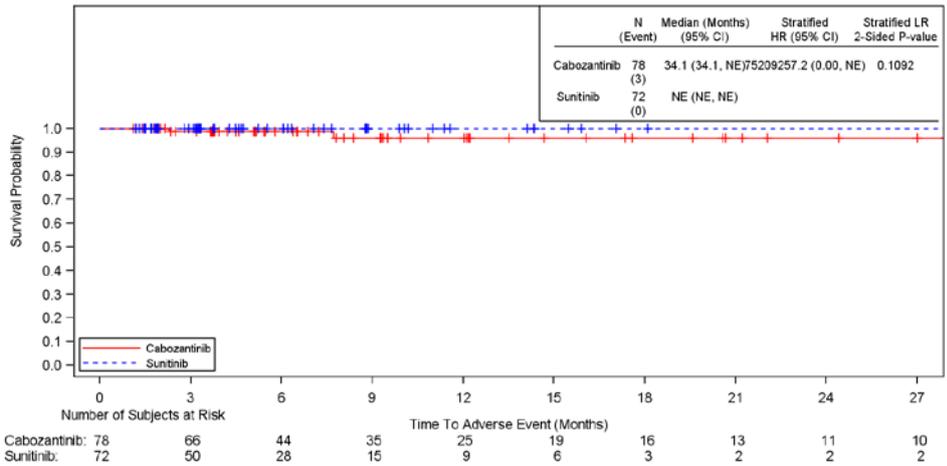


Abbildung 70: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Hypomagnäsemie mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

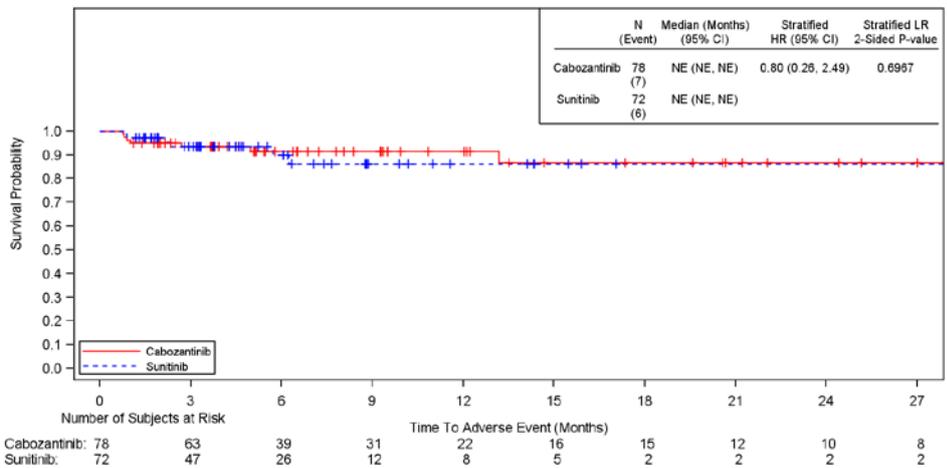


Abbildung 71: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Hyponaträmie mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

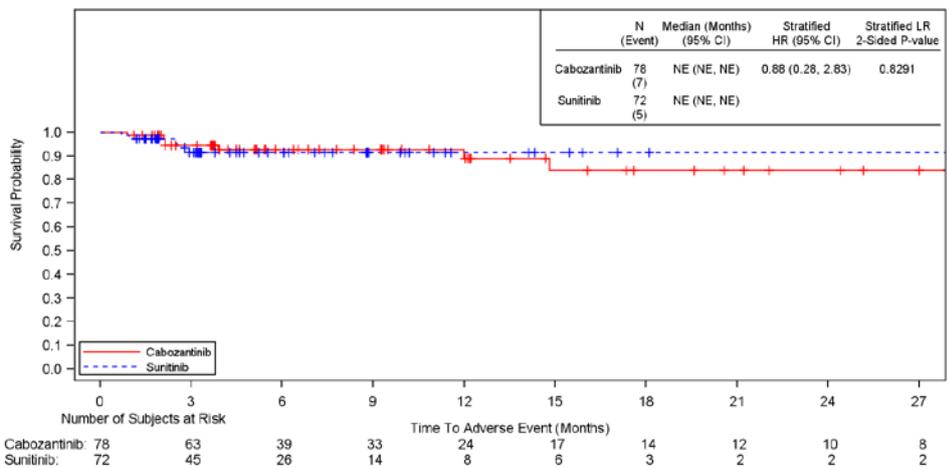


Abbildung 72: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Hypophosphatämie mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

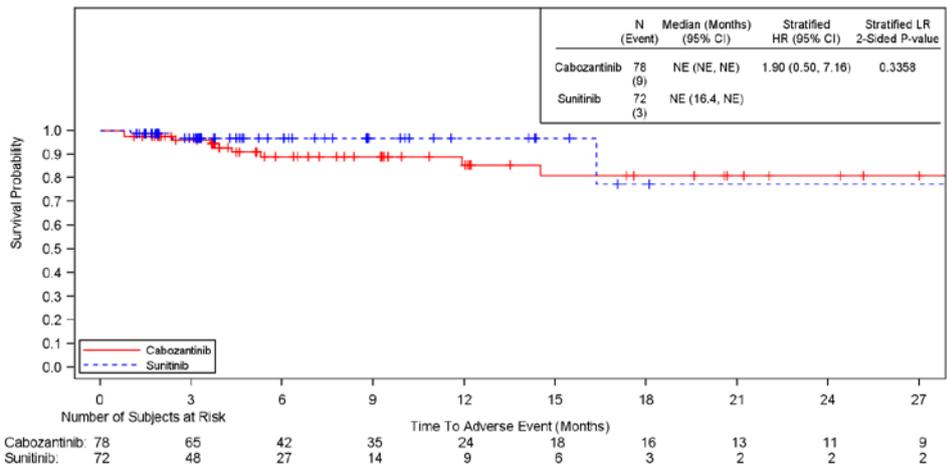


Abbildung 73: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

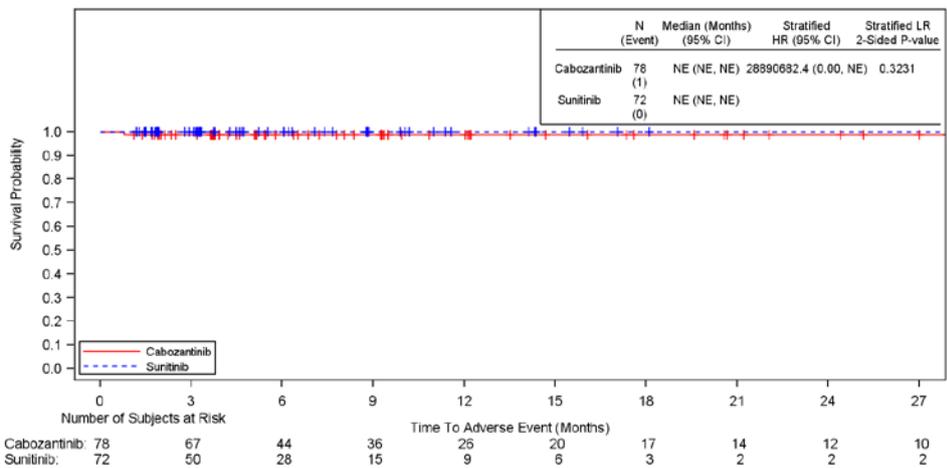


Abbildung 74: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Arthralgie mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

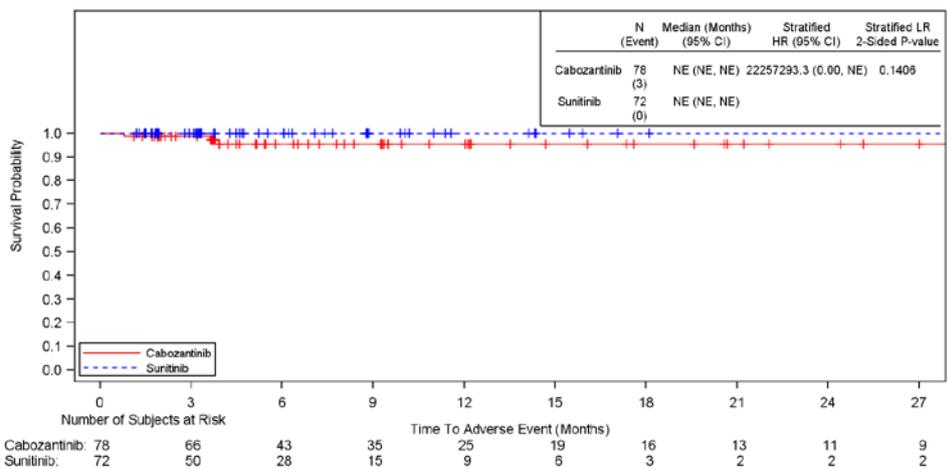


Abbildung 75: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Rückenschmerzen mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

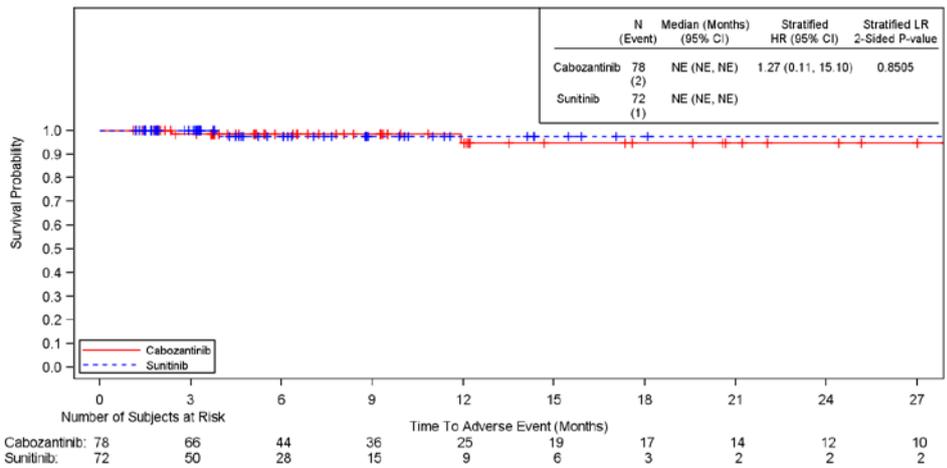


Abbildung 76: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Knochenschmerzen mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

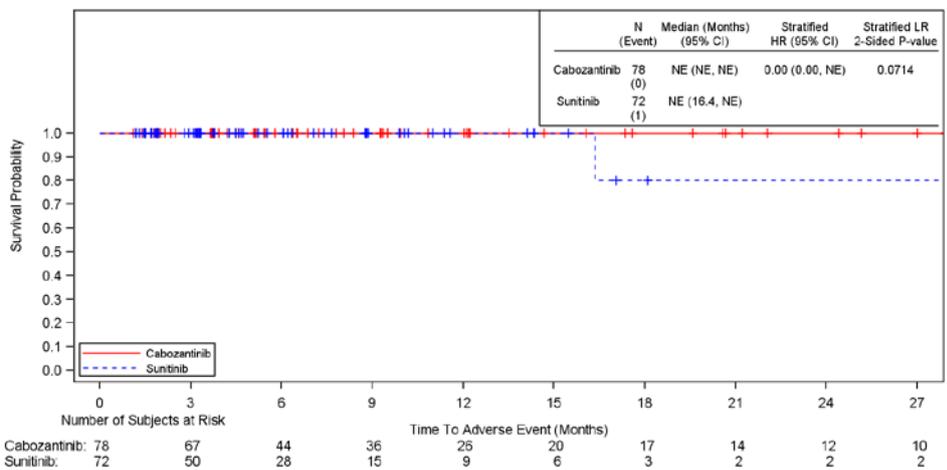


Abbildung 77: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Muskelschwäche mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

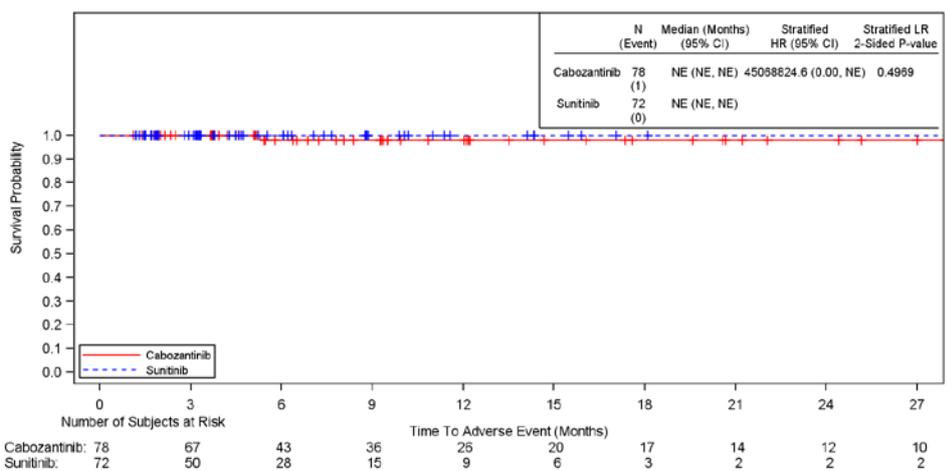


Abbildung 78: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Muskuloskeletaler Brustschmerz mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

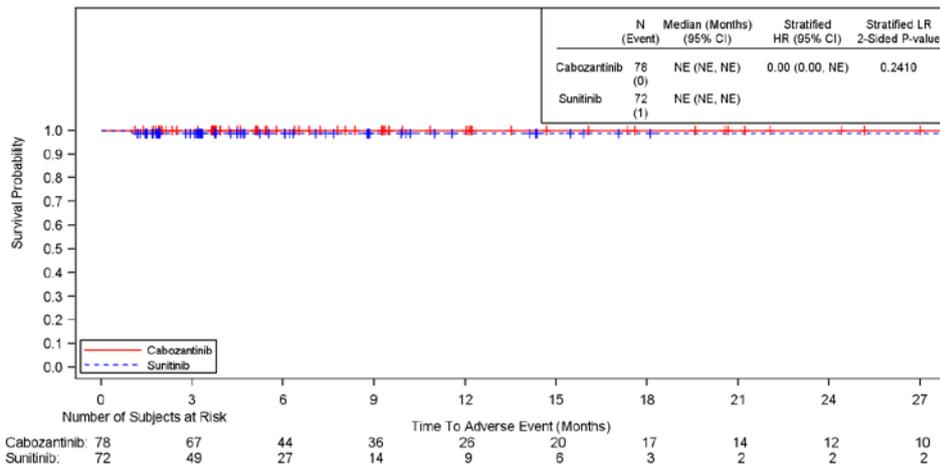


Abbildung 79: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Myalgie mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

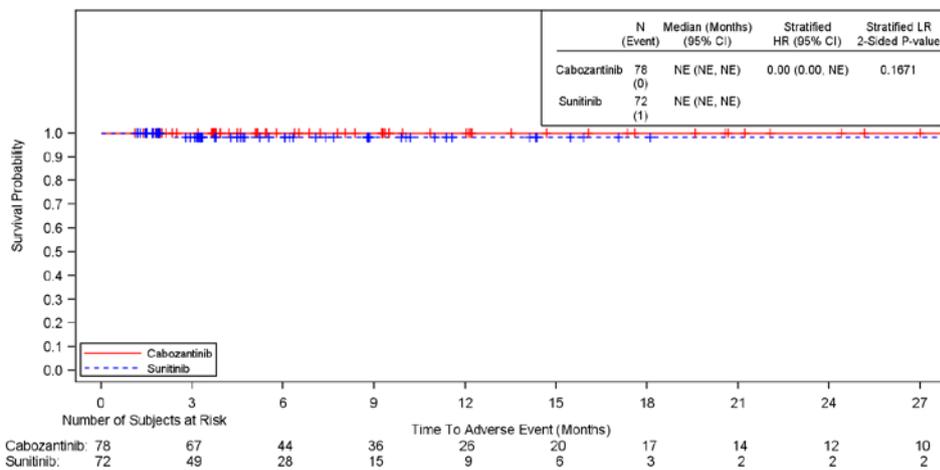


Abbildung 80: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Nackenschmerzen mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

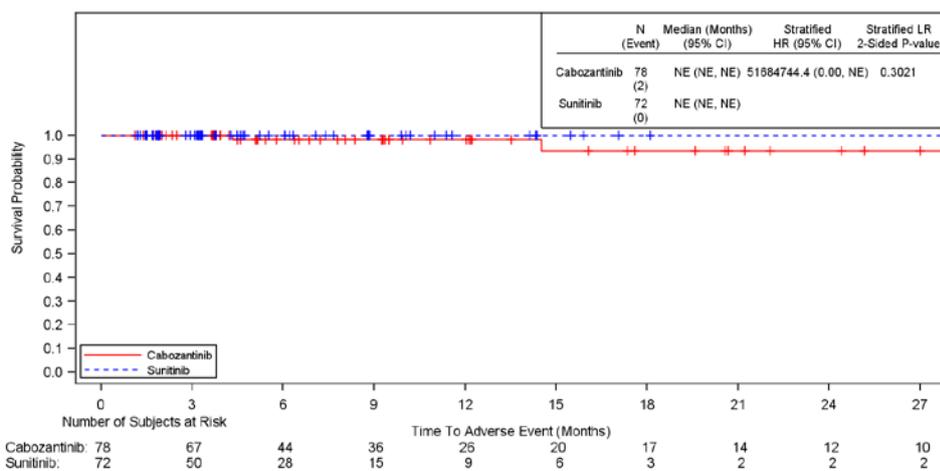


Abbildung 81: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Schmerzen in den Extremitäten mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

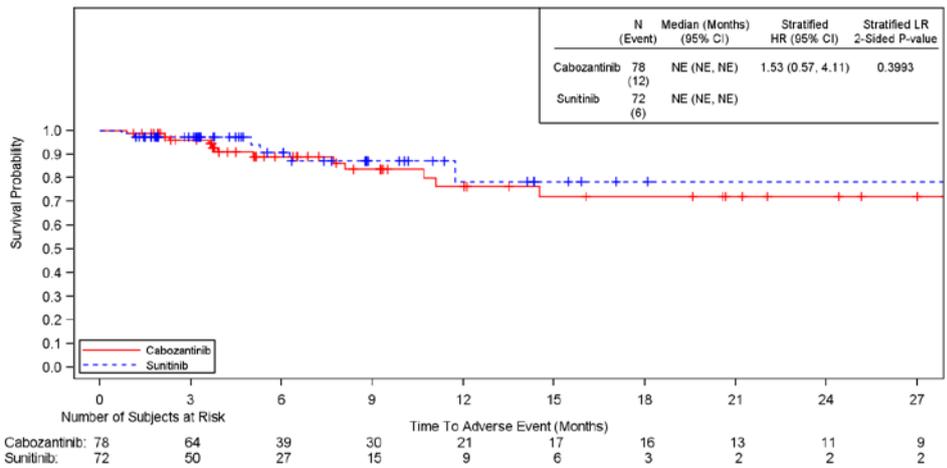


Abbildung 82: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen des Nervensystems mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

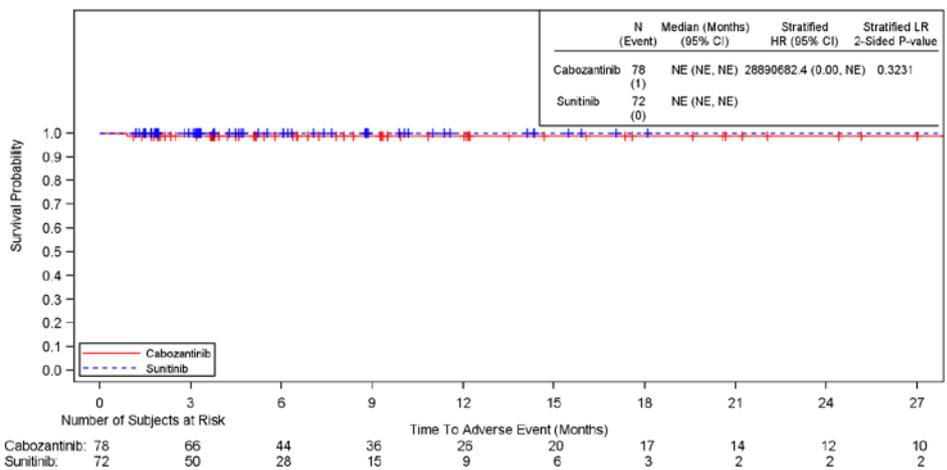


Abbildung 83: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Ataxie mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

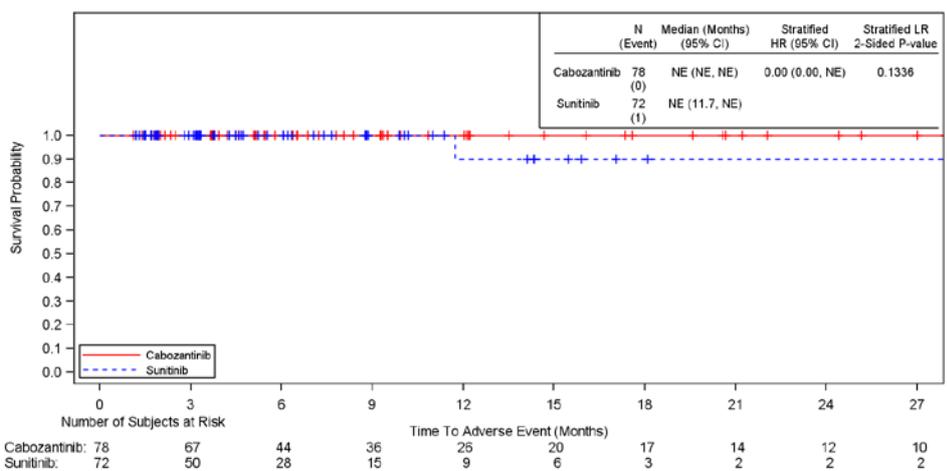


Abbildung 84: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Schlaganfall mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

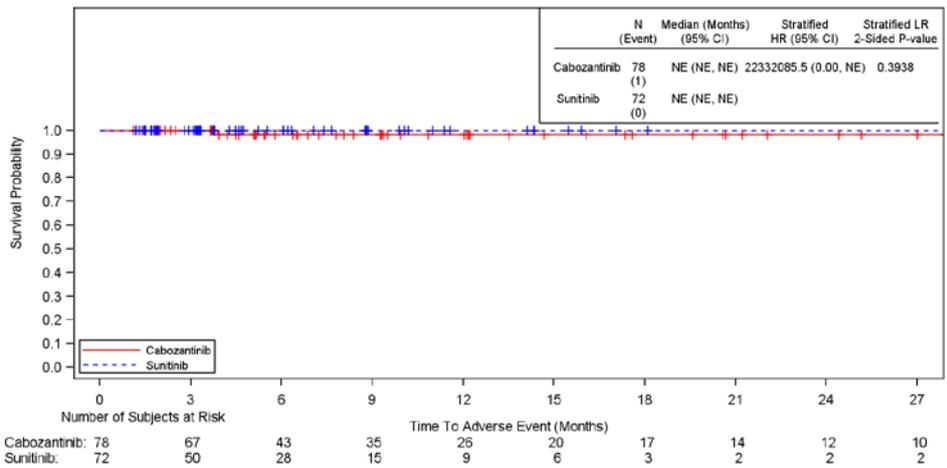


Abbildung 85: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Schwindel mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

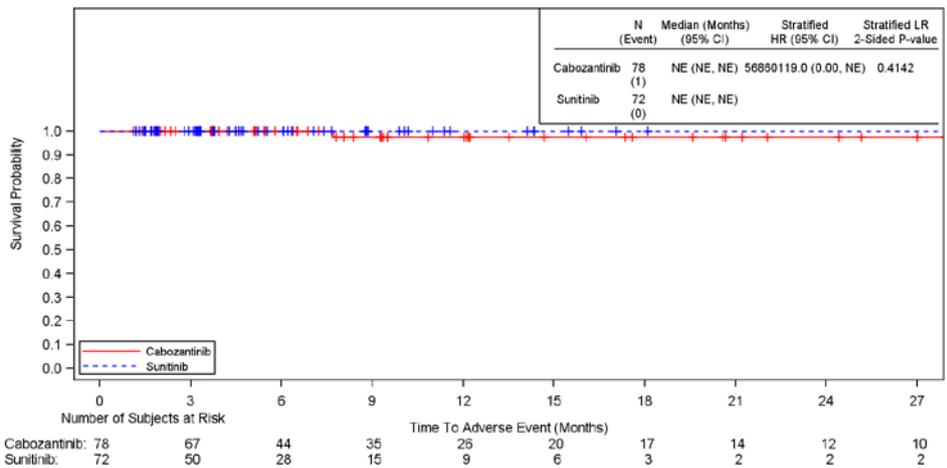


Abbildung 86: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Intrakranielle Blutung mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

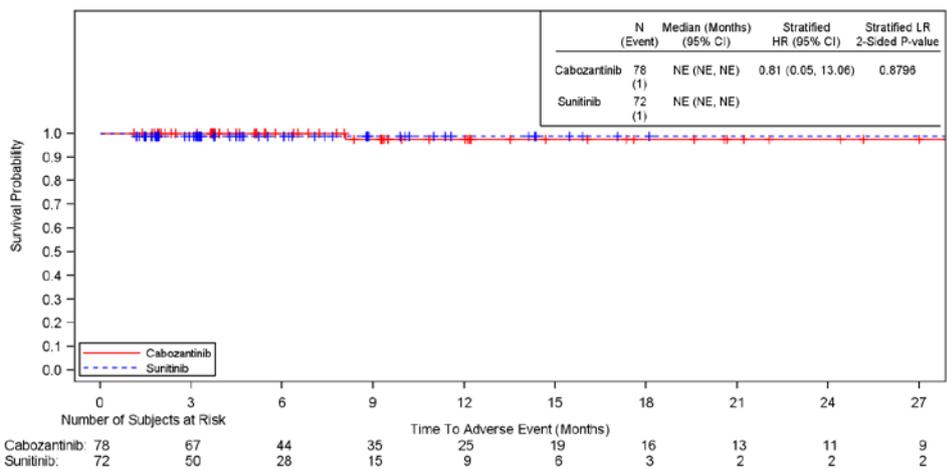


Abbildung 87: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Kopfschmerzen mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

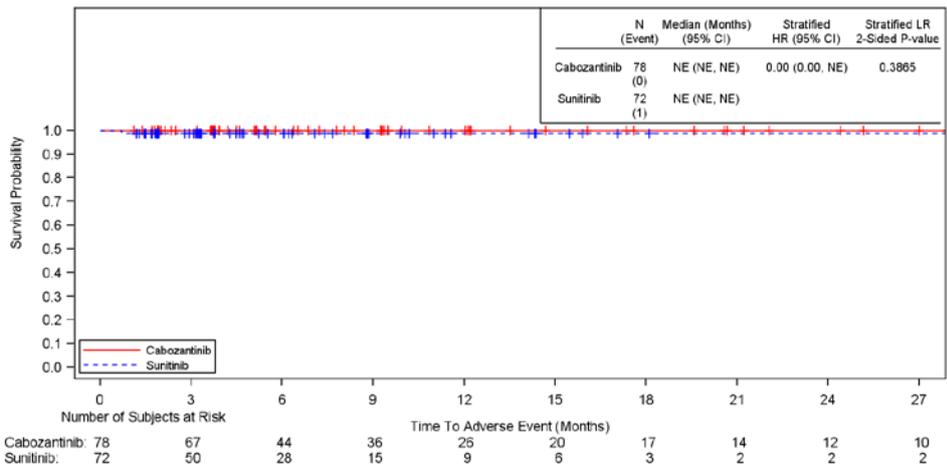


Abbildung 88: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Erkrankung des Hypoglossalnervs mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

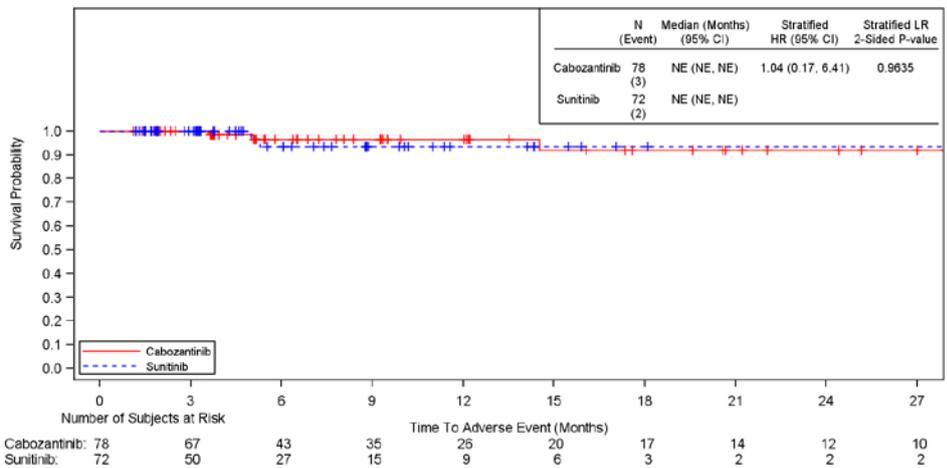


Abbildung 89: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Erkrankung des Nervensystems mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

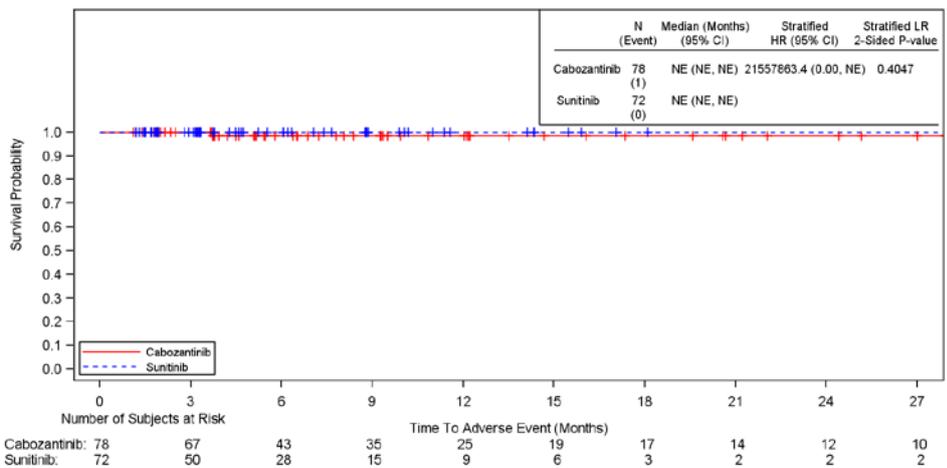


Abbildung 90: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Periphere sensorische Neuropathie mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

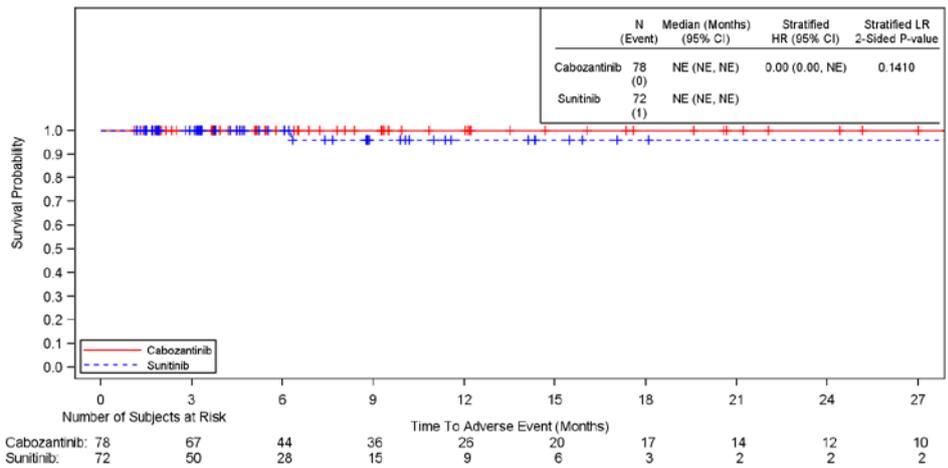


Abbildung 91: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Somnolenz mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

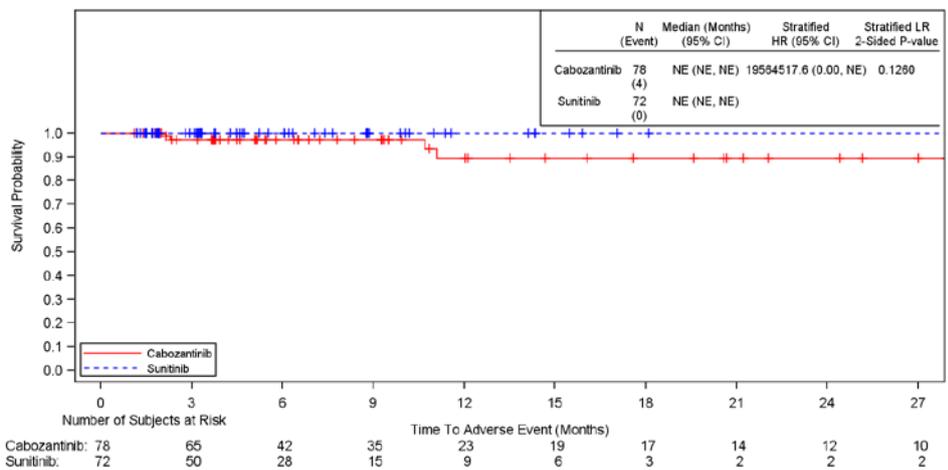


Abbildung 92: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Synkope mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

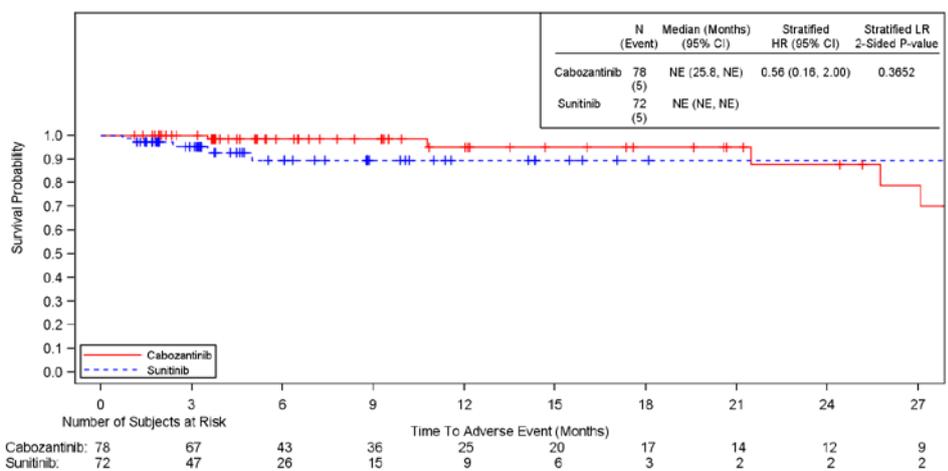


Abbildung 93: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der SOC Nicht kodiert mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

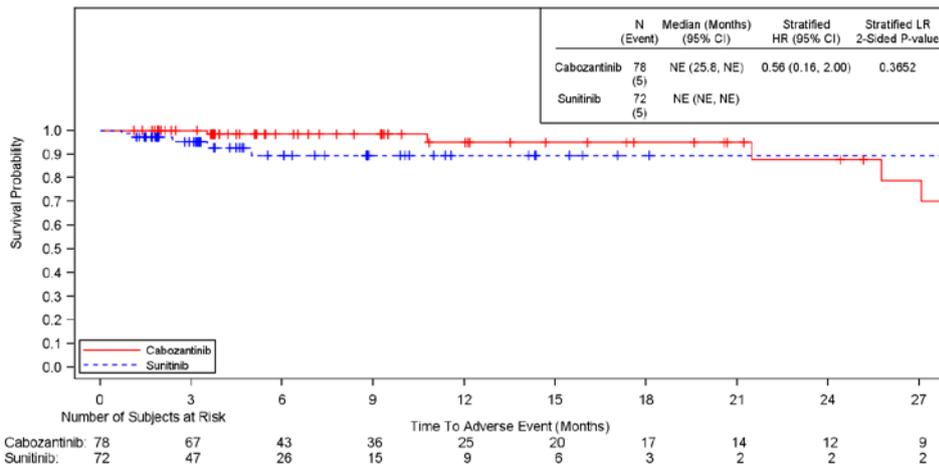


Abbildung 94: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Nicht kodiert mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

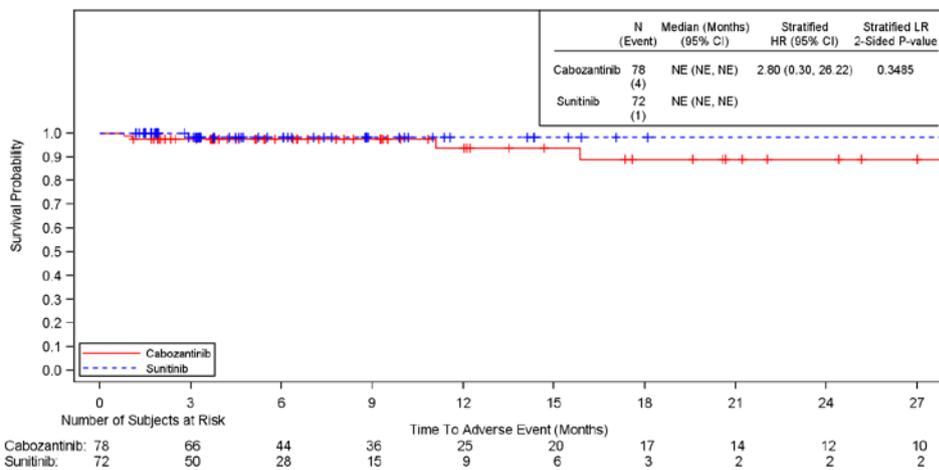


Abbildung 95: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der SOC Psychiatrische Erkrankungen mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

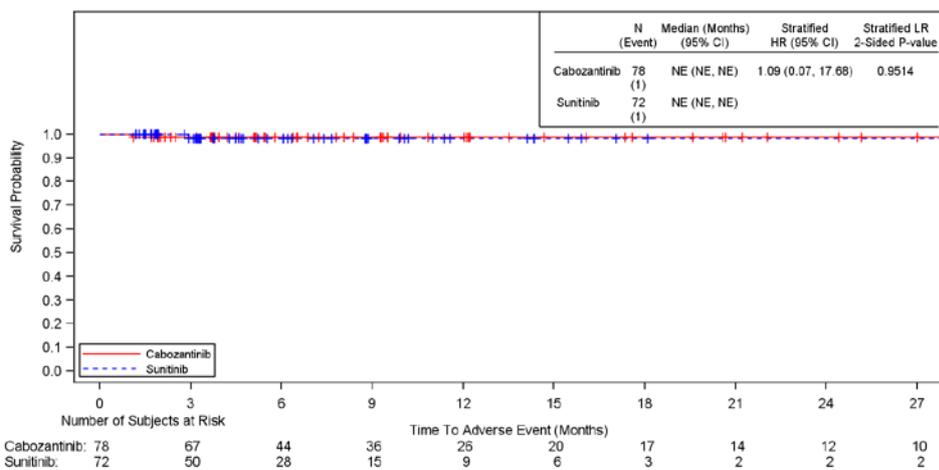


Abbildung 96: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Verwirrter Zustand mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

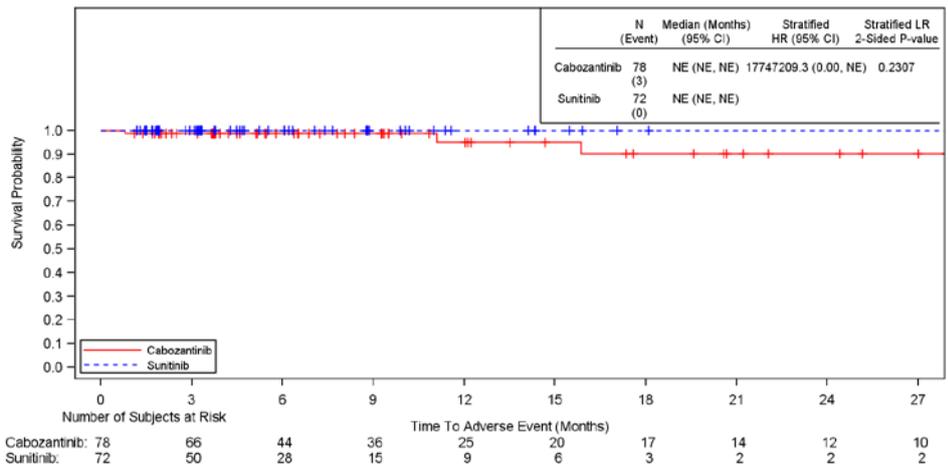


Abbildung 97: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Depression mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

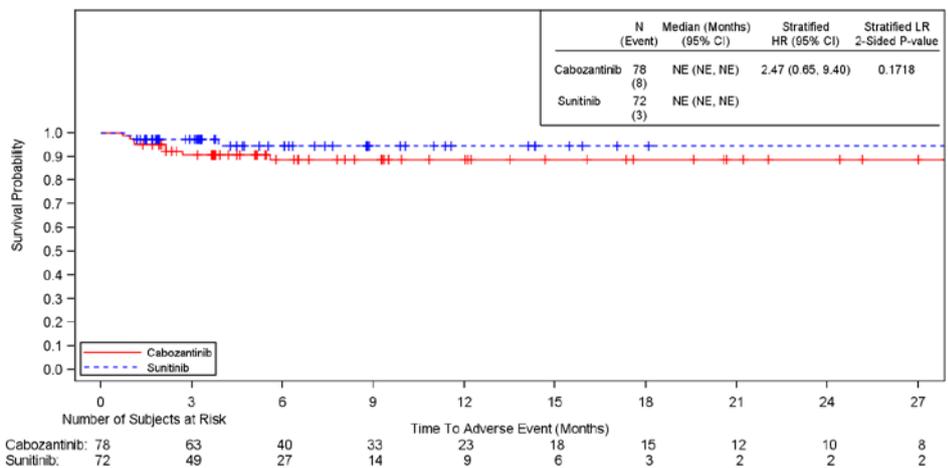


Abbildung 98: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen der Nieren und der Harnwege mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

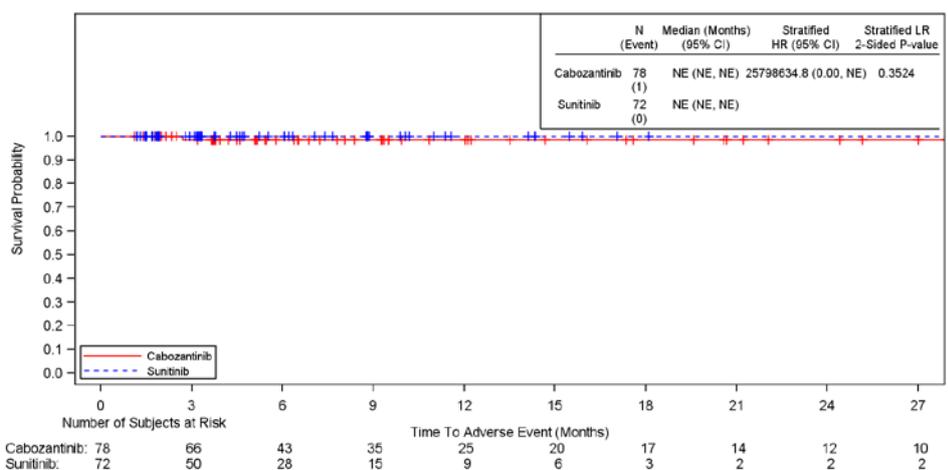


Abbildung 99: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Hämaturie mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

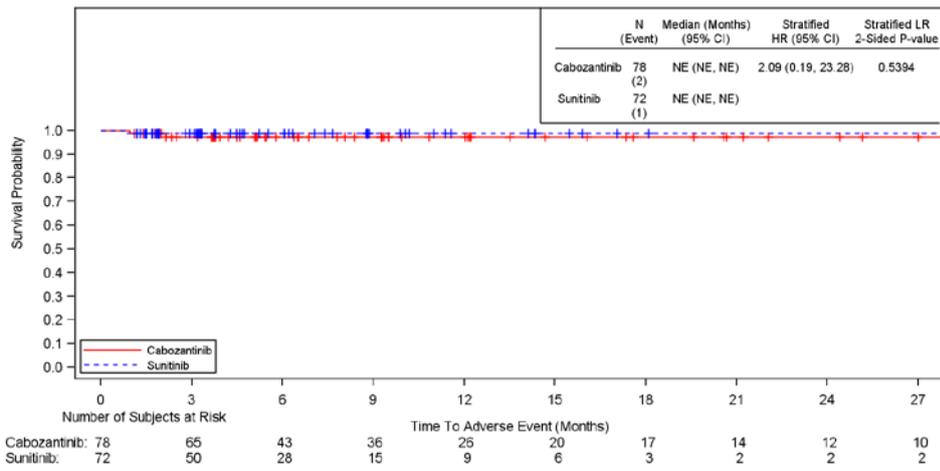


Abbildung 100: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Proteinurie mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

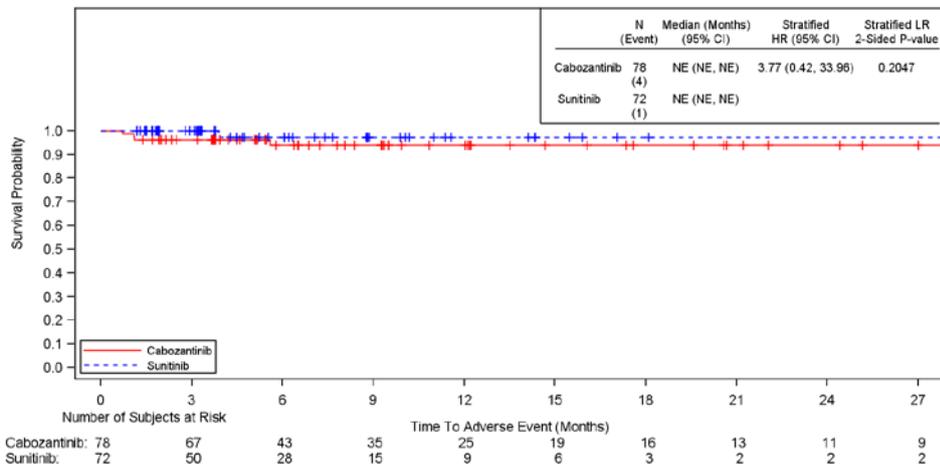


Abbildung 101: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Akutes Nierenversagen mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

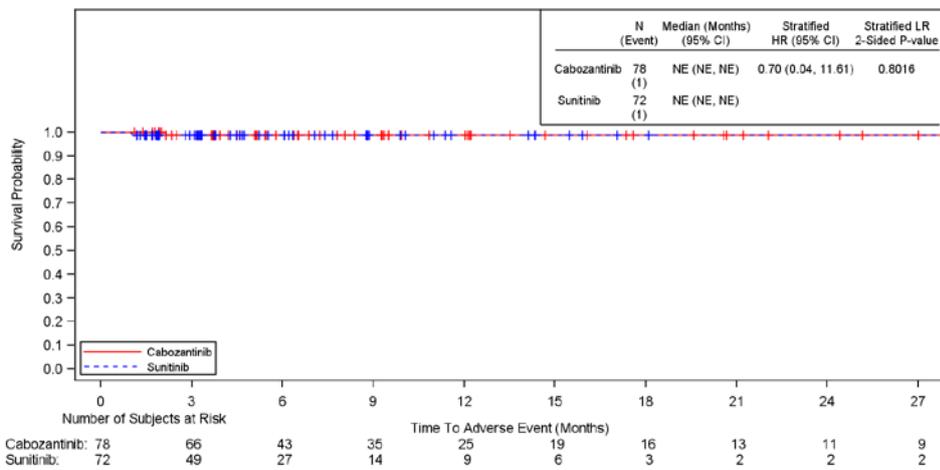


Abbildung 102: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Chronisches Nierenversagen mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

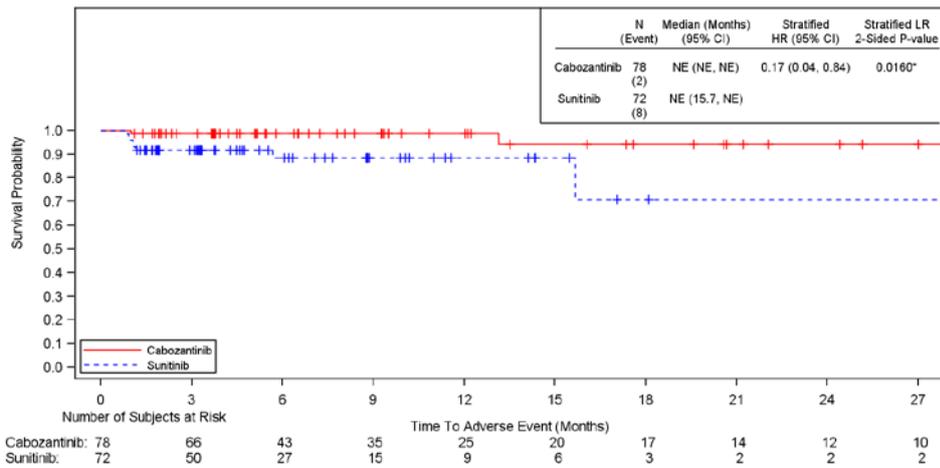


Abbildung 103: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

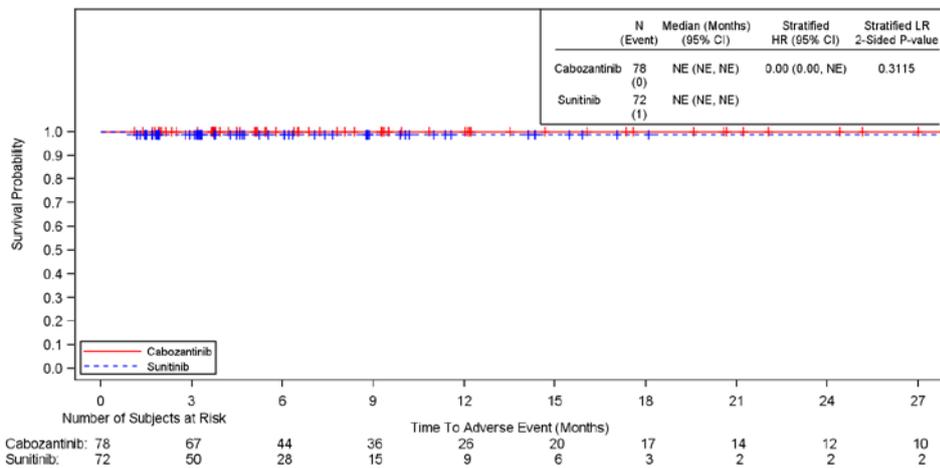


Abbildung 104: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Husten mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

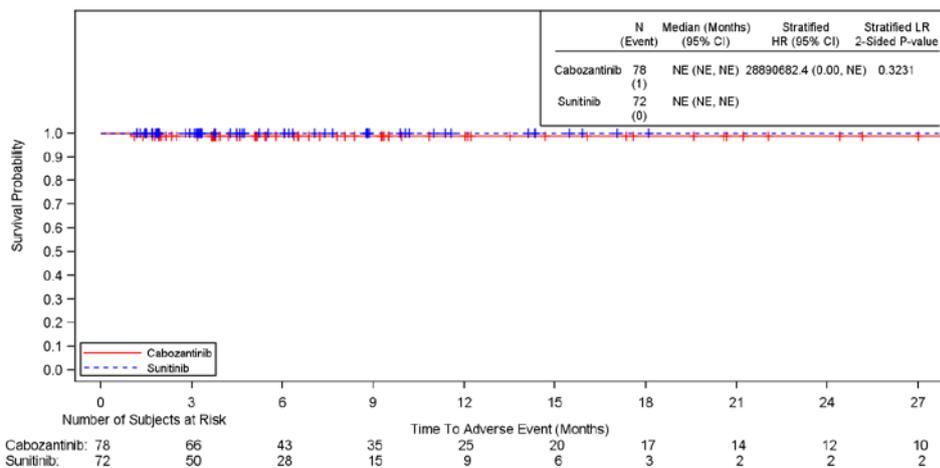


Abbildung 105: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Dysphonie mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

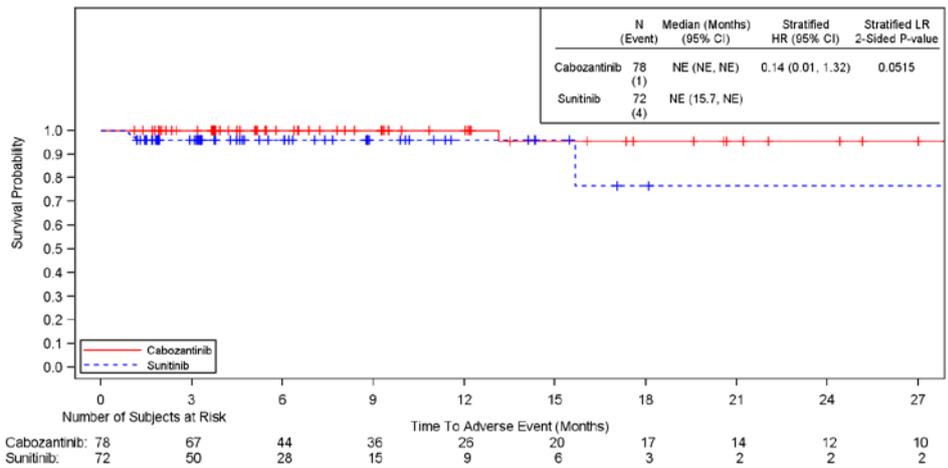


Abbildung 106: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Dyspnoe mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

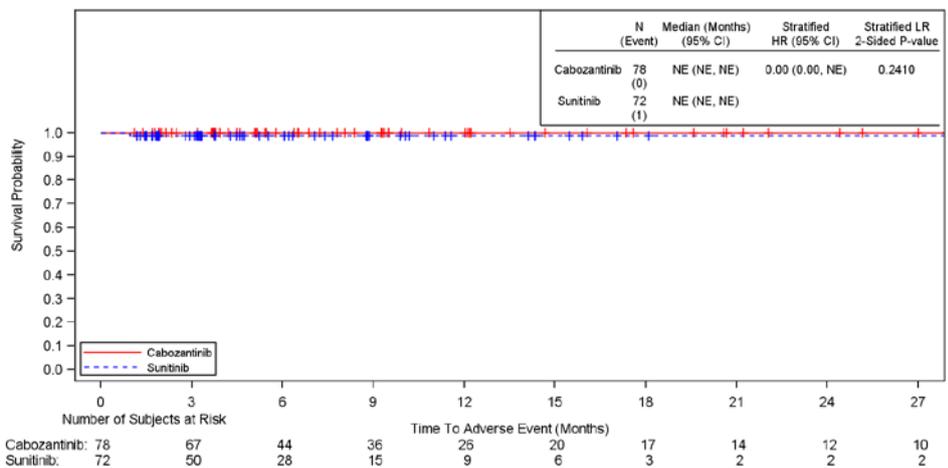


Abbildung 107: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Hypoxie mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

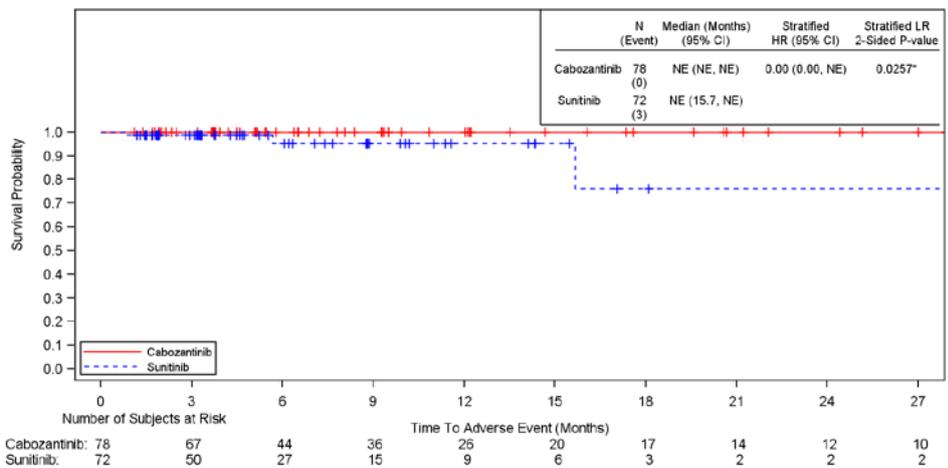


Abbildung 108: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Pleuralerguss mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

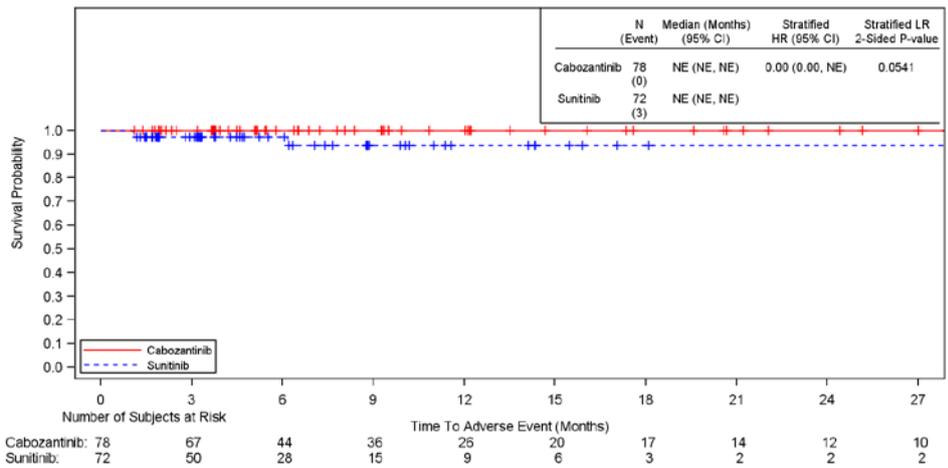


Abbildung 109: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Atemversagen mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

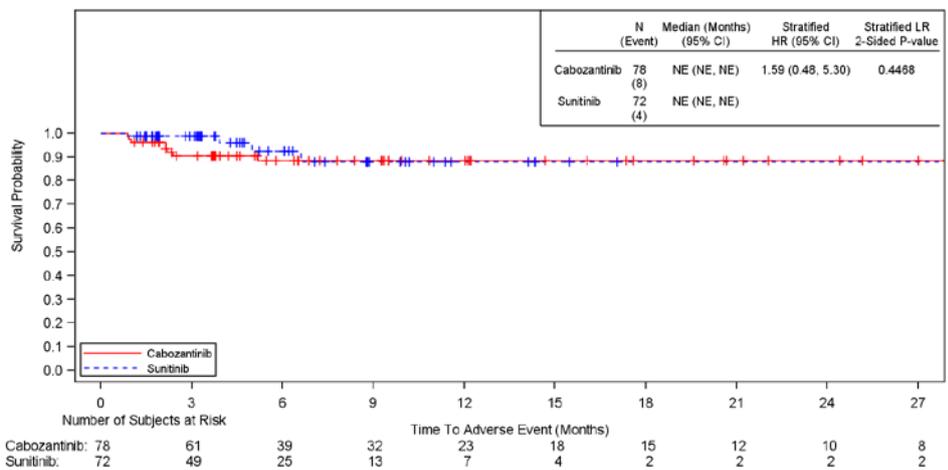


Abbildung 110: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

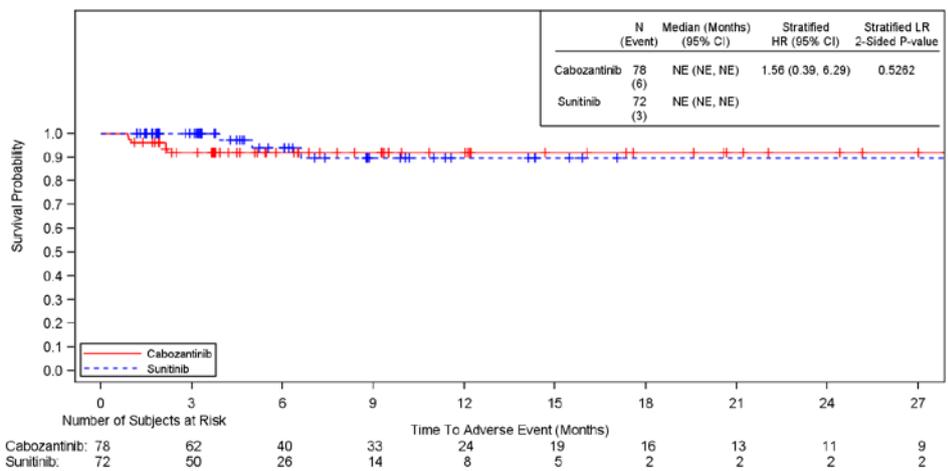


Abbildung 111: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

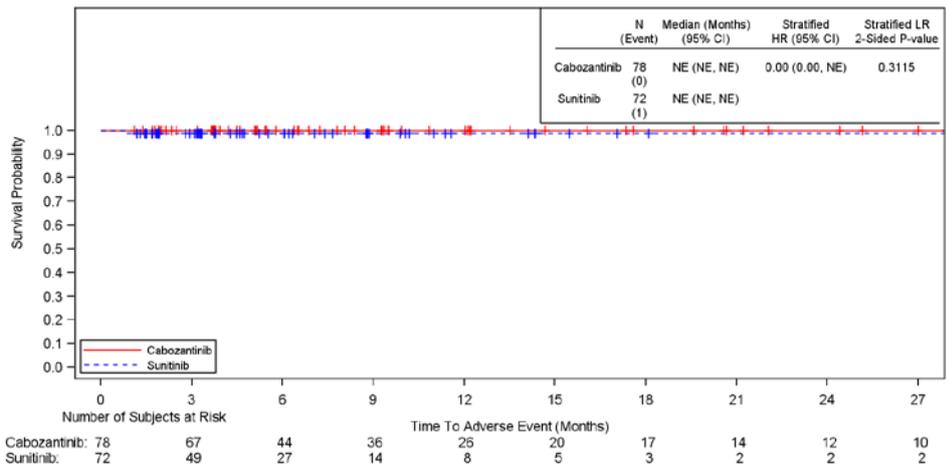


Abbildung 112: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Makulopapulöses Exanthem mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

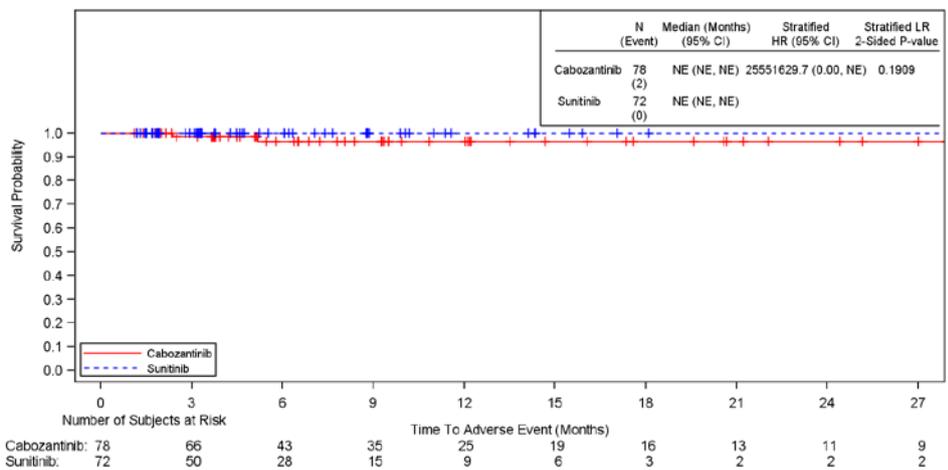


Abbildung 113: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Geschwür der Haut mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

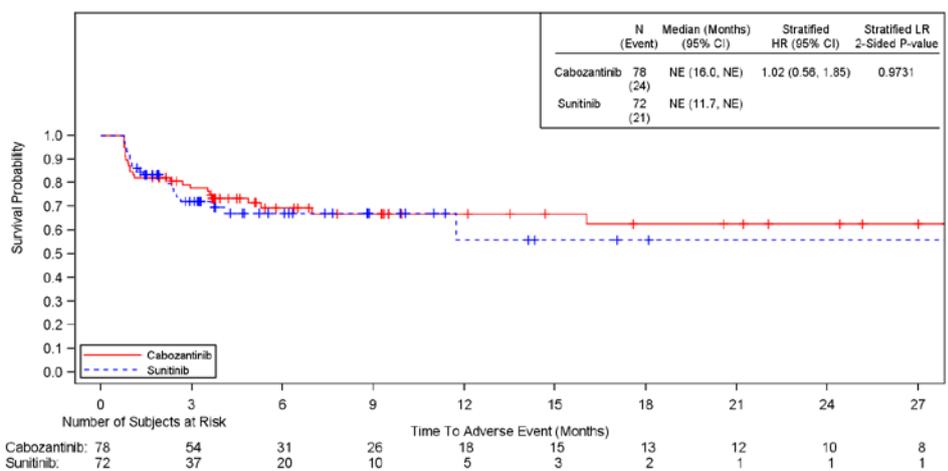


Abbildung 114: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der SOC Gefäßerkrankungen mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

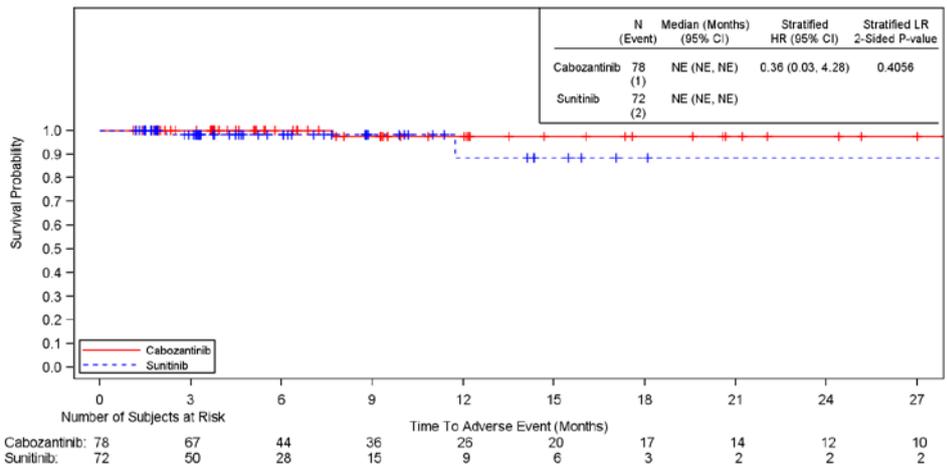


Abbildung 115: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Angiopathie mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

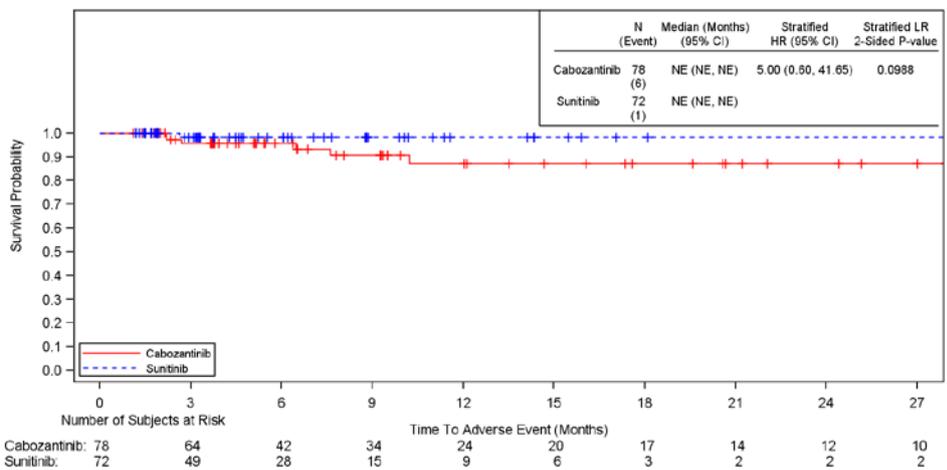


Abbildung 116: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Embolie mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

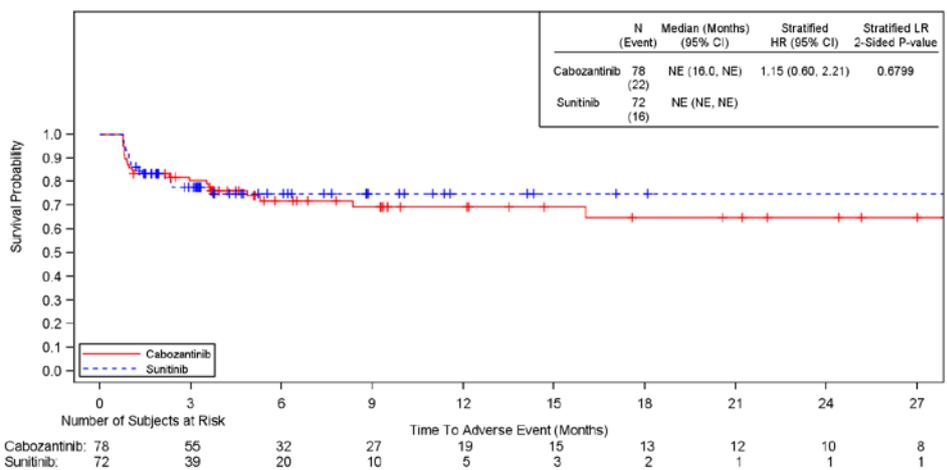


Abbildung 117: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Hypertonie mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

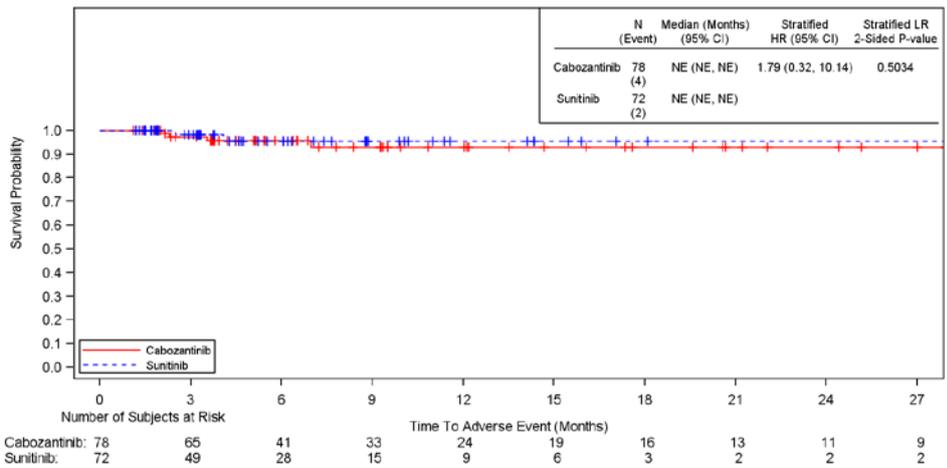


Abbildung 118: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Hypotonie mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

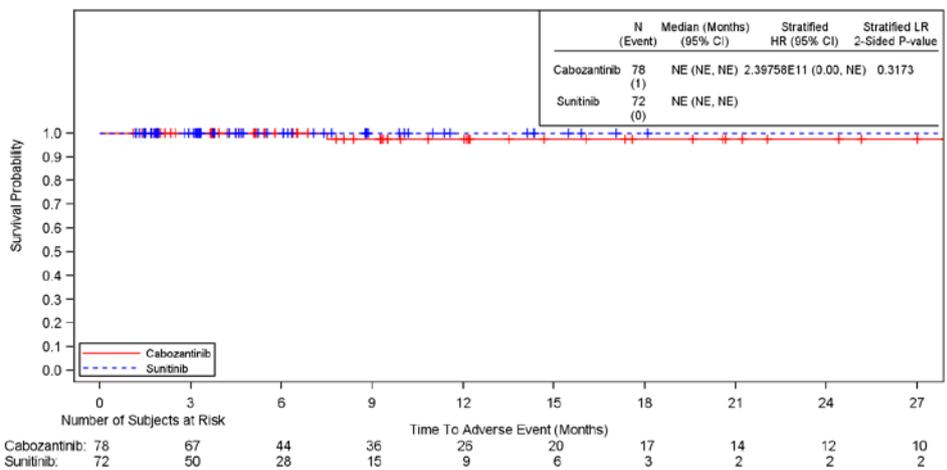


Abbildung 119: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Vena Cava superior Syndrom mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

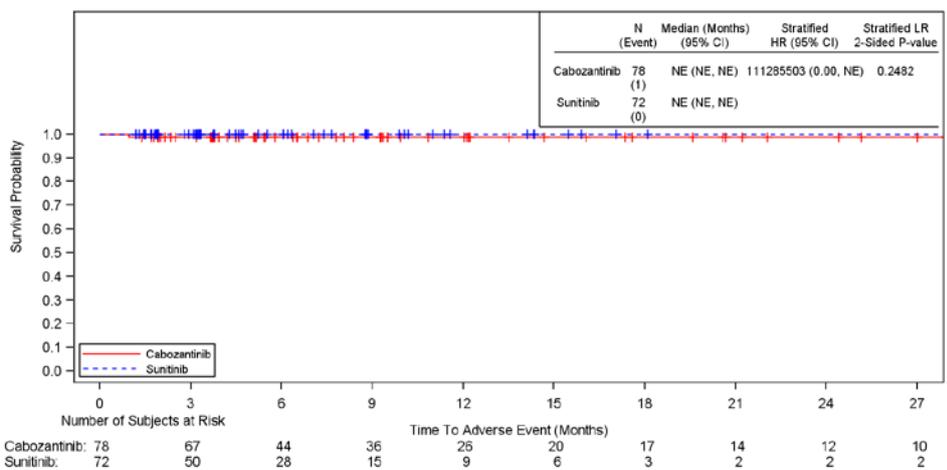


Abbildung 120 Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE der PT Vaskulitis mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 in der CABOSUN-Studie – Analyse vom 1. Juli 2017 (Safety-Population)

Tabelle 4: Interaktionstest der Subgruppenanalysen für spezifische UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 mit mindestens 10 Ereignissen aus der CABOSUN-Studie – Safety Population

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe¹ Cabozantinib vs. Sunitinib					
Follow-up Analyse 01. Juli 2017, Safety Population							
		Untersuchungen	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyponaträmie	Hypophosphatämie	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Erkrankungen des Nervensystems
Alter	<65 vs. ≥ 65 Jahre	0,1180	0,3544	0,3843	0,3278	0,8744	0,0714
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,1198	0,2655	0,9291	1,0000	0,3866	0,1460
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,4691	0,8015	0,5854	1,0000	0,6342	0,9926
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	0,6684	0,8146	0,8902	0,9097	0,6043	0,9941
Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,7155	0,2653	0,3713	0,4096	0,4324	0,1077
IMDC-Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,5115	0,9650	0,5957	0,9932	0,9923	0,9917
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,7061	0,8475	0,6391	1,0000	0,6169	1,0000
		Nicht codiert	Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gefäßerkrankungen	Hypertonie
Alter	<65 vs. ≥ 65 Jahre	0,9580	0,9861	0,9934	0,9932	0,3492	0,2147
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0,5525	0,6052	0,9936	0,6625	0,2203	0,4235
Ethnische Zugehörigkeit	nicht-weiß vs. weiß	0,9999	0,9930	0,9998	0,9948	0,5506	0,4589
ECOG-Performance Status	0, 1, 2	1,0000	0,9816	1,0000	0,8453	0,5205	0,7976

Knochenmetastasen zu Baseline	ja vs. nein	0,8411	0,9920	0,5430	0,9928	0,3604	0,3948
IMDC-Risikokategorie	intermediäres Risiko vs. ungünstiges Risiko	0,9940	0,9919	0,9944	0,9940	0,3702	0,4221
MET-IHC-Status	positiv vs. negativ vs. fehlend	0,6115	0,9681	0,9774	0,8409	0,2087	0,7218
<p>ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; MET-IHC: Immunohistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; 1: p-Werte aus Cox Regressionsmodell, ohne Stratifizierung</p>							

5.2 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	05.10.2018
Stellungnahme zu	Cabozantinib/Cabometyx® (Nierenzellkarzinom, neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Cabozantinib/Cabometyx® ist zugelassen für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC):</p> <ul style="list-style-type: none">– bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko– bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) [1]. <p>Der pU hat für Cabozantinib zum 15.06.2018 ein Dossier für die frühe Nutzenbewertung in der Erstlinientherapie beim G-BA eingereicht (Vorgangsnummer 2018-06-015-D-367), welches Gegenstand der aktuellen Nutzenbewertung durch das IQWiG vom 13.09.2018 ist.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Cabozantinib zur Behandlung von nicht vorbehandelten Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem oder hohem Risiko wurde durch den G-BA wie folgt definiert (Stand der Information gemäß G-BA-Homepage ist November 2017):</p> <p>Nicht vorbehandelte Erwachsene</p> <ol style="list-style-type: none">a. mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und mittlerem Risiko (1–2 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)<ul style="list-style-type: none">• Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder eine Monotherapie mit Pazopanib oder Sunitinibb. mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und hohem Risiko (≥ 3 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)<ul style="list-style-type: none">• Temsirolimus	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Grundlage der aktuellen Nutzenbewertung sind die Ergebnisse des 3. Datenschnittes der CABOSUN-Studie, die Cabozantinib gegenüber Sunitinib vergleicht.</p> <p>Zu folgenden Aspekten der Nutzenbewertung nimmt BMS Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie2. Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
<p>1. Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die zVT für Cabozantinib wurde durch den G-BA wie folgt definiert (Stand der Information gemäß G BA-Homepage ist November 2017):</p> <p>Nicht vorbehandelte Erwachsene</p> <ol style="list-style-type: none">a. mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und mittlerem Risiko (1–2 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)<ul style="list-style-type: none">• Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder eine Monotherapie mit Pazopanib oder Sunitinibb. mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und hohem Risiko (≥ 3 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien)<ul style="list-style-type: none">• Temsirolimus	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur Festlegung der zVT für die Patienten mit einer Erstlinientherapie ist anzumerken, dass für Patienten mit hohem Risiko neben Temsirolimus auch Sunitinib und Pazopanib zweckmäßige Therapieoptionen darstellen und somit als zVT zu berücksichtigen sind.</p> <p>Erstens sind für Patienten mit hohem Risiko auch Phase-III-Studiendaten für Sunitinib und Pazopanib verfügbar und zweitens empfehlen die Leitlinien für dieses Patientenkollektiv keineswegs ausschließlich Temsirolimus. Dies ist im Folgenden ausgeführt.</p> <p><i>Evidenzlage für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil</i></p> <p>Der Zulassung von Temsirolimus für Patienten mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom und hohem Risiko liegt die Phase-III ARCC-Studie zugrunde [2]. In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die mindestens drei von sechs Risikofaktoren erfüllten (Serum-LDH-Spiegel, Hämoglobin-Wert, korrigierter Serumkalzium-Spiegel, Zeit seit Erstdiagnose, Karnofsky-Performance-Status und Vorliegen von Metastasen in verschiedenen Organen). Diese Kriterien entsprechen weder den MSKCC- noch den IMDC-Kriterien, die Studienautoren berichten jedoch, dass ca. 70 % der Patienten eine ungünstige Prognose nach MSKCC-Kriterien aufwiesen. In der Studie zeigte Temsirolimus eine Überlegenheit gegenüber einer Monotherapie mit Interferon-alfa hinsichtlich des Gesamtüberlebens der Patienten (HR = 0,73 [95 %-KI: 0,58; 0,92]) [2]. Es ist jedoch kritisch anzumerken, dass unklar ist, ob die Dosierung von Interferon-alfa in der Studie zulassungskonform erfolgt ist, da die Fachinformation keine Angaben zur Monotherapie mit Interferon-alfa macht [3].</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für Sunitinib und Pazopanib wurde bislang keine Studie durchgeführt, die ausschließlich Patienten mit hohem Risiko einschließt. Jedoch liegen Daten aus Studien vor, die Patienten mit jeglichem Risiko eingeschlossen haben und somit auch Informationen über Patienten mit hohem Risiko liefern. Die Zulassungsstudie NCT00083889 verglich Sunitinib mit Interferon-alfa [4, 5]. Dabei zeigte sich bei Patienten mit hohem Risiko ein numerischer Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens zu Gunsten von Sunitinib, der jedoch aufgrund der geringen Patientenzahl keine statistische Signifikanz erreichte (HR = 0,660 [95 %-KI: 0,360; 1,207]) [4]. In der Studie COMPARZ wurden Sunitinib und Pazopanib verglichen [6, 7]. Dabei zeigte sich ein numerischer Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens zu Gunsten von Pazopanib bei Patienten mit hohem Risiko (HR = 0,85 [95 %-KI: 0,56; 1,28]) [6].</p> <p>Zusammenfassend belegen die aufgeführten Studien die Wirksamkeit von Sunitinib und Pazopanib bei Patienten mit hohem Risiko und geben keinen Hinweis auf eine Unterlegenheit oder gar Unzweckmäßigkeit dieser Therapieoptionen gegenüber Temsirolimus. Somit ist der Ausschluss von Sunitinib und Pazopanib aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit hohem Risiko im Anwendungsgebiet auf Basis der vorliegenden Evidenz nicht nachvollziehbar.</p> <p><i>Empfehlungen der Leitlinien</i></p> <p>In den deutschen, europäischen und nordamerikanischen Leitlinien wird übereinstimmend eine systemische Erstlinientherapie mit den VEGF-Signalweginhibitoren Sunitinib oder Pazopanib empfohlen [8-15]. Beide Substanzen gelten als weitgehend gleichwertige Therapiealternativen.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dem hat der G-BA auch Rechnung getragen, indem er Sunitinib und Pazopanib in die zVT für Erstlinienpatienten mit mittlerem Risiko aufgenommen hat.</p> <p>Allerdings beschränken die Leitlinien ihre Empfehlungen für Sunitinib und Pazopanib nicht auf Patienten mit mittlerem Risiko:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die deutsche S3-Leitlinie von 2017 empfiehlt für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil Sunitinib und Pazopanib als Therapiealternativen zu Temsirolimus [8]. Dazu wird erläutert: <i>„Für die TKIs Sunitinib und Pazopanib finden sich neben den Zulassungsstudien weitere Quellen, die Patienten mit ungünstigem Risikoprofil einschließen, sodass diese Substanzen auch für Patienten mit schlechter Prognose empfohlen werden können.“</i> [8]• Die kürzlich aktualisierte Leitlinie der DGHO vom Januar 2018 empfiehlt ebenfalls Sunitinib als Therapieoption neben Temsirolimus für Patienten mit hohem Risiko [9]. Im Text heißt es dazu, die <i>„dargestellten Therapieoptionen in der Erstlinientherapie sind derzeit mangels ausreichend direkter Vergleiche als gleichwertig anzusehen“</i> [9].• Die europäische Leitlinie der ESMO von 2016 empfiehlt Temsirolimus als Standardtherapie für Patienten mit hohem Risiko sowie Sunitinib, Pazopanib und Sorafenib als weitere Therapieoptionen [4]. Im Text heißt es dazu: <i>„There is no clear recommendation on whether Temsirolimus or TKIs should be used in poor risk patients.“</i> [10]• In der aktuellen europäischen Leitlinie der EAU wird von der Verwendung von Temsirolimus bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil mit schwachem Empfehlungsgrad abgeraten [11].	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Die amerikanische NCCN-Leitlinie und die kanadische CCO-Leitlinie, beide von 2017, empfehlen ebenfalls übereinstimmend Sunitinib und Pazopanib als bevorzugte Therapieoption für alle Patienten, unabhängig vom Risikoprofil, sowie Temsirolimus als Therapieoption bei hohem Risiko [12, 13]. • Die belgische KCE-Leitlinie von 2015 empfiehlt für Patienten mit Erstlinientherapie Sunitinib und Pazopanib unabhängig vom Risikoprofil sowie Temsirolimus bei Patienten mit hohem Risiko jeweils mit gleicher Empfehlungsstärke [14]. <p>Im Hinblick auf die zitierten Leitlinien ist für BMS nicht nachvollziehbar, wieso Sunitinib und Pazopanib nicht als zVT-Optionen für Patienten mit hohem Risiko berücksichtigt werden.</p> <p>Auch im klinischen Alltag ist der Einsatz von Sunitinib und Pazopanib nicht nur auf Patienten mit mittlerem Risiko beschränkt. Eine Befragung von europäischen und nordamerikanischen klinischen Experten zur Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und hohem Risiko ergab beispielsweise den bevorzugten Einsatz von Sunitinib vor Temsirolimus als Erstlinientherapie für dieses Patientenkollektiv [15].</p> <p>Zusammenfassend erachtet BMS die Therapieoptionen Sunitinib und Pazopanib als geeignete zVT für <u>alle</u> Erstlinienpatienten. Speziell für Patienten mit hohem Risiko sind Sunitinib und Pazopanib als ebenso zweckmäßig wie Temsirolimus einzuordnen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Sunitinib und Pazopanib stellen geeignete Therapieoptionen für</p>	<p>Bezüglich der Patienten mit hohem Risiko sind die Empfehlungen in den relevanten Leitlinien heterogen. Einige Leitlinien, darunter auch die</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erstlinienpatienten mit hohem Risiko dar und sind daher neben Temsirolimus auch für dieses Teilanwendungsgebiet als zVT zu berücksichtigen.	aktuelle deutsche S3 Leitlinie und die Leitlinie der „Spanish Society of Medical Oncology/Spanish Oncology Genitourinary Group“ (SEOM/SOGUG), empfehlen zwar in erster Linie für diese Patientengruppe den Einsatz von Temsirolimus mit starkem Empfehlungsgrad, führen aber auch Sunitinib als Behandlungsoption an. Grundlage hierfür ist eine Phase III-Studie, in der der Einsatz von Temsirolimus gegenüber Interferon-alpha konkret in Patienten mit einem hohen Risikoprofil untersucht wurde. Hierbei zeigte Temsirolimus im Vergleich zu Interferon-alpha einen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Allerdings erfolgte die Risikostratifizierung im Rahmen dieser Studie nicht anhand der hier herangezogenen IMDC-Kriterien, sondern basierend auf den fünf MSKCC-Kriterien und dem weiteren definierten Risikofaktor „Metastasen in multiplen Organen“. Die Vergleichbarkeit der entsprechend dieser Kriterien selektierten Studienpopulation mit Patienten, welche nach den IMDC5-Kriterien zu der hohen Risikogruppe zugeordnet werden, ist entsprechend der vorgetragenen Einschätzung der medizinischen Fachgesellschaften in den Stellungnahmen im vorliegenden Nutzen-bewertungsverfahrens unklar. Andere relevante Leitlinien, unter anderem die Leitlinie der „European Association of Urology“ (EAU) und der „Cancer Care Ontario“ (CCO), führen zwar Temsirolimus als eine mögliche Therapieoption für Patienten mit hohem Risikoprofil auf, sehen aber Sunitinib als eine gleichermaßen adäquate Behandlungsoption für nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und hohem Risiko an. Zur Anwendung von Sunitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt zudem eine zunehmende Evidenz aus abgeschlossenen sowie aktuell laufenden, randomisierten klinischen Studien vor, in denen Sunitinib die Vergleichstherapie darstellt. In diesen Studien werden auch Patienten mit hohem Risiko mit Sunitinib behandelt.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz werden sowohl Temsirolimus als auch Sunitinib als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Systematische Übersichtsarbeiten, die einen Vergleich zwischen Temsirolimus und Sunitinib erlauben, liegen nicht vor. Eine Präferenz für Temsirolimus oder Sunitinib lässt sich insgesamt nicht ableiten, sodass diese beiden Behandlungsoptionen als gleichermaßen zweckmäßig für Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3) angesehen werden können.</p> <p>Durch die vorliegende Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer mit seiner Studie CABOSUN Daten zum Vergleich von Cabozantinib gegenüber Sunitinib für Patienten mit hohem Risiko (Patientengruppe b)) vorweisen kann, erachtet der G-BA es als sachgerecht, den Beschluss über den Zusatznutzen von Cabozantinib für Patientengruppe b) zu befristen. Die Befristung ermöglicht es dem pharmazeutischen Unternehmer zeitnah die vorhandenen Daten und geeigneten Auswertungen zu allen patientenrelevanten Endpunkten der CABOSUN-Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe b) (Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3)) in einem neuen Dossier einzureichen. Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses für 6 Monate als angemessen erachtet.</p>
<p>2. Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Da der Anteil der Teilpopulation der Patienten mit hohem Risiko in der CABOSUN Studie unter 20% lag, wurden für die Ableitung des</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusatznutzens bereits die Daten der Gesamtpopulation im Dossier dargestellt und für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Wie unter Punkt 1 ausgeführt, stehen mit Sunitinib und Pazopanib zwei zweckmäßige Therapieoptionen für Patienten aller Risikogruppen zur Verfügung, daher ist eine Aufteilung der Patientenpopulation bei Bestimmung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens nicht erforderlich. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib muss folglich über die gesamte Patientenpopulation hinweg unabhängig vom Risikoprofil der Patienten festgestellt werden.</p>	<p>Sunitinib stellt sowohl für Patienten mit mittlerem als auch mit hohem Risikoprofil eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Patienten mit mittlerem und hohem Risikoprofil weisen eine unterschiedliche Prognose auf, die sich in wesentlichen Unterschieden hinsichtlich des Gesamtüberlebens äußert. Zudem werden in den Leitlinien durchweg Therapieempfehlungen getrennt nach Risikoprofil ausgesprochen, unabhängig von den jeweiligen Wirkstoffen. Daher sieht es der G-BA als sachgerecht an, die Patientenpopulationen trotz der Überlappung der zweckmäßigen Vergleichstherapien bezüglich des Wirkstoffes Sunitinib in Abhängigkeit vom IMDC-Score (IMDC-Score 1-2 und IMDC-Score ≥ 3) in der Nutzenbewertung getrennt zu betrachten.</p>

Literaturverzeichnis

1. Ipsen (2018): CABOMETYX 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2018 [Zugriff: 12.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. (2007): Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*; 356(22):2271-81.
3. Roche (1999): Fachinformation Roferon®-A; Fachinformation. Stand: Juni 2018 [Zugriff: 24.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. (2009): Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 27(22):3584-90.
5. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. (2007): Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England Journal of Medicine*; 356(2):115-24.
6. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, Choueiri TK (2014): Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med*; 370(18):1769-70.
7. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. (2013): Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*; 369(8):722-31.
8. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2017): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.2, 2017, AWMF Registernummer: 043/017OL. [Zugriff: 05.11.2017]. URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Nierenzellkarzinom.85.0.html>.
9. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (2018): Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) ICD-10 C64.-, Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@view/html/index.html>.
10. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. (2016): Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*; 27(suppl 5):v58-v68.
11. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M, et al. (2017): Guidelines on Renal Cell Carcinoma. *European Association of Urology*. [Zugriff: 24.09.2018]. URL: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>.
12. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Bhayani S, Bro WP, Chang SS, et al. (2017): Kidney Cancer, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*; 15(6):804-34.
13. Hotte S, Brown J, Canil C, Emmenegger C, Walker-Dilks C, Winquist E (2017): The use of targeted therapies in patients with inoperable locally advanced or metastatic renal cell cancer: updated guideline 2017. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2017, May 16. Program in Evidence-Based Care Evidence Summary No.: 3-8.4 Version 2. [Zugriff: 14.11.2017]. URL: <https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/38226>.
14. Benahmed N, Robays J, Stordeur S, Gil T, Joniau S, Lumen N, et al. (2015): Renal cancer in adults: diagnosis, treatment and follow-up. [Zugriff: 16.11.2017]. URL: https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_253S_Renal_cancer_Supplement_0.pdf.
15. Le Saux O, Freyer G, Negrier S (2016): First-Line Treatments for Poor-Prognosis Metastatic Renal Cell Carcinoma: Experts' Prescribing Practices and Systematic Literature Review. *Clin Drug Investig*; 36(5):389-99.

5.3 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	05.10.2018
Stellungnahme zu	Cabozantinib/Cabometyx®
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3, Tabelle 2, Frage- stellung 1+2, Zeile 2 und 3	<p>Anmerkung 1:</p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Cabozantinib für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko wurde in zwei Fragestellungen unterteilt (1).</p> <p>Fragestellung 1 umfasst nicht vorbehandelte Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und mittlerem Risiko (1–2 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien), Fragestellung 2 nicht vorbehandelte Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und hohem Risiko (≥ 3 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien), mit jeweils unterschiedlicher zweckmäßiger Vergleichstherapie (zVT).</p> <p>Die Roche Pharma AG (im Folgenden „Roche“) möchte dies folgendermaßen kommentieren:</p> <p>Aus Sicht von Roche können Fragestellung 1 und 2 zusammengefasst werden, da es für eine ausschließliche Berücksichtigung von Temezolimus für Patienten mit „ungünstigem“ Rezidivrisiko im Sinne der SGB V-Kriterien für die zVT keine ausreichende Grundlage gibt.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hierzu sind folgende Gründe zu nennen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Empfehlung in nationalen und internationalen Leitlinien2. Evidenzbasierte Bewertung3. Zulassungsstatus4. Versorgungsrealität <p>Ad 1.:</p> <p>Für die Behandlung des unbehandelten fortgeschrittenen/metastasierten Nierenzellkarzinoms werden in den verschiedenen Leitlinien (2–5) gleichermaßen Sunitinib, Pazopanib sowie Bevacizumab in Kombination mit IFN-α empfohlen.</p> <p>Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) empfiehlt für alle Patienten in der Erstlinientherapie Sunitinib unabhängig vom prognostischen Risiko (MSKCC-Score; Memorial Sloan Kettering Cancer Center bzw. IMDC Score; International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium Score) (5, 6).</p> <p>Sunitinib wird von der European Society for Medical Oncology (ESMO) zur Therapie aller drei Risikogruppen empfohlen (4).</p>	

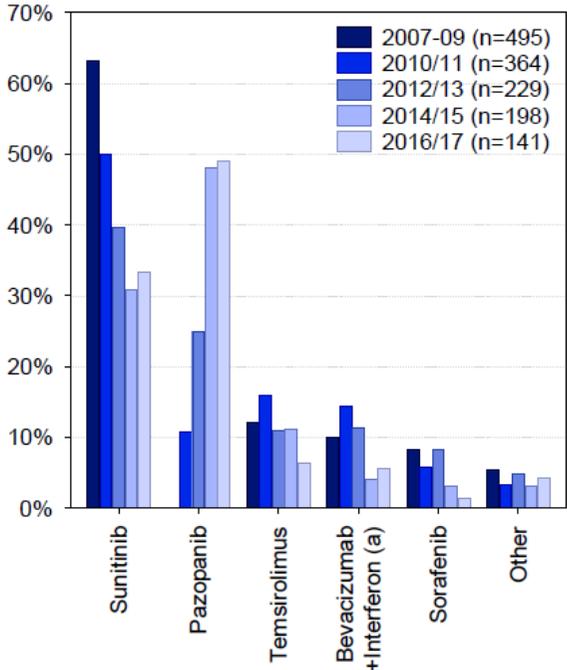
Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Laut deutscher S3-Leitlinie wird Sunitinib für die Risikogruppen „günstig“ und „intermediär“ empfohlen, zusätzlich kann Sunitinib auch für Patienten der Risikokategorie „ungünstig“ empfohlen werden (2).</p> <p>Die European Association of Urology (EAU) spricht sich für den Einsatz von Sunitinib in der Erstlinientherapie für die Risikogruppen „günstig“, „intermediär“ und „ungünstig“ (level of evidence 1b) aus (3). In der aktualisierten EAU-Leitlinie wird für die Erstlinienbehandlung von klarzelligem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil bevorzugt die Kombination Ipilimumab + Nivolumab (in Deutschland derzeit nicht zugelassen) und Cabozantinib, Sunitinib oder Pazopanib empfohlen. Von der Verwendung von Temsirolimus bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil wird ausdrücklich abgeraten.</p> <p>Sunitinib wird in den verschiedenen Leitlinien unabhängig vom prognostischen Risiko und histologischen Nierenzellkarzinomtyp empfohlen.</p> <p>Ad 2.:</p> <p>Es gibt keine verwertbare Evidenz für eine Überlegenheit von Temsirolimus gegenüber Sunitinib bei Hochrisiko-Patienten; im Gegenteil deutet eine retrospektive Untersuchung auf ein verlängertes Gesamtüberleben der Sunitinib- versus Temsirolimus-</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten hin (mOS 17 Monate (Sunitinib) vs 9 Monate (Temsirrolimus), $p=0,03$) (7).</p> <p>Ad 3.:</p> <p>Sunitinib ist für die Erstlinientherapie des unbehandelten fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms für alle Patienten der Fragestellungen 1 und 2 zugelassen.</p> <p>Ad 4.:</p> <p>Im deutschen Versorgungsalltag wird Temsirolimus weitaus seltener als Sunitinib verordnet. Zudem ist die Gabe von Temsirolimus in den letzten Jahren rückläufig (8):</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Abbildung 1: Anteil an eingesetzten Substanzen über die Zeit in deutschen Studienzentren (1LRCC)</p> <p>Fazit Zusammenfassend stellt Sunitinib unabhängig von den Risikofaktoren (MSKCC bzw. IMDC- Score) die geeignete zVT dar.</p>	<p>Bezüglich der Patienten mit hohem Risiko sind die Empfehlungen in den relevanten Leitlinien heterogen. Einige Leitlinien, darunter auch die aktuelle deutsche S3 Leitlinie und die Leitlinie der „Spanish Society of Medical Oncology/Spanish Oncology Genitourinary</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Group“ (SEOM/SOGUG), empfehlen zwar in erster Linie für diese Patientengruppe den Einsatz von Temsirolimus mit starkem Empfehlungsgrad, führen aber auch Sunitinib als Behandlungsoption an. Grundlage hierfür ist eine Phase III-Studie, in der der Einsatz von Temsirolimus gegenüber Interferon-alpha konkret in Patienten mit einem hohen Risikoprofil untersucht wurde. Hierbei zeigte Temsirolimus im Vergleich zu Interferon-alpha einen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Allerdings erfolgte die Risikostratifizierung im Rahmen dieser Studie nicht anhand der hier herangezogenen IMDC-Kriterien, sondern basierend auf den fünf MSKCC-Kriterien und dem weiteren definierten Risikofaktor „Metastasen in multiplen Organen“. Die Vergleichbarkeit der entsprechend dieser Kriterien selektierten Studienpopulation mit Patienten, welche nach den IMDC-Kriterien zu der hohen Risikogruppe zugeordnet werden, ist entsprechend der vorgetragenen Einschätzung der medizinischen Fachgesellschaften in den Stellungnahmen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren unklar. Andere relevante Leitlinien, unter anderem die Leitlinie der „European Association of Urology“ (EAU) und der „Cancer Care Ontario“ (CCO), führen zwar Temsirolimus als eine mögliche Therapieoption für Patienten mit hohem Risikoprofil auf, sehen aber Sunitinib als eine gleichermaßen adäquate Behandlungsoption für nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und hohem Risiko an. Zur Anwendung von Sunitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zudem eine zunehmende Evidenz aus abgeschlossenen sowie aktuell laufenden, randomisierten klinischen Studien vor, in denen Sunitinib die Vergleichstherapie darstellt. In diesen Studien werden auch Patienten mit hohem Risiko mit Sunitinib behandelt.</p> <p>In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz werden sowohl Temsirolimus als auch Sunitinib als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Systematische Übersichtsarbeiten, die einen Vergleich zwischen Temsirolimus und Sunitinib erlauben, liegen nicht vor. Eine Präferenz für Temsirolimus oder Sunitinib lässt sich insgesamt nicht ableiten, sodass diese beiden Behandlungsoptionen als gleichermaßen zweckmäßig für Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3) angesehen werden können.</p> <p>Sunitinib stellt sowohl für Patienten mit mittlerem als auch mit hohem Risikoprofil eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Patienten mit mittlerem und hohem Risikoprofil weisen eine unterschiedliche Prognose auf, die sich in wesentlichen Unterschieden hinsichtlich des Gesamtüberlebens äußert. Zudem werden in den Leitlinien durchweg Therapieempfehlungen getrennt nach Risikoprofil ausgesprochen, unabhängig von den jeweiligen Wirkstoffen. Daher sieht es der G-BA als sachgerecht an, die Patientenpopulationen trotz der Überlappung der zweckmäßigen Vergleichstherapien bezüglich des Wirkstoffes Sunitinib in Abhängigkeit vom IMDC-Score (IMDC-Score 1-2 und IMDC-Score</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>≥3) in der Nutzenbewertung getrennt zu betrachten.</p> <p>Durch die vorliegende Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer mit seiner Studie CABOSUN Daten zum Vergleich von Cabozantinib gegenüber Sunitinib für Patienten mit hohem Risiko (Patientengruppe b)) vorweisen kann, erachtet der G-BA es als sachgerecht, den Beschluss über den Zusatznutzen von Cabozantinib für Patientengruppe b) zu befristen. Die Befristung ermöglicht es dem pharmazeutischen Unternehmer zeitnah die vorhandenen Daten und geeigneten Auswertungen zu allen patientenrelevanten Endpunkten der CABOSUN-Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe b) (Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score ≥3)) in einem neuen Dossier einzureichen. Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses für 6 Monate als angemessen erachtet.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A18-37 - Cabozantinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0; 2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2448/2018-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Cabozantinib-D-367.pdf [aufgerufen am: 19.09.2018].
2. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: Langversion 1.2 – April 2017, AWMF-Registernummer: 043/017-OL; 2017. URL: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/LL_Nierenzell_Langversion_1.2.pdf [aufgerufen am: 19.09.2018].
3. B. Ljungberg, L. Albiges, K. Bensalah, A. Bex R.H. Giles M. Hora, M.A. Kuczyk, T. Lam, L. Marconi, A.S. Merseburger, T. Powles, M. Staehler, A. Volpe. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma; 2017. URL: http://uroweb.org/wp-content/uploads/Guidelines_WebVersion_Complete-1.pdf [aufgerufen am: 19.09.2018].
4. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; 2016. URL: <http://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers> [aufgerufen am: 19.09.2018].
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Nierenzellkarzinom (Hypernephrom): Leitlinie ICD-10 C64.-; 2018. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@_@view/html/index.html [aufgerufen am: 19.09.2018].
6. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17(8):2530–40.
7. Keizman D, Neiman V, Sella A, Rosenbaum E, Gottfried M, Sarid D et al. Comparison of sunitinib (su) versus temsirolimus (tem) in patients (pts) with poor-risk metastatic renal cell carcinoma (prmRCC); 2016. URL: [https://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056\(16\)30500-0/pdf](https://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056(16)30500-0/pdf) [aufgerufen am: 19.09.2018].
8. iOMEDICO. Tumour Registry Advanced Renal Cell Carcinoma: Interim Report August 2017.

5.4 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	08.Oktober 2018
Stellungnahme zu	Cabozantinib-L-malat (Cabometyx™)
Stellungnahme von	Eisai GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung:</u></p> <p>Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Onkologika in verschiedenen Indikationen; dazu zählt auch Kispplx® (Wirkstoff Lenvatinib), das am 25. August 2016 von der Europäischen Arzneimittel Agentur (European Medicines Agency, EMA) zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassen wurde.</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Kispplx® lautet: „Kispplx® ist indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (Renal Cell Carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung.“ (Eisai Europe Ltd 2018)</p> <p>Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Cabometyx™ (Wirkstoff Cabozantinib-L-malat, nachfolgend Cabozantinib) im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 26 Z. 20 / S. 46, Z.8	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Im Abschnitt „2.3.2.3 Ergebnisse“ verweist das IQWiG in seinem Bericht Nr. 664 darauf, dass keine patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie Morbidität in der Studie CABOSUN erhoben wurden. Es begründet dies bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS) damit, dass dieser primäre Endpunkt der CABOSUN Studie unter Verwendung bildgebender Verfahren erhoben wurde und daher in der vorgelegten Bewertung als nicht patientenrelevant erachtet wird.</p> <p>Im Abschnitt „2.6.2.4.3 Ergebnisse“ erläutert das IQWiG, warum es der Einschätzung der Ipsen Pharma GmbH zur Patientenrelevanz des Endpunkts PFS nicht folgt und verweist u.a. auf ein Dokument der European Medicines Agency (EMA) vom 27. November 2012 („Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline“), in dem aus Sicht des Instituts ausgesagt wird, dass die klinische Relevanz des über die RECIST-Kriterien erhobenen PFS aufgrund fehlender Erfassung von Symptomatik schwer zu bestimmen sei (EMA 2012a).</p> <p><u>Stellungnahme:</u></p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das PFS ist ein in vielen Verfahren kontrovers diskutierter Endpunkt. Grundsätzlich zählt das PFS zu den am häufigsten verwendeten primären Endpunkten bei Studien zur Wirksamkeit neuer onkologischer Arzneimittel in der palliativen Therapie. Wie auch beispielsweise schon im Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung von Kispilyx® und in der Stellungnahme (Eisai 2017) zu der IQWiG-Nutzenbewertung des Dossiers (IQWiG Bericht Nr. 473) ausführlich dargelegt, erachtet Eisai den Endpunkt PFS als unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>Ein Progress – also eine mindestens 20 %-ige Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen (bei einem Wachstum von insgesamt mindestens 5 mm) oder die Bildung neuer Läsionen bzw. Metastasen laut RECIST-Kriterien (Eisenhauer 2009) – kann für den Patienten unmittelbar mit einer Verschlechterung der Tumor-assoziierten Symptomatik verbunden sein. Im Fall neuer Metastasen geht der Progress mit einer direkten Verschlechterung der Krankheitsprognose einher. Nach Metastasierung ihrer Erkrankung versterben 40–50 % der RCC Patienten innerhalb eines Jahres im Vergleich zu 14 % der Patienten ohne Metastasen (Cohen 2005; Motzer 2004; Tumorregister München 2016). Die Feststellung des Eintritts eines Progresses kann daher für den Patienten mit sofortiger Angst verbunden sein. Dies bedeutet für den Patienten, dass er beispielsweise über einen Zeitraum von im Median 8,6 Monaten bei der Behandlung mit Cabozantinib durch</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>seinen Arzt nicht über ein Fortschreiten seiner Erkrankung und der oben genannten, gegebenenfalls unmittelbar erlebbaren, Auswirkungen informiert werden muss. Nicht zuletzt bleibt dem Patienten hierdurch eine gegebenenfalls weitere Therapieumstellung erspart. Auch wegen der für den Patienten direkt erlebbaren Vorteile eines hinausgezögerten bzw. verhinderten Krankheitsprogresses erachten sowohl die EMA als auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte das PFS als klinisch relevanten Endpunkt, vorausgesetzt, dass der Behandlungseffekt bezüglich des PFS ausreichend groß ist, um etwaige Verträglichkeitsprobleme zu überwiegen (EMA 2012a; EMA 2012b). Diese Meinung wird von diversen Fachgesellschaften geteilt, so z.B. der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO 2012) sowie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO 2013).</p> <p>Die aus dem angeführten Dokument der EMA dargestellten Aussagen zum PFS werden vom IQWiG nur verkürzt wiedergegeben. So wird beispielsweise versäumt zu erwähnen, dass die EMA ihre Ansicht aufrecht erhält, dass eine Verbesserung im PFS <u>per se klinisch relevant ist</u>, wenngleich weniger bedeutend als der generell wichtigste und überzeugendste Endpunkt für klinischen Nutzen, das Gesamtüberleben.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eisai bittet den G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung</p>	<p>Das PFS war der primäre Endpunkt der CABOSUN-Studie und wurde operationalisiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>onkologischer Präparate zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms Ergebnisse zum PFS als patientenrelevant anzuerkennen und diese entsprechend bei der Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.</p>	<p>und der Krankheitsprogression oder dem Tod durch jeglichen Grund. Die Progression wurde in der CABOSUN-Studie mithilfe bildgebender Verfahren gemäß den RECIST-Kriterien beurteilt. Bis zum finalen Datenschnitt am 15. September 2016 erfolgte die Erfassung systematisch durch ein verblindetes, unabhängiges, radiologisches Komitee (IRC). Nach dem finalen Datenschnitt am 15. September 2016 erfolgte die Beurteilung der Progression nur noch durch den Prüfarzt.</p> <p>Zum finalen Datenschnitt am 15. September 2016 betrug das mediane PFS im Cabozantinib-Arm 8,6 Monate und im Sunitinib-Arm 5,3 Monate. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen mit einer absoluten Differenz von 3,3 Monaten (Hazard Ratio = 0,48 [0,31; 0,74], p-Wert = 0,0008).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST 1.1).</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt, da selbst bei einer Berücksichtigung der vorliegenden Ergebnisse zum PFS die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens unverändert bliebe. Dem liegt zugrunde, dass in der CABOSUN-Studie keine Daten zur Morbidität und Lebensqualität der Patienten erhoben wurden, welche für eine weitergehende Beurteilung der Ergebnisse zum PFS potenziell von Relevanz sein können, insbesondere, wenn wie im vorliegenden Fall eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder die Lebensqualität der Patienten assoziiert wird. Somit kann nicht beurteilt werden, inwieweit das verlängerte PFS mit einem Vorteil bezüglich der Morbidität und/oder Lebensqualität der Patienten verbunden ist. Ein Effekt auf das Gesamtüberleben konnte in der CABOSUN-Studie nicht gezeigt werden. Vor diesem Hintergrund wird das vorliegende Ausmaß des Effektes auf das PFS nicht als hinreichend bewertet, um in der Gesamtaussage zu einer anderen Feststellung zum Ausmaß des Zusatznutzens zu gelangen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) 2012. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß §35a SGB V: "Vemurafenib". Verfügbar unter: https://hautkrebs.files.wordpress.com/2012/07/stellungnahme_ado_iqwig_vemurafenib_final.pdf. Aufgerufen am: 05.10.2018.
2. Cohen, H.T. and McGovern, F.J. 2005. *Renal-cell carcinoma*. The New England Journal of Medicine. 353 (23), S. 2477–90.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2013. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf. Aufgerufen am: 05.10.2018
4. Eisai 2017. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V - Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet, Nierenzellkarzinom): Vorgangsnummer 2016-10-01-D-257, IQWiG Bericht Nr. 473.
5. Eisai Europe Ltd 2018. Fachinformation Kisplyx® 4/10 mg Hartkapseln. Stand Juni 2018. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 05.10.2018.
6. Eisenhauer, E.A., Therasse, P., Bogaerts, J. et al. 2009. *New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)*. European Journal of Cancer. 45 (2), S. 228–47.
7. European Medicines Agency (EMA) 2012a. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline_en.pdf. Aufgerufen am: 05.10.2018.
8. European Medicines Agency (EMA) 2012b. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf. Aufgerufen am: 05.10.2018.
9. Motzer, R.J., Bacik, J. and Mazumdar, M. 2004. *Prognostic factors for survival of patients with stage IV renal cell carcinoma: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience*. Clinical Cancer Research. 10 (18 Pt 2), S. 6302s–3s.
10. Tumorregister München 2016. ICD-10 C64: Nierenkarzinom: Survival. Verfügbar unter: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64_G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf. Aufgerufen am: 05.10.2018.

5.5 Stellungnahme des vfa - Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	08.10.2018
Stellungnahme zu	Cabozantinib (Cabometyx®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17.09.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet des Wirkstoffs Cabozantinib (Cabometyx®) von Ipsen Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Cabozantinib im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko. Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) legte der G-BA für (a.) Patienten mit intermediärer Prognose Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder eine Monotherapie mit Pazopanib oder Sunitinib fest. Für (b.) Patienten mit ungünstiger Prognose legte der G-BA Temsirolimus fest.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung unterteilte das IQWiG zwei Fragestellungen, die der zVT-Festlegung entsprechen. Für (a.) Patienten mit intermediärer Prognose sah das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Subgruppe der Patienten mit positivem MET-IHC-Status. Für die Subgruppe mit negativem MET-IHC-Status sah das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Auch für (b.) Patienten mit ungünstiger Prognose wurde der Zusatznutzen als nicht belegt eingestuft. Für diese Fragestellung konnte kein Vergleich zur zVT vorgelegt werden.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Progressionsfreies Überleben ist als patientenrelevanter Endpunkt zu akzeptieren</p> <p>Für das progressionsfreie Überleben (PFS) als primären Endpunkt der Zulassungsstudie liegt nach Angaben des Herstellers im Dossier ein statistisch signifikanter Vorteil vor. Das IQWiG berücksichtigt in seiner Nutzenbewertung den Endpunkt PFS in der Nutzenbewertung nicht, weil dieser im institutseigenen Verständnis nicht patientenrelevant sei. Begründet wird dies damit, dass die Beurteilung der Progression auf Basis bildgebender Verfahren und nicht über eine von den Patienten wahrgenommenen Symptomatik geschehe. Mit der gleichen Begründung wird der Endpunkt PFS bislang auch vom G-BA in seiner bisherigen Bewertungspraxis nicht akzeptiert. Es zeigte sich zugleich auch, dass hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen im G-BA bestehen. Eine einseitige und abschließende Festlegung der angeblich fehlenden Patientenrelevanz des Endpunktes PFS widerspricht somit den unterschiedlichen Auffassungen im G-BA. Die Aberkennung der Patientenrelevanz des Endpunktes steht jedoch im Widerspruch im Vergleich zu anderen Organisationen, in den der Endpunkt mit Augenmaß akzeptiert wird. Dazu gehören die Zulassungsbehörden (FDA, EMA) und HTA-Organisationen (z.B. EUnetHTA, NICE, HAS, CADTH), die medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland und weltweit (DGHO, ESMO, ASCO) sowie andere, nach Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin arbeitende Organisationen (z.B. Cochrane Collaboration). Die ablehnende Haltung im Umgang mit der Evidenz zu PFS-Ergebnissen stellt damit offenkundig einen</p>	<p>Das PFS war der primäre Endpunkt der CABOSUN-Studie und wurde operationalisiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung und der Krankheitsprogression oder dem Tod durch jeglichen Grund. Die Progression wurde in der CABOSUN-Studie mithilfe bildgebender Verfahren gemäß den RECIST-Kriterien beurteilt. Bis zum finalen Datenschnitt am 15. September 2016 erfolgte die Erfassung systematisch durch ein verblindetes, unabhängiges, radiologisches Komitee (IRC). Nach dem finalen Datenschnitt am 15. September 2016 erfolgte die Beurteilung der Progression nur noch durch den Prüfarzt.</p> <p>Zum finalen Datenschnitt am 15. September 2016 betrug das mediane PFS im Cabozantinib-Arm 8,6 Monate und im Sunitinib-Arm 5,3 Monate. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen mit einer absoluten Differenz von 3,3 Monaten (Hazard Ratio = 0,48 [0,31; 0,74], p-Wert = 0,0008).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST 1.1).</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sonderweg im Vergleich zu anderen Organisationen dar. Die dogmatische Verfahrenspraxis widerspricht damit folglich auch dem Grundsatz des AMNOG, da gemäß AM-NutzenV die Bewertung „nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin“ erfolgen soll.</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist der damit praktizierte Ausschluss des Endpunktes PFS damit weder nachvollziehbar noch sachgerecht.</p>	<p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt, da selbst bei einer Berücksichtigung der vorliegenden Ergebnisse zum PFS die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens unverändert bliebe. Dem liegt zugrunde, dass in der CABOSUN-Studie keine Daten zur Morbidität und Lebensqualität der Patienten erhoben wurden, welche für eine weitergehende Beurteilung der Ergebnisse zum PFS potenziell von Relevanz sein können, insbesondere, wenn wie im vorliegenden Fall eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder die Lebensqualität der Patienten assoziiert wird. Somit kann nicht beurteilt werden, inwieweit das verlängerte PFS mit einem Vorteil bezüglich der Morbidität und/oder Lebensqualität der Patienten verbunden ist. Ein Effekt auf das Gesamtüberleben konnte in der CABOSUN-Studie nicht gezeigt werden. Vor diesem Hintergrund wird das vorliegende Ausmaß des Effektes auf das PFS nicht als hinreichend bewertet, um in der Gesamtaussage zu einer anderen Feststellung zum Ausmaß des Zusatznutzens zu gelangen.</p>
<p>Aberkennung des Zusatznutzens für die Patienten mit dem MET-IHC-Status negativ ist nicht sachgerecht</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung nur für die Subgruppe der Patienten mit positivem MET-IHC-Status einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Ausschlaggebend war dabei der für diese Subgruppe vorliegende große Vorteil beim Gesamtüberleben. Für die Subgruppe mit negativem MET-IHC-</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib für die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem Risiko (IMDC-Score 1-2) liegen aus der Investigator-initiierten, randomisierten, offenen,</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Status wurde in Folge der Zusatznutzen als nicht belegt eingestuft.</p> <p>Zusätzlich sah das IQWiG zwar auch große positive Effekte bei schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (Ausmaß erheblich), dies jedoch nur für die Subgruppe der Frauen. Dieser positive Effekt wurde vom IQWiG jedoch für alle Patienten als nicht relevant eingestuft, aufgrund der laut IQWiG als vorrangig zu bewertenden Effektmodifikation nach MET-IHC-Status.</p> <p>Kritisch festzustellen ist auch, dass die vom Hersteller zudem aufgeführten mehrere positiven Effekte bei spezifischen UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 vom IQWiG ebenfalls unberücksichtigt blieben. Ebenso hat das IQWiG (wie oben bereits aufgeführt), die positiven Effekte hinsichtlich des Endpunktes PFS nicht berücksichtigt.</p> <p>Vor diesem Hintergrund erscheint eine Aberkennung des Zusatznutzens für die Patienten mit dem MET-IHC-Status negativ als nicht sachgerecht.</p>	<p>kontrollierten Phase II-Studie CABOSUN Ergebnisse zur Mortalität und zu Nebenwirkungen gegenüber Sunitinib vor.</p> <p>Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen für die Behandlung mit Cabozantinib nicht belegt, da sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt. Für diesen Endpunkt liegt eine Effektmodifikation für die mittels Immunhistochemie (IHC) bestimmte Expression des Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptors (MET) vor. Hierbei zeigt sich für Patienten mit einem positiven Expressionsstatus ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cabozantinib zwischen den Behandlungsarmen, wogegen für Patienten mit negativem bzw. fehlendem MET-IHC-Status kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorliegt. Eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens basierend auf dieser Effektmodifikation kann aufgrund methodischer Limitationen in der CABOSUN-Studie und einer fehlenden Etablierung dieses Biomarkers in der klinischen Praxis, insbesondere hinsichtlich allgemeingültiger Grenzwerte und Operationalisierungen für die Expressionsbestimmung, nicht mit hinreichender Sicherheit durchgeführt werden.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Morbidität wurden in der CABOSUN-Studie keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben. Es liegen somit keine Informationen zur krankheitsspezifischen Symptomatik vor.</p> <p>Darüber hinaus wurde auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der CABOSUN-Studie nicht erfasst. Daten bezüglich der Lebensqualität der Patienten wird insbesondere in der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der CABOSUN-Studie ergeben sich relevante Unsicherheiten in der Beurteilung der unerwünschten Ereignisse (UE), da zum einen eine regelhafte Erfassung der UE ausschließlich für Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 bis 5 erfolgte und zum anderen die schwerwiegenden UEs (SUEs) nicht gemäß den standardisierten Kriterien der ICH-Richtlinie erfasst wurden. Hierdurch sind die Daten der CABOSUN-Studie zu SUEs für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Bezüglich der Gesamtraten zu schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und der Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Auch bei der Beurteilung der Therapieabbrüche aufgrund von UE ergeben sich Unsicherheiten, da diese Daten ausschließlich auf den Angaben zum Patientenfluss der CABOSUN-Studie beruhen, in denen nur der primäre Abbruchgrund aufgeführt ist. Bei Betrachtung der häufigen UEs, welche statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen aufweisen und bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, zeigen sich Unterschiede zugunsten von Cabozantinib. Diese Unterschiede in einzelnen UEs werden unter Berücksichtigung der kleinen Fallzahlen und des fehlenden Unterschiedes bei der Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) als nicht ausreichend bewertet, um darauf basierend einen Zusatznutzen ableiten zu können.</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich auf Basis der vorliegenden Studienergebnisse zur Mortalität und zu Nebenwirkungen weder vorteilhafte noch nachteilige Effekte von Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib. Ein Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Sunitinib in der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit mittlerem Risiko (IMDC-Score 1-2) ist somit nicht belegt.</p> <p>Für erwachsene, nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3) liegen keine geeigneten Nachweise zum Zusatznutzen von Cabozantinib vor.</p> <p>Im Dossier für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer den Nachweis gegenüber der ursprünglich vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie „Temsirolimus“ geführt. Diesbezüglich konnte der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten identifizieren. Mit dem vorliegenden Beschluss wird diese zweckmäßige Vergleichstherapie um die Option der Monotherapie mit Sunitinib ergänzt und wie folgt gefasst: „Temsirolimus oder Sunitinib“. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2 der vorliegenden Tragenden Gründe.</p> <p>In der CABSON-Studie, welche für die Nutzenbewertung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem Risiko (IMDC-Score 1-2) herangezogen und in der Cabozantinib gegenüber Sunitinib verglichen wird, weisen 19 % der eingeschlossenen Patienten ein Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3) auf. Die Fragestellung, inwieweit die Studiendaten zu dieser Patientengruppe für den Nachweis eines Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Sunitinib geeignet sein könnten, war nicht Gegenstand des vorliegenden Bewertungsverfahrens.</p> <p>Unter Würdigung der zunehmenden Evidenz zur Anwendung von Sunitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet aus abgeschlossenen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sowie aktuell laufenden, randomisierten klinischen Studien, in denen Patienten mit hohem Risiko mit Sunitinib behandelt werden, und der im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eingebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften, ist der G-BA zu der Schlussfolgerung gelangt, dass es sachgerecht ist, die Monotherapie mit Sunitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3) zu ergänzen. Daraus ergibt sich, dass die für die Nutzenbewertung der Patienten mit mittlerem Risiko herangezogene CABOSUN-Studie auch relevante Daten für Patienten mit hohem Risiko beinhaltet, da Patienten mit hohem Risiko von der Studienpopulation umfasst sind (19 %; N = 30) und in der Studie ein Vergleich zwischen Cabozantinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib durchgeführt wird.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorangegangenen Beratung durch den G-BA, in der Temsirolimus als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde, legt der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier und der schriftlichen Stellungnahme keine separaten Auswertungen der CABOSUN-Studie für Patienten mit mittlerem und hohem Risiko nach IMDC-Score vor.</p> <p>Durch die vorliegende Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer mit seiner Studie CABOSUN Daten zum Vergleich von Cabozantinib gegenüber Sunitinib für Patienten mit hohem Risiko (Patientengruppe b)) vorweisen kann, erachtet der G-BA es als sachgerecht, den Beschluss über den Zusatznutzen von Cabozantinib für Patientengruppe b) zu befristen. Die Befristung ermöglicht es dem</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	pharmazeutischen Unternehmer zeitnah die vorhandenen Daten und geeigneten Auswertungen zu allen patientenrelevanten Endpunkten der CABOSUN-Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe b) (Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3)) in einem neuen Dossier einzureichen. Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses für 6 Monate als angemessen erachtet.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literatur:

5.6 Stellungnahme der DGHO / DGU

Datum	8. Oktober 2018
Stellungnahme zu	Cabozantinib
Stellungnahme von	DGHO / DGU

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>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.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG mit Bewertungsvorschlägen</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subpopulation</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="3">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>weitere Subgruppen</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Intermediäre Prognose</td> <td rowspan="2">Bevacizumab + Interferon α 2a oder Pazopanib oder Sunitinib</td> <td rowspan="2">beträchtlich</td> <td rowspan="2">Anhaltspunkt</td> <td>MET-IHC +</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> <tr> <td>MET-IHC -</td> <td>nicht belegt</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ungünstige Prognose</td> <td>Temsirolimus</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>							Subpopulation	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG			ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	weitere Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Intermediäre Prognose	Bevacizumab + Interferon α 2a oder Pazopanib oder Sunitinib	beträchtlich	Anhaltspunkt	MET-IHC +	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	MET-IHC -	nicht belegt		Ungünstige Prognose	Temsirolimus	nicht belegt	-	-	nicht belegt	
Subpopulation	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																																
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	weitere Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																														
Intermediäre Prognose	Bevacizumab + Interferon α 2a oder Pazopanib oder Sunitinib	beträchtlich	Anhaltspunkt	MET-IHC +	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt																														
				MET-IHC -	nicht belegt																															
Ungünstige Prognose	Temsirolimus	nicht belegt	-	-	nicht belegt																															

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>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.</p>	<p>Siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten auf S. 169 ff.</p> <p>Siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten auf S. 175 ff.</p>
<p>2. Einleitung</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)													
<p>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.</p> <p>In den letzten Jahren werden Nierenzellkarzinome zunehmend häufig inzidentell im Rahmen abdomineller Diagnostik aus anderer Indikation mittels Sonographie oder Schnittbildverfahren entdeckt.</p>														
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Tabelle 2: Arzneimittel beim Nierenzellkarzinom</p> <table border="1" data-bbox="147 1236 1379 1382"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Substanzklasse</th> <th rowspan="2">Arzneimittel</th> <th colspan="3">Zulassung</th> </tr> <tr> <th colspan="2">EMA</th> <th>FDA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Immuntherapie</td> <td>Interferon alpha</td> <td>X</td> <td>ab Erstlinie</td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table>	Substanzklasse	Arzneimittel	Zulassung			EMA		FDA	Immuntherapie	Interferon alpha	X	ab Erstlinie	X	
Substanzklasse			Arzneimittel	Zulassung										
	EMA			FDA										
Immuntherapie	Interferon alpha	X	ab Erstlinie	X										

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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	
<p>Der aktuelle Therapiealgorithmus für Patienten mit fortgeschrittenem und metastasiertem Nierenzellkarzinom ist in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p>Abbildung 1: Algorithmus für die medikamentöse Erstlinientherapie [2]</p>					

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<div data-bbox="465 363 1075 1053" style="text-align: center;"> <p>niedriges Risiko¹ in alphabetischer Reihenfolge:</p> <p>Bevacizumab + IFN α oder Pazopanib oder Sunitinib oder Tivozanib</p> <p>intermediäres Risiko¹ in alphabetischer Reihenfolge:</p> <p>Cabozantinib oder Pazopanib oder Sunitinib oder Tivozanib</p> <p>hohes Risiko¹ in alphabetischer Reihenfolge:</p> <p>Cabozantinib oder Temozolomid oder Sunitinib</p> <p>Nicht-Ansprechen, Rezidiv, Progress, Nebenwirkungen</p> <p>Erste Wahl (nach Evidenzlevel)</p> <p>Nivolumab oder Cabozantinib oder Lenvatinib + Everolimus</p> <p>Zweite Wahl (alphabetische Reihenfolge)</p> <p>Axitinib oder Everolimus oder Pazopanib oder Sorafenib</p> <p>Nicht-Ansprechen, Rezidiv, Progress, Nebenwirkungen</p> <p>oder</p> <p>Alle zugelassenen und noch nicht eingesetzten Arzneimittel</p> <p>Wiederholung der wirksamen Erst- oder Zweitlinientherapie</p> </div> <p>Legende: → kurative Intention; → palliative Intention;</p> <p>Daten neuerer randomisierter Studien zur Erstlinientherapie von Patienten mit intermediärem oder hohem Risiko sind in Tabelle 3 zusammengestellt.</p> <p>Tabelle 3: Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärer oder ungünstiger Prognose</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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	Temsirolimus	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, intermediäre / ungünstige Prognose	Sunitinib	Nivolumab + Ipilimumab	847	27 vs 42 p < 0,001	8,4 vs 11,6 0,82 p = 0,003	26,0 vs n.e. 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;

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Cabozantinib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>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].</p> <p><i>Tabelle 4: IMDC prognostischer Score</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<p>Jedem Risikofaktor wird ein Punkt gegeben, der IDMC Score fasst dies zusammen:</p> <table border="1" data-bbox="277 651 1155 1072"> <thead> <tr> <th>Anzahl von Risikofaktoren</th> <th>Prognose</th> <th>Überlebenszeit (Median)</th> <th>Überlebensrate nach 2 Jahren</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>günstig</td> <td>43,2 Monate</td> <td>63-81%</td> </tr> <tr> <td>1 – 2</td> <td>intermediär</td> <td>22,5 Monate</td> <td>40-50%</td> </tr> <tr> <td>3 – 6</td> <td>ungünstig</td> <td>7,8 Monate</td> <td>9-14%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Für Patienten mit intermediärem Risiko wurden IFNα + Bevacizumab, Pazopanib oder Sunitinib als ZVT festgelegt. Das entspricht weitgehend unseren Empfehlungen. Allerdings gibt es kaum Daten für IFNα + Bevacizumab bei Patienten mit intermediärem Risiko nach der IMCD-Klassifikation, deshalb empfehlen wir diese Kombination bei diesen Patienten nicht, siehe Abbildung 1 [2].</p>	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%	<p>In den pivotalen Studien zu den Therapien Bevacizumab in Kombination mit Interferon-alpha, Pazopanib und Sunitinib wurden hauptsächlich Patienten mit niedrigem oder mittlerem Risiko in die Studien eingeschlossen. Eine Überlegenheit im therapeutischen Nutzen lässt sich basierend auf der vorliegenden Evidenz für keine der drei genannten Therapien ableiten. Daher stellen die Kombinationstherapie mit Bevacizumab und Interferon-alpha, eine Monotherapie mit Pazopanib oder eine Monotherapie mit Sunitinib gleichermaßen eine zweckmäßige</p>
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%															

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p>	<p>Vergleichstherapie für Patienten mit mittlerem Risiko nach IMDC-Kriterien (IMDC-Score 1-2) dar.</p> <p>Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Hierbei wurde unter anderem die S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms in der Version Version 1.2 von April 2017 berücksichtigt. Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 3 Jahre geschätzt.</p> <p>Bezüglich der Patienten mit hohem Risiko sind die Empfehlungen in den relevanten Leitlinien heterogen. Einige Leitlinien, darunter auch die aktuelle deutsche S3 Leitlinie und die Leitlinie der „Spanish Society of Medical Oncology/Spanish Oncology Genitourinary Group“ (SEOM/SOGUG), empfehlen zwar in erster Linie für diese Patientengruppe den Einsatz von Temsirolimus mit starkem Empfehlungsgrad, führen aber auch Sunitinib als Behandlungsoption an. Grundlage hierfür ist eine Phase III-Studie, in der der Einsatz von Temsirolimus gegenüber Interferon-alpha konkret in Patienten mit einem hohen Risikoprofil untersucht wurde. Hierbei zeigte Temsirolimus im Vergleich zu Interferon-alpha einen Vorteil hinsichtlich des</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Gesamtüberlebens. Allerdings erfolgte die Risikostratifizierung im Rahmen dieser Studie nicht anhand der hier herangezogenen IMDC-Kriterien, sondern basierend auf den fünf MSKCC-Kriterien und dem weiteren definierten Risikofaktor „Metastasen in multiplen Organen“. Die Vergleichbarkeit der entsprechend dieser Kriterien selektierten Studienpopulation mit Patienten, welche nach den IMDC-Kriterien zu der hohen Risikogruppe zugeordnet werden, ist entsprechend der vorgetragenen Einschätzung der medizinischen Fachgesellschaften in den Stellungnahmen im vorliegenden Nutzen-bewertungsverfahrens unklar. Andere relevante Leitlinien, unter anderem die Leitlinie der „European Association of Urology“ (EAU) und der „Cancer Care Ontario“ (CCO), führen zwar Temsirolimus als eine mögliche Therapieoption für Patienten mit hohem Risikoprofil auf, sehen aber Sunitinib als eine gleichermaßen adäquate Behandlungsoption für nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und hohem Risiko an. Zur Anwendung von Sunitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt zudem eine zunehmende Evidenz aus abgeschlossenen sowie aktuell laufenden, randomisierten klinischen Studien vor, in denen Sunitinib die Vergleichstherapie darstellt. In diesen Studien werden auch Patienten mit hohem Risiko mit Sunitinib behandelt.</p> <p>In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz werden sowohl Temsirolimus als auch Sunitinib als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Systematische Übersichtsarbeiten, die einen Vergleich zwischen Temsirolimus und Sunitinib erlauben, liegen nicht vor. Eine Präferenz für Temsirolimus oder Sunitinib lässt sich insgesamt nicht</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		ableiten, sodass diese beiden Behandlungsoptionen als gleichermaßen zweckmäßig für Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3) angesehen werden können.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>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].</p>	Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>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 gepowert.</p> <p>Daten zur Postprogressionstherapie fehlen. Die Postprogressionstherapie,</p>	Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Hazard Ratio = 0,80 [0,53;

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	insbesondere der Einsatz von Cabozantinib in der Zweitlinientherapie, aber auch der Einsatz von Anti-PD-1-Antikörpern, kann einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben.	1,21], p-Wert = 0,170). Die mediane Überlebenszeit betrug für Patienten im Cabozantinib-Arm 26,6 Monate und für Patienten im Sunitinib-Arm 21,2 Monate.
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>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.</p>	<p>Zum finalen Datenschnitt am 15. September 2016 betrug das mediane PFS im Cabozantinib-Arm 8,6 Monate und im Sunitinib-Arm 5,3 Monate. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen mit einer absoluten Differenz von 3,3 Monaten (Hazard Ratio = 0,48 [0,31; 0,74], p-Wert = 0,0008).</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.</p>	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der CABOSUN-Studie nicht erfasst. Daten bezüglich der Lebensqualität der Patienten wird insbesondere in der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen.</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>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.</p> <p>Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten etwa gleich häufig im</p>	<p>In der CABOSUN-Studie ergeben sich relevante Unsicherheiten in der Beurteilung der unerwünschten Ereignisse (UE), da zum einen eine regelhafte Erfassung der UE ausschließlich für Ereignisse mit CTCAE⁷-Grad 3 bis 5 erfolgte und zum anderen die schwerwiegenden UEs (SUEs)</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 Erythrodysesthesie (7%), Appetitlosigkeit (5%), Mukositis (5%) und Anstieg der Transaminasen (5%) [6, 7].</p>	<p>nicht gemäß den standardisierten Kriterien der ICH⁸-Richtlinie erfasst wurden. Hierdurch sind die Daten der CABOSUN-Studie zu SUEs für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Bezüglich der Gesamtraten zu schweren UE (CTCAE⁷-Grad ≥ 3) und der Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Auch bei der Beurteilung der Therapieabbrüche aufgrund von UE ergeben sich Unsicherheiten, da diese Daten ausschließlich auf den Angaben zum Patientenfluss der CABOSUN-Studie beruhen, in denen nur der primäre Abbruchgrund aufgeführt ist. Bei Betrachtung der häufigen UEs, welche statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen aufweisen und bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, zeigen sich Unterschiede zugunsten von Cabozantinib. Diese Unterschiede in einzelnen UEs werden unter Berücksichtigung der kleinen Fallzahlen und des fehlenden Unterschiedes bei der Gesamtrate der schweren UE (CTCAE⁷-Grad ≥ 3) als nicht ausreichend bewertet, um darauf basierend einen Zusatznutzen ableiten zu können.</p>
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>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.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p>	<p>In den Subgruppenanalysen zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal MET-IHC-Status (Interaktion: p-Wert < 0,001). Hierbei handelt es um den immunhisto-chemischen Nachweis des Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptors auf Basis einer Gewebeprobe des Patienten. Ein positiver Status wurde in der CABOSUN-Studie anhand einer moderaten bis hohen Intensität der Färbung in ≥ 50 % der Tumorzellen festgemacht, wogegen ein negativer Status eine moderate bis hohe Intensität der Färbung in < 50 % der Tumorzellen oder keine Färbung bedeutete. Für Patienten mit einem positiven MET-IHC-Status zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cabozantinib (Harzard Ration = 0,29 [0,15; 0,59], p-Wert < 0,001). Dagegen zeigt sich für Patienten mit negativem und mit einem fehlenden MET-IHC-Status kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Hazard Ratio = 1,42 [0,75; 2,69], p-Wert = 0,282; Hazard Ratio = 2,85 [0,98; 8,33], p-Wert = 0,055).</p> <p>Die Evaluierung des MET-IHC-Status erfolgte in einer Substudie zur CABOSUN-Studie. Die Teilnahme an dieser Substudie war seitens der Patienten nicht verpflichtend. Dies führt dazu, dass für einen relativ hohen Anteil der Patienten (17 %) keine Angaben zum Status vorliegen und zudem der Anteil der Patienten mit fehlender Untersuchung der MET-Immunhistochemie bzw. mit negativem MET-IHC-Status zwischen den Studienarmen ungleich verteilt ist. In Verbindung mit dem offenen Studiendesign, den verhältnismäßig kleinen Patientenzahlen und der</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>retrospektiven Unterscheidung der Subgruppen wird die Interpretierbarkeit der Ergebnisse hierdurch stark eingeschränkt. Hinzu kommt, dass die heterogenen, biologisch relevanten Auslöser einer erhöhten MET-Expression, beispielsweise Amplifikationen des Chromosom 7 oder genetische Mutationen, die den Splicing-Prozess modifizieren, durch die immunhistochemische Analyse nicht adäquat differenziert werden können.</p> <p>Unabhängig von den methodischen Limitationen in der CABOSUN-Studie sind, entsprechend der Stellungnahme medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren, die bisherigen Erkenntnisse zur Rolle der MET-Expression als Biomarker unzureichend untersucht, sodass basierend auf den Ergebnissen keine Therapieentscheidungen in der klinischen Praxis getroffen werden können. So fehlen nach aktuellem Stand der medizinischen Erkenntnisse unter anderem allgemeingültige Grenzwerte sowie einheitliche Operationalisierungen für die Beurteilung bzw. Bestimmung der MET-Expression im vorliegenden Anwendungsgebiet. Entsprechend verbleiben Unsicherheiten, inwieweit die hier definierten Unterscheidungskriterien zwischen einem positiven und einem negativen MET-IHC-Status hinreichend geeignet sind, um darauf basierend Bewertungsentscheidungen im vorliegenden Beschluss mit der erforderlichen Sicherheit treffen zu können.</p> <p>Eine Effektmodifikation für das Merkmal MET-IHC-Status liegt laut den Angaben im EPAR zu Cabozantinib und des pharmazeutischen Unternehmers im Nutzenbewertungsdossier auch für den Endpunkt PFS</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vor. Der G-BA erachtet die vorliegenden Subgruppenergebnisse zum MET-Expressionsstatus zwar für ein relevantes Ergebnis der Nutzenbewertung, jedoch wird aufgrund der oben beschriebenen Erwägungen von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens basierend auf dem MET-IHC-Status der Patienten abgesehen.</p> <p>Somit wird die Gesamtpopulation betrachtet, für die ein Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Sunitinib für das Gesamtüberleben nicht belegt ist.</p>
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	<p>Für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC⁵-Score ≥ 3) wurde ursprünglich als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt: „Temsirolimus“. Mit dem vorliegenden Beschluss wird diese zweckmäßige Vergleichstherapie um die Option der Monotherapie mit Sunitinib ergänzt und wie folgt gefasst: „Temsirolimus oder Sunitinib“.</p> <p>Grundlage hierfür ist die zunehmende Evidenz zur Anwendung von Sunitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet aus abgeschlossenen sowie</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p>	<p>aktuell laufenden, randomisierten klinischen Studien, in denen Sunitinib den Komparator darstellt. In diesen Studien werden auch Patienten mit hohem Risiko mit Sunitinib behandelt. Hierauf und auf den therapeutischen Stellenwert von Sunitinib für Patienten mit hohem Risiko wurde zudem in den Stellungnahmen der medizinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren hingewiesen. Daher stellt Sunitinib in der klinischen Versorgung der Patienten mit hohem Risiko neben Temsirolimus eine weitere Standardtherapie dar.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib für die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem Risiko (IMDC⁵-Score 1-2) liegen aus der Investigator-initiierten, randomisierten, offenen, kontrollierten Phase II-Studie CABOSUN Ergebnisse zur Mortalität und zu Nebenwirkungen gegenüber Sunitinib vor.</p> <p>Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen für die Behandlung mit Cabozantinib nicht belegt, da sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt. Für diesen Endpunkt liegt eine Effektmofifikation für die mittels Immunhistochemie (IHC) bestimmte Expression des Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptors (MET) vor. Hierbei zeigt sich für Patienten mit einem positiven Expressionsstatus ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cabozantinib zwischen den Behandlungsarmen, wogegen für Patienten mit negativem bzw.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden leider nicht erhoben, die Studie wurde ausschließlich in Amerika durchgeführt.</p> <p>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.</p> <p>Erfreulicherweise gibt es beim Nierenzellkarzinom inzwischen eine</p>	<p>fehlendem MET-IHC-Status kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorliegt. Eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens basierend auf dieser Effektmodifikation kann aufgrund methodischer Limitationen in der CABOSUN-Studie und einer fehlenden Etablierung dieses Biomarkers in der klinischen Praxis, insbesondere hinsichtlich allgemeingültiger Grenzwerte und Operationalisierungen für die Expressionsbestimmung, nicht mit hinreichender Sicherheit durchgeführt werden.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Morbidität wurden in der CABOSUN-Studie keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben. Es liegen somit keine Informationen zur krankheitsspezifischen Symptomatik vor.</p> <p>Darüber hinaus wurde auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der CABOSUN-Studie nicht erfasst. Daten bezüglich der Lebensqualität der Patienten wird insbesondere in der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen.</p> <p>In der CABOSUN-Studie ergeben sich relevante Unsicherheiten in der Beurteilung der unerwünschten Ereignisse (UE), da zum einen eine regelhafte Erfassung der UE ausschließlich für Ereignisse mit CTCAE⁷-Grad 3 bis 5 erfolgte und zum anderen die schwerwiegenden UEs (SUEs) nicht gemäß den standardisierten Kriterien der ICH⁸-Richtlinie erfasst wurden. Hierdurch sind die Daten der CABOSUN-Studie zu SUEs für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Bezüglich der Gesamtraten zu schweren UE (CTCAE⁷-Grad \geq 3) und der Therapieabbrüche aufgrund von</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vielzahl wirksamer Arzneimittel. Für Patienten mit intermediärer oder ungünstiger Prognose ist Cabozantinib eine therapeutische Alternative.</p> <p>Die Daten sind nicht ausreichend für eine belastbare Festlegung des Zusatznutzens bei Patienten mit intermediärem Risiko.</p> <p>Bei Patienten mit ungünstiger Prognose ist eine neue Auswertung mit</p>	<p>UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Auch bei der Beurteilung der Therapieabbrüche aufgrund von UE ergeben sich Unsicherheiten, da diese Daten ausschließlich auf den Angaben zum Patientenfluss der CABOSUN-Studie beruhen, in denen nur der primäre Abbruchgrund aufgeführt ist. Bei Betrachtung der häufigen UEs, welche statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen aufweisen und bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, zeigen sich Unterschiede zugunsten von Cabozantinib. Diese Unterschiede in einzelnen UEs werden unter Berücksichtigung der kleinen Fallzahlen und des fehlenden Unterschiedes bei der Gesamtrate der schweren UE (CTCAE⁷-Grad ≥ 3) als nicht ausreichend bewertet, um darauf basierend einen Zusatznutzen ableiten zu können.</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich auf Basis der vorliegenden Studienergebnisse zur Mortalität und zu Nebenwirkungen weder vorteilhafte noch nachteilige Effekte von Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib. Ein Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Sunitinib in der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit mittlerem Risiko (IMDC⁵-Score 1-2) ist somit nicht belegt.</p> <p>Unter Würdigung der zunehmenden Evidenz zur Anwendung von Sunitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet aus abgeschlossenen sowie aktuell</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	geeigneter ZVT erforderlich.	<p>laufenden, randomisierten klinischen Studien, in denen Patienten mit hohem Risiko mit Sunitinib behandelt werden, und der im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eingebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften, ist der G-BA zu der Schlussfolgerung gelangt, dass es sachgerecht ist, die Monotherapie mit Sunitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC⁵-Score ≥ 3) zu ergänzen. Daraus ergibt sich, dass die für die Nutzenbewertung der Patienten mit mittlerem Risiko herangezogene CABOSUN-Studie auch relevante Daten für Patienten mit hohem Risiko beinhaltet, da Patienten mit hohem Risiko von der Studienpopulation umfasst sind (19 %; N = 30) und in der Studie ein Vergleich zwischen Cabozantinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib durchgeführt wird.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorangegangenen Beratung durch den G-BA, in der Temsirolimus als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde, legt der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier und der schriftlichen Stellungnahme keine separaten Auswertungen der CABOSUN-Studie für Patienten mit mittlerem und hohem Risiko nach IMDC⁵-Score vor.</p> <p>Durch die vorliegende Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer mit seiner Studie CABOSUN Daten zum Vergleich von Cabozantinib gegenüber Sunitinib für Patienten mit hohem Risiko (Patientengruppe b)) vorweisen kann, erachtet der G-BA es als sachgerecht, den Beschluss</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		über den Zusatznutzen von Cabozantinib für Patientengruppe b) zu befristen. Die Befristung ermöglicht es dem pharmazeutischen Unternehmer zeitnah die vorhandenen Daten und geeigneten Auswertungen zu allen patientenrelevanten Endpunkten der CABOSUN-Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe b) (Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC ⁵ -Score ≥ 3)) in einem neuen Dossier einzureichen. Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses für 6 Monate als angemessen erachtet.

Literaturverzeichnis

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)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Cabozantinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. Oktober 2018
von 12.10 Uhr bis 12.58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Kucka
Herr Dr. Staudigl

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Dr. Hüber
Herr Dr. Lendemans

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Ipsen Pharma GmbH:**

Herr Dr. Eitel
Frau Dr. Heßler
Herr Dr. Schwenke
Herr Dr. Wilke

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Beck-Garcia
Herr Dr. Daniels-Trautner

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU):**

Herr Prof. Dr. Grimm

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 12:10 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, Stellungnahmeverfahren Cabozantinib, Anwendungsgebietsausweitung. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. September 2018, die Ihnen bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen Ipsen Pharma als pharmazeutischer Unternehmer, der hier verantwortlich ist, zum anderen die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Urologie, dann Bristol-Myers Squibb, Eisai, Roche Pharma AG und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Übliches Prozedere wieder, Feststellung der Anwesenheit: Für den pharmazeutischen Unternehmer, für Ipsen, müssten Frau Dr. Heßler, Herr Schwenke, Herr Dr. Wilke und Herr Dr. Eitel da sein – jawohl –, dann für die medizinische Wissenschaft und für die Praxis Herr Professor Wörmann – er war eben schon da – und Herr Professor Grimm von der Deutschen Gesellschaft für Urologie. Herzlich willkommen! Dann müssten für Bristol-Myers Frau Kucka und Herr Dr. Staudigl da sein – jawohl –, für Eisai Frau Dr. Hüber und Herr Dr. Lendemans – ja –, weiter für Roche Frau Dr. Beck-Garcia und Herr Dr. Daniels-Trautner – jawohl – sowie die beiden Herren Rasch und Werner für den vfa. Seien Sie uns alle herzlich willkommen!

Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit gebe, aus seiner Sicht wichtige Punkte einfühend hier vorzutragen, die aus seiner Sicht für die Bewertung relevant sind, gebe ich den üblichen geschäftsleitenden Hinweis: Wir führen Wortprotokoll; deshalb bitte jeweils Namen, Institution, entsendendes Unternehmen nennen.

Wir sollten uns auf alle Fälle gleich über die Frage unterhalten, welchen Stellenwert die Analyse des MET-IHC-Status für die Versorgung der Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom hat. Darüber gibt es ja eine Diskussion, auch in den einzelnen Stellungnahmen. Zudem sollte auch der Punkt der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit ungünstigem Risiko erörtert werden. Hierbei geht es um folgende Frage, die in mehreren Stellungnahmen angesprochen worden ist: Gibt es spezifische Gründe, die für die Behandlung mit Sunitinib in Relation zu Temsirolimus sprechen? Wir haben Letzteres vom G-BA als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie festgesetzt, woraufhin es eine Diskussion darüber gab, ob das sachgerecht ist oder nicht. Daneben ist natürlich auch alles andere offen für die Diskussion.

Zunächst aber die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Wer beginnt? Wer macht das? – Bitte schön, Herr Dr. Eitel.

Herr Dr. Eitel (Ipsen): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. Gestatten Sie mir bitte noch eine kurze Anmerkung zum Protokoll. Ich bin gerne bereit, meine Einleitung in ausgedruckter Form im Anschluss an diesen Anhörungstermin zur Vereinfachung der Protokollierung auszuhändigen.

Sehr geehrter Herr Vorsitzender Professor Hecken, vielen Dank für die einleitenden Worte. – Meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir bedanken uns für die erneute Einladung zur Anhörung zu Cabozantinib, diesmal in der Indikation fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko. Bevor ich fortfahre,

möchte ich gerne meine Kollegin und Kollegen vorstellen: Frau Dr. Sybill Heßler aus unserer medizinischen Abteilung, Herr Dr. Carsten Schwenke für Fragen zur Methodik und Statistik sowie Herr Dr. Alexander Wilke, Direktor Market Access für versorgungsökonomische Fragestellungen. Mein Name ist Dr. Andreas Eitel, ich bin Manager Market Access und für das onkologische Portfolio bei Ipsen zuständig.

Meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir werden heute nach einem kurzen Überblick über die Indikation Nierenzellkarzinom zunächst begründen, warum wir die Substanz Cabozantinib als wertvolle Innovation und als wichtigen Bestandteil der möglichen Therapieoption in der Klasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren sehen. Dann möchte ich kurz auf die Studie CABOSUN als Grundlage unseres Nutzendossiers eingehen und schließlich einige Eckpunkte des Dossiers bzw. der Nutzenbewertung des IQWiG hervorheben.

Nierenkrebs ist eine relativ seltene maligne Erkrankung, die 2,4 Prozent aller Krebsarten ausmacht. Das Nierenzellkarzinom ist mit 90 Prozent die häufigste Form der Nierentumore, und im Allgemeinen ist das Nierenzellkarzinom lange Zeit asymptomatisch, was eine Diagnosestellung im Frühstadium schwierig macht. Das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom ist mit einer schlechten Prognose verbunden, und das mediane Überleben liegt zwischen fünf Monaten in der Hochrisiko-MSKCC-Kategorie und 22 Monaten bei günstigem Risikoprofil. In anderen Worten ausgedrückt: Knapp die Hälfte aller Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom versterben binnen eines Jahres. Trotz der Verfügbarkeit von mehreren Behandlungsmöglichkeiten bleibt das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom unheilbar. Die Patienten durchlaufen meist mehrere Behandlungslinien, da sie üblicherweise Resistenzen gegen die gängigen Behandlungsmethoden ausbilden. Es besteht somit ein klarer Bedarf an neuen Behandlungsansätzen, die auf andere Signalwege zielen, um die so oft auftretenden Resistenzen des Tumors gegen die VEGFR-Hemmer zu umgehen und damit die Progression der Krankheit wirksam zu verzögern.

Cabozantinib blockiert spezifische Tyrosinkinase-Rezeptoren, die an Tumorwachstum und Angiogenese, pathologischem Knochenumbau, Arzneimittelresistenz und metastatischem Fortschreiten von Krebszellen beteiligt sind. Cabozantinib ist die einzige zugelassene Substanz beim Nierenzellkarzinom, die neben den VEGF-Rezeptoren ebenfalls die MET- und AXL-Rezeptoren hemmt, weshalb wir hier von einem Multi-Target-Tyrosinkinase-Inhibitor sprechen. Dies ist für die Reduktion der Resistenzentwicklung und die Überwindung von vorhandenen Resistenzen maßgeblich.

Für die Nutzenbewertung liegt die Zulassungsstudie CABOSUN zum direkten Vergleich von Cabozantinib gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Sunitinib vor, in der 157 Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem Nierenzellkarzinom, die keine systemische Vortherapie erhalten hatten und ein mittleres oder hohes Risiko aufwiesen, untersucht wurden. Die Studie wurde vom National Cancer Institute beauftragt und war nicht als Zulassungsstudie vorgesehen. Die überzeugenden Ergebnisse der Studie veranlassten den Lizenzinhaber wegen des immer noch hohen Bedarfs an Therapieoptionen in der Erstlinie, die Zulassung auf Basis dieser Studie zu beantragen. In Kooperation mit der FDA wurde ein Analyseplan für die Studie erstellt.

Die CABOSUN-Studie ist eine randomisierte, unverblindete, aktiv kontrollierte Phase-II-Studie gegen Sunitinib. Die Ergebnisse der CABOSUN-Studie wurden als pivotale, substanzielle Evidenz sowohl durch die EMA als auch durch die FDA für die

Erstlinienzulassung herangezogen. Die Zulassungsbehörden erteilten auf Basis der CABOSUN-Studie die Zulassung für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms.

Aus Sicht von Ipsen Pharma GmbH ist die Studie CABOSUN auf Basis der beschriebenen Aspekte insgesamt valide und damit zur Ableitung eines Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Sunitinib geeignet. Mit Cabozantinib steht nun ein Wirkstoff zur Verfügung, der nicht nur eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens bei MET-IHC-positiven Patienten nachweisen kann, sondern dies auch mit einem verlängerten PFS, einer höheren Gesamtansprechrate und verbessertem Sicherheitsprofil gegen Sunitinib verbindet. Somit ergeben sich ausschließlich Vorteile von Cabozantinib gegenüber Sunitinib für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem Risiko und damit ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Cabozantinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sunitinib.

Vielen Dank für die Gelegenheit, Ihnen einen kurzen Überblick über das Krankheitsbild und über die Bedeutung von Cabozantinib für Patienten mit Nierenzellkarzinom in der Erstlinientherapie geben zu dürfen. Wir freuen uns auf die anschließende Diskussion mit Ihnen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich schaue mal in die Runde. Fragen? – Herr Vervölygi.

Herr Dr. Vervölygi: Ich habe zunächst mal eine Frage zur Darstellung der Studie CABOSUN im Dossier. Wie Sie gerade im Eingangsstatement erwähnten, wurde diese Studie vom National Cancer Institute in Auftrag gegeben und von der Alliance durchgeführt; im Anschluss hat Exelixis die Studie quasi übernommen, um dann damit eine Zulassung zu erwirken. Die Informationen dazu, zum Beispiel, dass eine retrospektiver SAP vorliegt etc., sind im Modul 4 nicht wirklich zu finden. Da haben wir uns in der Bewertung etwas gewundert, weil wir ziemlich viele Informationen nur aus dem Studienbericht und aus anderen Dokumenten zusammentragen konnten. Was ist die Rationale dafür, dass Sie uns zwar nicht etwas vorenthalten haben, aber zumindest mit den Informationen etwas sparsam waren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Was ist der Unterschied zwischen Sparsamkeit und Vorenthalten? – Herr Schwenke, jetzt erklären Sie uns mal die Sparsamkeit. Dazu fällt Ihnen bestimmt was ein; Sie sind doch hier kampferprobt.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Die Rationale in dieser Studie überhaupt war, dass das National Cancer Institute die Erstlinie untersuchen wollte. Exelixis als Lizenzinhaber hatte diese Studie mit einem Grant unterstützt, also mit einem Geldbetrag, sodass das National Cancer Institute die Studie durchführen konnte. Die Studie wurde nach den Maßstäben des NCI durchgeführt; ich komme gleich zur Antwort auf die Frage. Diese Regularien sehen zum Beispiel nicht vor, dass ein Analyseplan vor Datenbankschluss vorliegen muss. Nun war es aber so, dass die Studie von der FDA und von der EMA akzeptiert werden sollte, und deswegen wurde in Kooperation mit der FDA dieser Analyseplan entwickelt. Dieser Plan wurde hauptsächlich deswegen entwickelt, weil die Analyse des Endpunktes „Progressionsfreies Überleben“ in den Richtlinien der FDA anders definiert ist als in den

Richtlinien des NCI. Das heißt, das NCI analysiert diesen Endpunkt anders, definiert auch diverse Dinge anders, als es die FDA tut; die FDA hat ihre Guideline dafür. Dadurch, dass dieser Analyseplan aber explizit in Kooperation mit der FDA erstellt wurde, sind wir nicht davon ausgegangen, dass es hier eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt; denn die Behörden achten natürlich darauf, dass ein möglichst objektiver Analyseplan vorliegt.

Ja, wir sind insgesamt in diesem Fall vielleicht etwas sparsam mit den Informationen umgegangen, aber wir haben sicherlich nichts verheimlicht. Das heißt, wir gehen davon aus, dass dieser Analyseplan zwar post hoc, aber trotzdem objektiv entstanden ist. Die Analysen, die da berichtet sind oder geplant wurden, sind bis auf PFS all die Analysen, die man sowieso machen würde, und PFS wurde dann entsprechend den Anforderungen der FDA und auch der EMA angepasst. Es wurde ja auch nachträglich noch das Independent Review eingeführt, was ja auch so ein Punkt ist, wobei auch klar ist, dass progressionsfreies Überleben als Endpunkt hier kontrovers diskutiert wird. Aber für das Gesamtüberleben und für die Nebenwirkungen sehen wir da überhaupt kein Problem. Deswegen haben wir es eventuell nicht so explizit hingeschrieben, wie Sie es gerne gehabt hätten; das mag sein. Für uns war das aber eher keine Frage.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank für die Ausführungen. Tatsächlich hat insbesondere der Fakt, wenn ein SAP post hoc festgelegt wird, in der Beurteilung von Studien sicherlich seine Relevanz, weil das, wie Sie gerade gesagt haben, theoretisch oder auch praktisch zu ergebnisgesteuerten Berichterstattungen führen kann. Von daher ist das aus unserer Sicht eine relevante und auch maßgebliche Information, die im Dossier stehen sollte.

Ich habe noch eine andere Frage, und zwar zum MET-IHC-Status, wie Sie, Herr Hecken, es am Anfang schon angedeutet haben. Das ist eine Frage, die ich an die Kliniker stelle. Es ist ja so, dass die Effektmodifikation durch den MET-IHC-Status sich auch beim progressionsfreien Überleben gezeigt hat; das hat sogar Eingang in die Fachinformation gefunden. Meine Frage lautet jetzt: Welchen Stellenwert hat dieser Marker in der Versorgung? Wird das regelhaft erhoben? Ist das etwas, woran man Patienten in der Versorgung unterscheidet? – Können Sie dazu etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Wörmann oder Herr Grimm? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben uns bezüglich dieses MET-Status ziemlich kritisch geäußert. Hintergrund: Hier gibt es nur eine Immunhistochemie, und die genetischen Alterationen, die da zugrundeliegen, sind ziemlich unterschiedlich. Deswegen sagt man auch nicht Mutation, sondern einfach Alteration. Häufig ist es eine Kopienahme, eine Amplifikation; das kann von ganzen Teilen von Chromosom 7 sein. Das kann aber auch eine Regulationsstörung sein, ein Skipping des Regulatorgens, es können aber auch andere Mutationen sein. Diese Heterogenität kommt in immunhistochemischen Tests nicht heraus. Wahrscheinlich hat es wohl biologisch ziemlich große Bedeutung; zum Beispiel sind Amplifikationen des Gens bei papillären Karzinomen deutlich häufiger als bei anderen.

Wir haben uns deswegen so kritisch ausgedrückt, weil wir im Grunde mit der Gesamtanalyse vier Probleme hatten. Das erste ist: Es ist genetisch heterogen. Das zweite ist: Ob man es macht oder nicht, war in dieser Studie freiwillig. Es war eine optionale Teilnahme, ob man sich beteiligte, und nur ein Teil der Zentren hat das gemacht. Es ist schwierig, in einer Studie

zu sagen, man kann es machen oder nicht. Das hat dann auch drittens dazu geführt, dass die Verteilung heterogen ist zwischen 9 und 21 Prozent, die sich nicht beteiligt haben. Das hat eine Ungleichmäßigkeit der Verteilung bewirkt. Viertens wurde nicht zwischen intermediär und Hochrisiko differenziert, sondern die Gesamtgruppe analysiert.

Eigentlich haben wir gedacht, es gibt nicht viel mehr methodische Schwächen, die man haben könnte, und sie sind zudem alle zusammengekommen. Es fehlt die biologische und eine methodische Rationale; das empfanden wir als schwierig. Deswegen haben wir gedacht, das können wir nicht tun; wir machen es in der Praxis auch nicht. Es ist zurzeit ein hoher wissenschaftlicher Wert, es gibt großes Interesse, mehr zu machen. Nach meinem Wissen gibt es in Deutschland noch nicht einmal einen Ringversuch für eine Standardisierung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Grimm, vielleicht noch ergänzend?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Auch nach nochmaliger Durchsicht der Publikation dazu weiß ich nicht einmal, wie der Cut-off in diesem MET-Test, den man hier gemacht hat, mit Immunhistochemie festgelegt worden ist; möglicherweise ist das retrospektiv geschehen. Das ist aus meiner Sicht eine rein explorative Datenanalyse und hat für die klinische Versorgung keinerlei Relevanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Herrn Kuhn. – Bitte.

Herr Kuhn: Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich würde gern bei dem Punkt, den Herr Vervölgyi gerade mit der Datensparsamkeit angesprochen hat, noch eine Anmerkung anknüpfen. Sie waren ja schon mal zum Nierenzellkarzinom in der Second-Line hier. Auch da sind Sie mit den zeitadjustierten Analysen für spezifische unerwünschte Ereignisse sparsam umgegangen. Deswegen hat der G-BA diesen Beschluss sogar befristet, um Ihnen die Möglichkeit zu geben, sozusagen im dritten Versuch diese Ereignisse dann nachzureichen. Jetzt haben Sie im vorliegenden Dossier wieder nicht alle zeitadjustierten Analysen für spezifische unerwünschte Ereignisse vorgelegt. Das IQWiG schreibt:

[...], eine vollständige Auflistung aller UEs inklusive Überlebenszeitanalysen fehlt jedoch.

Da würde ich gerne die Grundlage dafür oder Ihre Überlegungen erfahren, diese Daten jetzt wieder nicht einzureichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke, bitte.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): In der Tat haben wir alle Inzidenzraten von sämtlichen Preferred Terms und System Organ Classes in Modul 4 dargestellt, so wie es auch schon für die Second-Line war, dass wir die zeitadjustierten Analysen aber nur für die Selektion gemacht haben, und zwar für diejenigen unerwünschten Ereignisse, bei denen wir explizit einen relativ großen Unterschied gesehen haben.

Wir haben jetzt in der Stellungnahme noch einmal alles nachgereicht, und daran kann man auch sehr schön sehen: Wir haben da nichts verheimlicht. Die interessantesten unerwünschten Ereignisse sind alle im Modul 4 enthalten. Das heißt, wenn man sich die gesamte Liste anschaut – sie ist nicht besonders spannend, weil relativ viele Fälle dabei sind, wo als Preferred Term ein Event gegen gar keins gezeigt wird –, so sieht man da nicht einen

Nachteil. Wir sehen aber natürlich immer noch die Vorteile, die auch im Modul 4 dargestellt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Herr Eitel.

Herr Dr. Eitel (Ipsen): Ja, es ist definitiv so, dass wir die Befristung hatten, was die Second-Line beim Nierenzellkarzinom anbelangt. Das lag aber nicht primär darin begründet, dass „Daten zurückgehalten worden sind“; vielmehr lag es schlicht und ergreifend daran, dass wir die Ergebnisse eines letzten, eines finalen Datenschnitts bekommen haben, während das erste Dossier bereits eingereicht war, und deswegen erfolgte eben dann die Befristung. Dem sind wir dann auch vollumfänglich gerecht geworden, und deswegen haben wir uns vor sieben, acht Monaten im Rahmen der Zweitbewertung des Dossiers hier auch erneut hier getroffen. – Dies nur noch einmal zur Klarstellung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eitel. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine kurze Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer; Herr Schwenke, Sie haben es eben vorgetragen. Habe ich es richtig verstanden, dass Sie jetzt so argumentiert haben, dass Sie die zeitadjustierten UE-Auswertungen nur für diejenigen nachgereicht haben, bei denen Sie in den Inzidenzraten große Unterschiede gesehen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, ich hatte ihn so verstanden, dass er Folgendes gesagt hat: Wir haben im Modul 4 dargestellt, wo wir in den Inzidenzraten große Unterschiede haben. Das hat das IQWiG als Selektion kritisiert, und wir haben jetzt in der Stellungnahme das komplette Portfolio dargestellt, und daraus – das war die Conclusio von Herrn Schwenke – leiten wir ab, dass wir keine Selektion vorgenommen haben, sondern es eben ein homogenes Bild ist, und da sieht man eben auch bei den zeitadjustierten Darstellungen, dass da keine Auffälligkeiten vorhanden sind. – Entschuldigung, Herr Schwenke, wenn ich Ihnen da jetzt ins Wort gefallen bin.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Dem kann ich nichts hinzufügen.

Frau Dr. Müller: Ich hatte nicht verstanden, warum. Das Vorgehen ist mir immer noch nicht klar, aber okay, macht nichts. Sie haben es jetzt nachgereicht, gut. Das war erst mal das. Ich weiß nicht, ob man vielleicht zunächst das diskutieren will oder ob zur zVT – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zur zVT, schlage ich vor, weil es da eine Kritik gab. Dann machen wir jetzt mal zVT. Die Fachgesellschaft hatte dazu ja auch Anmerkungen. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Klassifikation für die Risikoeinteilung hat sich geändert. Das Problem war, dass in der Vergangenheit der sogenannte Motzer-Score von dem Kollegen aus New York, der als Autor hier auch mit aufgeführt ist, sich auf mit Interferon oder Bevacizumab behandelte Patienten bezogen hat, vor allem Interferon, und nicht auf Kinase-behandelte Patienten. Basierend auf dieser Studie ist die Temsirolimus-Studie durchgeführt worden, und die haben Sie jetzt mehrfach als Vergleichstherapie genommen.

Nach den neueren Daten auf der Basis der Kinase-Inhibitoren ergeben sich etwas andere Parameter, um diese drei Risikogruppen zu unterscheiden, und sie waren für die neueren Studien jeweils die Basis. Das heißt, das Problem, das wir jetzt haben, besteht darin, dass, wenn man eine alte Klassifikation und daraufhin begründete zVT für die neuen weiterführt, es dann nicht mehr dieselben Patienten sind. Das ist das Problem, was wir damit haben.

Deswegen haben wir gesagt: Ja, so ist es in den Studien auch gelaufen. Jetzt nehmen wir Sunitinib als mögliche Therapie. Das war ja auch das, was in dieser Studie die Vergleichstherapie war. Die Ethikkommission in Deutschland oder überhaupt Ethikkommissionen anerkennen inzwischen auch für diese Patienten, dass man das nehmen kann. Es ist schwierig, nur noch auf Temsirolimus zu beharren. Das heißt nicht, dass es nicht geeignet sein könnte; aber wir vergleichen, um es deutlich zu sagen, jetzt durchaus Äpfel mit Birnen oder zumindest mit sehr modifizierten Äpfeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Darf ich da kurz nachfragen? Sie sagen, es kann auch geeignet sein. Aber würden Sie denn Temsirolimus gar nicht mehr als zweckmäßige Vergleichstherapie ansehen, oder hat es noch einen Stellenwert mit einer Oder-Verknüpfung, oder sind das bestimmte Patienten, die man definieren müsste?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es gibt zwei Antworten; ich fange an: In den aktuellen Algorithmus haben wir ein „oder“ hineingeschrieben. Man kann Temsirolimus noch anwenden, weil es auch viele Patienten gibt, die in der Tat Hochrisikofaktoren haben. Für einen wissenschaftlichen Vergleich ist es allerdings nicht mehr sauber, das zu tun. Deswegen haben wir jetzt im Moment Temsirolimus hineingeschrieben; man kann aber auch Sunitinib weiterhin einsetzen. Wir haben eine Oder-Funktion eingebaut, halten aber den Vergleich inzwischen wirklich für methodisch schwierig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Grimm ergänzend.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Es gibt wenig gute Versorgungsdaten, was denn nun tatsächlich im klinischen Alltag passiert. Aus meiner Sicht ist es so, dass eher häufiger zum Sunitinib als zum Temsirolimus gegriffen wird. Aber es gibt auch Daten, die zeigen, dass bei der Hochrisikogruppe das Temsirolimus weiterhin eingesetzt wird. Das, was man hier im Vorfeld gemacht hat, entspricht meines Erachtens der S3-Leitlinie, die 2017 publiziert worden ist. Aber auch sie lässt außer Acht, dass wir damals für die Temsirolimus-Studie eigentlich andere Risikofaktoren definiert hatten, als wir sie heute nach IMDC, was ja das Eingangskriterium für diese Studie war, verwenden. Das ist das, was wir heute verwenden. Insofern denke ich auch, dass es gerechtfertigt wäre, als zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl Temsirolimus als auch Sutent® anzunehmen. Auch die neueren Daten aus den Studien, bei denen Sutent® ja praktisch immer der Vergleichsarm ist, sprechen dafür, dass das eben auch in dieser Risikogruppe eine wirksame Substanz ist, mindestens so wirksam wie das Temsirolimus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Kuhn, Frau Wenzel-Seifert und Frau Müller.

Herr Kuhn: Dazu habe ich eine Nachfrage, Herr Wörmann. Das geht jetzt für mich so nicht aus den Leitlinien hervor, weder aus der angesprochenen S3-Leitlinie Nierenzellkarzinom, wo Temsirolimus klar als Standard und Sunitinib nur als weitere Option bezeichnet wird, noch aus der ESMO-Leitlinie, die es ganz genau analog hält, und aus Onkopedia. In Ihrer Leitlinie von der DGHO steht „nach Evidenzlevel“; sie stellt Temsirolimus über Sunitinib. Wir hatten diese zVT gerade erst vor Kurzem bei Tivozanib, wobei diese neuen Risiko-Scores auch schon relevant waren; da hatten wir diese Diskussion auch nicht geführt. Ich frage mich ein wenig, was jetzt neu dazugekommen ist. Dieses IMDC-Tool nutzen wir ja auch nicht erst seit gestern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht müssen wir da zwei Dinge unterscheiden. Wenn Sie unsere Leitlinien so genau durchgucken, freuen wir uns. Grundsätzlich ist es durchaus so, dass wir in der letzten Überarbeitung bei Onkopedia auch noch beide Kriterien, sowohl den Motzer-Score als auch IMDC, umgesetzt haben. Wir können in der Versorgung nicht einfach einen Switch machen; da verlieren wir alle Leute. In der letzten Onkopedia-Version haben wir IMDC deutlich nach vorne gestellt. Wir haben auch deutlich gesagt: Das ist jetzt unser Standard, weil wir wissen, dass mit den doch deutlich größeren Datenbasen für die TKIs dies jetzt dasjenige ist, was relevant ist.

Das heißt aber auch: In der Leitlinie können Sie das andere nicht ignorieren. Es gibt Patienten auch mit Nierenzellkarzinom, die lange leben, die durchaus auch früher noch mit Interferon behandelt wurden; sie können Sie nicht einfach ignorieren. Das nur einmal als Rechtfertigung, warum wir nicht so dogmatisch sagen können, jetzt ist auf einmal ab heute alles falsch, was gestern noch richtig war. Wir müssen die Leute schon auch mitnehmen.

Es bleibt jetzt trotzdem so: Wenn Sie heute eine Nutzenbewertung machen und sich die Daten zum Vergleich von Cabozantinib anschauen, dann finden Sie inzwischen deutlich mehr Daten zu Sunitinib, weil Patienten in einer Hochrisikogruppe behandelt wurden. Das betrifft sowohl CABOSUN als auch andere Studien. Insofern ist es äußerst schwierig, heute als zVT nur Temsirolimus hinzusetzen, weil Sie dann wirklich auf anderen Datenbasen arbeiten.

Ich glaube also, es ist so richtig, wie wir es geschrieben haben: Auch zu Temsirolimus gibt es eine große randomisierte Studie, die überlegen ist. Wir können nicht Sunitinib als Hochrisikotherapie empfehlen, wenn wir über die Daten, die wir jetzt haben, inzwischen wissen, dass Cabozantinib möglicherweise sogar etwas wirksamer ist. Trotzdem – Herr Grimm hat es meines Erachtens sehr korrekt gesagt – ist die Gabe von Sunitinib für Patienten hochattraktiv. Das ist eine orale Therapie, die gut angenommen wird. Insofern ist es eine der möglichen Vergleichstherapien. Wir wollten deutlich machen: Wir können heute nicht mehr einfach sagen, Temsirolimus sei die einzige zVT bei Patienten mit Hochrisiko; das ist eine Schwachstelle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Eine Nachfrage: Eine Aussage der Leitlinie war auch, dass Temsirolimus bisher die einzige Therapie war, die bei diesen Hochrisikopatienten einen Überlebensvorteil gezeigt hat. Gilt das weiterhin, oder hat Sunitinib den OS-Vorteil ebenfalls gezeigt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Jetzt reden wir über zwei verschiedene Dinge. Temsirolimus auf einer anderen Datenbasis, damals randomisiert, zeigte für diejenigen einen Überlebensvorteil. Wenn Sie sich heute die Überlebensdaten von Temsirolimus aus der alten *New-England-Journal*-Studie angucken und den jetzigen Vergleichsarm von Sunitinib darüberlegen, dann sehen Sie den Unterschied nicht. Es gibt aber keine formal randomisierte Studie auf der Basis des Motzer-Scores – insofern ja.

Wenn Sie gucken, was ist evidenzbasiert ist im Vergleich, dann war das für Temsirolimus korrekt; wenn Sie heute aber die Sunitinib-Daten anschauen – das ist eben die Aussage von Herrn Grimm –, dann sehen Sie, dass es ein gutes Ansprechen darauf gibt. Das können wir nicht einfach ignorieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Grimm, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Vielleicht darf ich dazu noch etwas ergänzen. Wir werden uns wahrscheinlich im nächsten Jahr noch so drei- bis fünfmal zu Studien wiedersehen, in denen neue Kombinationen getestet werden. In all diesen Studien ist Sutent die Vergleichstherapie für alle drei Risikogruppen nach IMDC. Es geht da um mehrere tausend Patienten und viele hundert Ethikkommissionen, durch die das gegangen ist. In all diesen Studien ist Sutent der Standardarm für alle drei Risikogruppen, und die alte Risikoklassifikation aus der Temsirolimus-Studie spielt da überhaupt keine Rolle mehr. Meines Erachtens kann man sich dem auch nicht ganz verschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann machen wir jetzt weiter. Frau Wenzel-Seifert, Frau Müller und Herr Marx. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Teilweise haben Sie es schon mal beantwortet. Ich wollte es jetzt doch noch mal klarmachen. Es ist eigentlich sehr schwierig, Temsirolimus im Vergleich zu Sunitinib einzuschätzen, weil für die Hochrisikogruppe unterschiedliche Kriterien angelegt worden sind. Was Sie jetzt hier machen, ist eigentlich mehr so ein Pi-mal-Daumen-Vergleich, indem Sie die verschiedenen Studien gegeneinanderhalten; Vergleichbarkeit hinsichtlich des Risikostatus haben Sie aber doch nicht ganz. Stärker ausschlaggebend ist dann wahrscheinlich doch eher die Versorgungslage? Einen Direktvergleich haben wir ja nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, ausschlaggebend ist zum einen die Versorgungslage. Aber zum anderen gibt es, wenn Sie beispielsweise die aktuelle Studie oder das angucken, was wir jetzt in kurzer Zeit haben werden, nämlich kombinierte Immuntherapie versus Sunitinib, auch meist einen sehr großen Sunitinib-Arm. Das heißt, es gibt inzwischen gute Daten auch für Hochrisikopatienten mit genau diesen Tyrosinkinase-Inhibitoren.

Ja, das ersetzt keinen randomisierten Vergleich. Trotzdem: Die Versorgungssituation ändert sich ja auch. Ein Beispiel: Eine der für uns bahnbrechenden Studien der letzten Jahre betraf die Frage, ob man bei Nierenzellkarzinompatienten, die metastasiert sind, die Niere noch wegoperieren sollte oder nicht. Dabei kommt heraus: Das macht keinen großen Unterschied; es ist vielleicht sogar ein Nachteil. Aber die Versorgung hat sich insgesamt geändert. Wir

können eben nicht mehr mit Daten von vor zehn, 15 Jahren davon ausgehen, dass das komplett so weitergeht. Das läuft immerhin zulasten von Temsirolimus.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Vielleicht noch einmal zur Ergänzung. Wenn Sie die Daten aus dieser Studie anschauen, wo man eben zytoreduktive Tumornephrektomie plus/minus Sutent® untersucht hat, dann sehen Sie, dass diese Patienten sehr viel länger leben, auch in der Hochrisikogruppe, als die in der Temsirolimus-Studie. Das mag auch daran liegen, dass neue Therapien verfügbar sind und die Sequenzen andere geworden sind; das wird sicherlich eine gewisse Rolle spielen. Aber wir haben in den meisten Fällen keine ganz neuen Wirkmechanismen gehabt. Sie kommen ja erst jetzt mit den Checkpoint-Inhibitoren oder sind damit gekommen. Das wird also keinen ganz durchschlagenden Einfluss gehabt haben. Unter Experten und in der klinischen Versorgung ist Sutent eine Standardtherapie auch in der Hochrisikogruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich wollte an dem Punkt auch noch mal nachhaken, einfach deshalb, weil ich es richtig verstehen will. Wir hatten jetzt bei der Frage Temsirolimus/Sunitinib/beide verschiedene Aspekte besprochen. Sie hatten ja auf den Motzer-Score angesprochen. Mein Chef hat früher immer gesagt: Der sagt bloß, Kranke sterben früher. – Das ist eine Aussage, die er trifft. Es ist ja eigentlich ein Score gewesen, der sozusagen eine Risikostratifikation vorgenommen hat. Sie haben jetzt gesagt: Mit dem IMDC-Score, der sozusagen in der Ära der TKIs entwickelt wurde, geht es dann, wenn sozusagen auch eine Therapieoption einbezogen wird, ja eigentlich nicht mehr um einen rein prognostischen Score, sondern auch um eine Prädiktion für das Therapieansprechen. Oder verstehe ich das falsch? Das würde ich gerne noch einmal unterscheiden, weil sich für mich folgende Frage stellt: Inwieweit sind unter der jetzigen Therapiesituation, sozusagen in der Nach-Interferon-Ära, die Ergebnisse zu Temsirolimus mit dem Score, der damals verwendet wurde, eben diesem Motzer-Score, der natürlich eine lange Tradition hat und noch weiter verwendet wurde, überhaupt noch für die Frage eines möglichen Therapieansprechens, für eine Prädiktion verwertbar? Das ist die Frage, die sich mir stellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben keine Studie, bei der die Wertigkeit des Scores in prädiktiver Hinsicht verglichen wurde. Also, die Studie, die Sie sich und wir uns vielleicht auch wünschen würden, ist IMDC-Score vs. Motzer-Score, um dann zu schauen: Macht es einen Unterschied für die Präparate? Etwas Derartiges liegt uns nicht vor. Wir haben eben eine Reihe von Studien, die jetzt in den letzten Jahren neu aufgelegt worden sind, die aufgrund der inzwischen IMDC-akzeptierten Daten gesagt haben: Das oder das ist so. In diesem Fall konkret, um zu Cabozantinib zurückzukommen, können Sie dann sagen: Es ist prädiktiv gewesen. Dann ist es aber prädiktiv dahingehend, dass Cabozantinib wirksamer als Sunitinib war, wobei die Gruppe der Hochrisikopatienten nicht groß war. Insofern können wir sagen: Dafür ist es prädiktiv. Aber es gibt keinen Vergleich der prädiktiven Stärke der alten Scores; das haben wir nicht. Es ist aber auch schwierig, so etwas noch zu machen, Patienten nur für einen Score für eine Studie randomisieren zu wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. – Frau Müller, Nachfrage? – Okay. – Herr Kuhn, bitte.

Herr Kuhn: Ich habe noch eine Frage an den pU zu einem anderen Themenkreis. Dabei geht es ein bisschen um die Ergebnisqualität oder die Evidenzqualität der Studie. Wir haben ja eine Reihe von Therapieoptionen in der First-Line. Für Sunitinib waren in die pivotale Studie 750 Patienten eingeschlossen, für Pazopanib 435; zusätzlich liegt ja noch die Studie COMPARZ mit 1 110 Patienten vor. Sie haben jetzt eine Investigator Initiated Phase-II-Studie mit insgesamt 157 Patienten vorgelegt. Planen Sie denn, noch eine weitere Studie in der First-Line für die Monotherapie mit Cabozantinib zu machen, um praktisch den Ärzten Informationen zu den Nebenwirkungen zur Verfügung zu stellen, um auch diesen MET-Status prospektiv zu evaluieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Heßler.

Frau Dr. Heßler (Ipsen): Wir planen keine kontrollierte randomisierte Studie in der Monotherapie in der First-Line. Es wird aber eine nicht kontrollierte Studie geben, die die Lebensqualitäts- sowie die Safety- und Sicherheitsdaten erfassen wird.

(Zuruf: Einarmig?)

– Genau, eine nicht kontrollierte, nicht interventionelle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn noch mal.

Herr Kuhn: Dann noch ein anderer Aspekt, und zwar zu den Nebenwirkungen: Der EPAR führt ja einige spezifische unerwünschte Ereignisse aus, die in der Studie CABOSUN deutlich häufiger als in der Studie METEOR in der Second-Line beobachtet wurden, was ja erst einmal kontraintuitiv ist, weil man davon ausgehen würde, dass die Patienten, die vortherapiert sind; erst mal ist es suszeptibler für Nebenwirkungen sind. Die Ereignisse, die da zum Beispiel genannt werden, sind Bluthochdruck, Geschmacksstörungen, Mundschleimhautentzündungen und Embolien. Da gab es hier 12 Prozent vs. 0,3 Prozent in der METEOR-Studie. Da würde mich interessieren, wie Sie sich erklären, dass die Patienten hier scheinbar unter Cabozantinib deutlich stärkere Nebenwirkungen hatten als in der Second-Line.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, noch mal Frau Hessler.

Frau Dr. Heßler (Ipsen): Zum einen halte ich fest, dass insgesamt das Nebenwirkungsprofil vergleichbar war, sowohl in der Second-Line als auch jetzt in der First-Line. Wir sehen ein für Tyrosinkinase-Inhibitoren spezifisches Nebenwirkungsprofil. Dazu gehört unter anderem der Hypertonus, welchen auch wir hier in 20 Prozent der Fälle in höheren Graden beobachten können.

Darüber hinaus können Sie natürlich die Studien in der Second-Line nicht mit der First-Line vergleichen, weil wir es hier mit einem unterschiedlichen Patientenprofil zu tun haben. Zum einen haben wir eben nur die Hochrisiko- und Intermediate-Risk-Patienten eingeschlossen. Zum anderen haben wir hier zum Beispiel auch Patienten eingeschlossen, die einen höheren ECOG-Status haben; beispielsweise waren Patienten mit ECOG-Status 2 nicht ausgeschlossen. Wir haben einen relativ hohen Prozentsatz an Patienten, die

Knochenmetastasen vorweisen. Das heißt, Sie haben unterschiedliche Patientenprofile in den verschiedenen Studien, die natürlich auch dazu führen können, dass sich das Verträglichkeitsprofil in Details entsprechend differenziert. Aber über das Ganze gesehen, auch was den Anteil der schweren Nebenwirkungen anbelangt, sehen wir das typische Nebenwirkungsprofil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn, beantwortet? – Nein.

Herr Kuhn: Das heißt letztlich, dass Ihrer Ansicht nach die Phase-II-Studie die Nebenwirkungen in der Versorgung unterschätzt?

Frau Dr. Hessler (Ipsen): Das sehe ich nicht so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gut. Dann müssen wir uns das selber erklären. Okay. – Weitere Fragen? – Herr Wörmann; Sie zucken so.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Danke schön. – Ganz grundsätzlich würden wir uns bei solchen Studien mit einem hohen Impact durchaus vorstellen, dass sie nicht nur in einem einzigen Land durchgeführt würden, sondern auch in unserem Versorgungskontext. Ich glaube, insofern ergibt die anschließende Untersuchung, auch wenn sie nur als einarmige Studie durchgeführt wurde, durchaus Sinn, gerade was Nebenwirkungen angeht. Die Zahlen kommen uns beiden aus klinischer Sicht extrem komisch vor; so muss man es einmal sagen. Wir sehen genauso den Effekt, den wir kennen: Hypertonie, palmoplantare Dysästhesie; das passt alles in die Gruppe dieser TKI-Inhibitoren. Also, das würde funktionieren. Das stimmt auch mit den alten überein. Woher die 12 Prozent kommen, weiß ich nicht; das kennen wir so nicht. Ich kenne aber Patienten, die das Präparat nehmen. Das ist aber ein Problem, weil eine nur US-geführte Studie für uns schwierig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Bitte schön, Frau Heßler.

Frau Dr. Heßler (Ipsen): Ich würde gerne dazu noch in Addition anschließen, dass wir darüber hinaus natürlich im Nebenwirkungsprofil auch einen Vorteil gegenüber Sunitinib sehen, gerade wenn es um Systemorganklassen wie Laborwerte geht, wenn es um Preferred Terms wie Thrombozytopenie und wenn es um die Systemorganklasse Atemwege und Brustraum geht. Wenn man dann die Zeit bis zum Auftreten der Nebenwirkungen berücksichtigt, sehen wir hier einen Vorteil zugunsten von Cabozantinib. Darüber hinaus hebe ich an dieser Stelle auch noch die mit 6,5 Monaten mehr als doppelt so lange Expositionsdauer im Vergleich zu 3,1 Monaten unter Sunitinib-Therapie hervor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Eine abschließende Frage an die beiden Fachgesellschaften, wenn Sie das beantworten wollen: In welcher Therapielinie sehen Sie, natürlich auf Grundlage der jetzt verfügbaren Evidenz, den Stellenwert von Cabozantinib?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Grimm, Herr Wörmann lässt Ihnen den Vortritt.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ich glaube schon, dass das einen Stellenwert in der First-Line haben wird. Auf der Basis der CABOSUN-Daten glaube ich durchaus, dass wir hier eine Substanz haben, die etwas mehr Effektivität hat als die bisherige Standardtherapie. Ich gehe davon aus, dass das bei Intermediären- und Hochrisikopatienten durchaus einen Stellenwert bekommen wird, primär in der First-Line.

Das ganze Feld wird sich dann möglicherweise erneut ein bisschen mischen. Gestern war ESMO; da kommen jetzt die PDL-1- und PD-1-Antikörper in Kombination mit den TKIs. Was mit den Immunonkologika-Immunonkologika-Kombinationen wird, wissen wir nicht so richtig. Dann könnte Cabozantinib natürlich wieder eher eine Rolle in der Second-Line spielen. Aber jetzt, für die nächsten Monate, wird das meines Erachtens ein wichtiger Player sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist alles gesagt, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Keine. Dann würde ich Ihnen die Möglichkeit geben, wenn Sie möchten, kurz zusammenzufassen. Wer macht das? – Herr Eitel, bitte.

Herr Dr. Eitel (Ipsen): Sehr gerne. Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Ja, ich möchte mich bei allen Beteiligten für die ausführliche Diskussion bedanken. Ich bin überzeugt, wir konnten den innovativen Charakter von Cabozantinib darlegen. Wir sind der festen Überzeugung, dass Cabozantinib für viele Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie eine wichtige Therapieoption darstellt. In der CABOSUN-Studie wurde eine verbesserte Verträglichkeit für alle Patienten bei einer mindestens gleichwertigen Wirksamkeit nachgewiesen. Für Patienten mit positivem MET-IHC-Status zeigte sich zusätzlich ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben. Auf dieser Grundlage kann aus Sicht von Ipsen Pharma ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet werden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung, ganz herzlichen Dank an alle, die jetzt hier Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was jetzt hier in der letzten Dreiviertelstunde diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen. – Somit ist diese Anhörung an der Stelle beendet. Danke schön, dass Sie hier waren.

Schluss der Anhörung: 12:58 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2017-B-235 Cabozantinib

Stand: November 2017

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Cabozantinib

[zur Behandlung von nicht-vorbehandelten Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Negativer Beschluss über eine Änderung der AM-RL: Anlage VI – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten - Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms – 8. Juni 2016
- Beschluss des G-BA über Rücknahme eines Auftrags an die Expertengruppe Off-Label Im Fachbereich Onkologie: Interferon-alpha und Interleukin-2-basierte Immunochemotherapien beim metastasierten Nierenzellkarzinom und in der adjuvanten Therapie – 15. Oktober 2009

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cabozantinib L01XE26 Cabometyx®	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung/Zulassungsantrag:</u> Cabometyx ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei nicht-vorbehandelten Erwachsenen mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil nach IMDC Kriterien.
Monoklonale Antikörper	
Bevacizumab L01XC07 Avastin®	Bevacizumab wird in Kombination mit Interferon alfa-2a zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom angewendet
Tyrosin-Kinase-Inhibitoren	
Sunitinib L01XE04 Sutent®	<u>Metastasierte Nierenzellkarzinome (mRCC)</u> SUTENT wird bei Erwachsenen zur Behandlung fortgeschrittener/metastasierter Nierenzellkarzinome (mRCC) eingesetzt.
Pazopanib L01XE11 Votrient®	<u>Nierenzellkarzinom (RCC)</u> Votrient ist angezeigt zur Erstlinien-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und zur Behandlung von Patienten, die vorher eine Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung mit Zytokinen erhalten hatten
Tivozanib L01XE34 Fotvida®	Fotivda dient als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) sowie als Therapie bei erwachsenen Patienten, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach einer vorherigen Cytokin-Therapie für fortgeschrittene NZK zur Krankheitsprogression kam.
mTOR-Inhibitoren	
Temsirolimus L01XE09 Torisel®	<u>Nierenzellkarzinom</u> Torisel ist angezeigt zur first-line-Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei erwachsenen Patienten, die mindestens 3 von 6 prognostischen Risikofaktoren aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Zytokine

Aldesleukin L03AC01 Proleukin® S	Zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Risikofaktoren, die zu reduziertem Ansprechen und mittlerem Überleben führen, sind: <ul style="list-style-type: none">• Ein reduzierter Allgemeinzustand von ECOG 1 oder mehr• Metastatischer Befall in mehr als einem Organ• Ein Intervall von weniger als 24 Monaten zwischen Primärdiagnose und Ansetzen der Proleukin-S-Therapie. Ansprechraten und mittlere Überlebenszeit werden mit zunehmender Anzahl vorhandener Risikofaktoren geringer. Patienten mit allen drei Risikofaktoren sollten nicht mit Proleukin S behandelt werden.
Interferon alfa-2a L03AB04 Roferon®-A	Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet: <ul style="list-style-type: none">• Fortgeschrittenes Nierenzell-Karzinom

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Abteilung Fachberatung Medizin

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach**

§ 35a SGB V

Vorgang: 2017-B-235 (Cabozantinib)

Auftrag von: Abt. AM

bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 11.10.2017

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:.....	2
Indikation:.....	2
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse.....	5
Cochrane Reviews	6
Cochrane Reviews zur Erstlinie	6
Cochrane Reviews zur Zweitlinie nach Zytokin-Therapie	9
Systematische Reviews.....	9
Systematische Reviews zur Erstlinie.....	9
Systematische Reviews zur Zweitlinie nach Zytokin-Therapie	19
Leitlinien	22
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	45
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	46
Anhang.....	48
Literatur:.....	53

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Nierenzellkarzinom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 09.08.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO, CCO, ESMO, NCCN, NCI. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1123 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 15 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei nicht-vorbehandelten Erwachsenen mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil nach IMDC Kriterien.

Hinweis:

Cochrane Reviews sowie systematische Reviews sind im Folgenden untergliedert in die zwei Indikationen. Indikation 1 wird hierbei mit „Erstlinie“ und Indikation 2 mit „Zweitlinie nach Zytokin-Therapie“ bezeichnet.

Bei den Leitlinien wurden die Empfehlungen zu den zwei Indikationen mittels der Bezeichnungen „Erstlinie“ bzw. „Zweitlinie nach Zytokin-Therapie“ innerhalb einer Extraktion hervorgehoben.

Abkürzungen:

AA	Antiangiogenic agents
AE	adverse events
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CC	Clear cell
CCO	Cancer Care Ontario
CR	Complete response
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DAE	discontinuation of therapy due to adverse events
DoR	Duration of response
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
EAU	European Association of Urology
EBS	Evidence based series
ESMO	European Society for Medical Oncology
FKSI	Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index questionnaire
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of recommendation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent review committee
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
LoE	Level of evidence
mRCC	metastatic renal cell carcinoma
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Score
mTOR	Mammalian target of rapamycin inhibitors
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	U.S. National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ORR	Objective response rate
OS	Overall survival
PFS	Progression free survival
PEBC	Program in Evidence-Based Care
RCC	Renal cell carcinoma
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TKI	Tyrosine kinase inhibitors
TRIP	Turn Research into Practice Database
VEGF	Vascular endothelial growth factor
WBRT	Whole brain radiotherapy
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2013 [3]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Axitinib, vom 21. März 2013</p> <p>siehe auch: IQWiG, 2012 [7].</p> <p>Axitinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte – Nr. 149)</p>	<p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet von Axitinib (Inlyta®)</u> gemäß Fachinformation (Stand: September 2012):</p> <p>Inlyta® ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin.</p> <p>Nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Sorafenib</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:</u> Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.</p>
<p>IQWiG, 2017 [8].</p> <p>Axitinib (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p> <p>Ablauf Befristung IQWiG-Berichte – Nr. 519</p>	<p><u>Fragestellung</u></p> <p>Nutzenbewertung des Wirkstoffs Axitinib gemäß § 35a SGB V</p> <p><u>Population</u></p> <p>Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin</p> <p><u>Ergebnis</u></p> <p>Nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Sorafenib</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:</u> Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p><u>Hinweis:</u> <i>G-BA: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axitinib (Neubewertung nach Fristablauf)</i> Verfahrensstatus: Beschlussfassung wird vorbereitet</p>

Cochrane Reviews

Cochrane Reviews zur Erstlinie

<p>Unverzagt S et al., 2017 [14].</p> <p>Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma (Review)</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the effects of immunotherapies either alone or in combination with standard targeted therapies for the treatment of metastatic renal cell carcinoma and their efficacy to maximize patient benefit.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population</p> <ul style="list-style-type: none"> - Participants diagnosed with all types of histologically confirmed mRCC including stage IV (T4 any N M0, any T any N M1) - We excluded studies that focused on locally advanced disease. <p>Intervention</p> <p>at least one immunotherapeutic agent:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ILs alone or combined with other immunotherapy or targeted therapies. 2. IFN- α alone or combined with other immunotherapy or targeted therapies. 3. Vaccine treatment (dendritic cell (DC)-mediated, Bacillus Calmette-Guérin (BCG) with tumour antigen, tumour-associated peptides) alone or in combination with other immunotherapy or targeted therapies. 4. Adoptive T-cell therapies. 5. Targeted immunotherapy (checkpoint inhibitors) either alone or in combination with other immunotherapy or targeted therapies. 6. Other immunotherapies identified from the searches. <p>Komparator</p> <p>current standard therapy in the form of:</p> <ul style="list-style-type: none"> - targeted therapies in first-, second- or third-line therapies; - immunotherapies and targeted therapies (IFN-α plus bevacizumab) in first-line therapy <p>Comparisons</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. IFN-α alone versus standard targeted therapy in first-line therapy of mRCC. 2. IFN-α combined with targeted therapies versus standard targeted therapy in first-line therapy of mRCC. 3. IFN-α alone versus IFN-α plus bevacizumab in first-line therapy of mRCC. 4. IFN- α plus bevacizumab versus standard targeted therapies in first-line therapy of mRCC.* 5. Vaccine treatment versus standard therapies in first-line therapy
---	---

of mRCC.

6. Targeted immunotherapies versus standard targeted therapy in previously treated patients with mRCC.*

*We identified no studies comparing current standard therapies against adoptive T-cell therapies (experimental intervention 4) and other immunotherapies (experimental intervention 6).

Endpunkte

Primary outcomes

1. Overall survival (OS) including one-year mortality.
2. Quality of life (QoL).
3. Adverse events (AEs) (grade 3 or greater).

Secondary outcomes

1. Progression-free survival (PFS) (progression may have been measured using clinical or radiological indices).
2. Tumour remission (both partial and complete remission).

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):

bis Oktober 2016

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

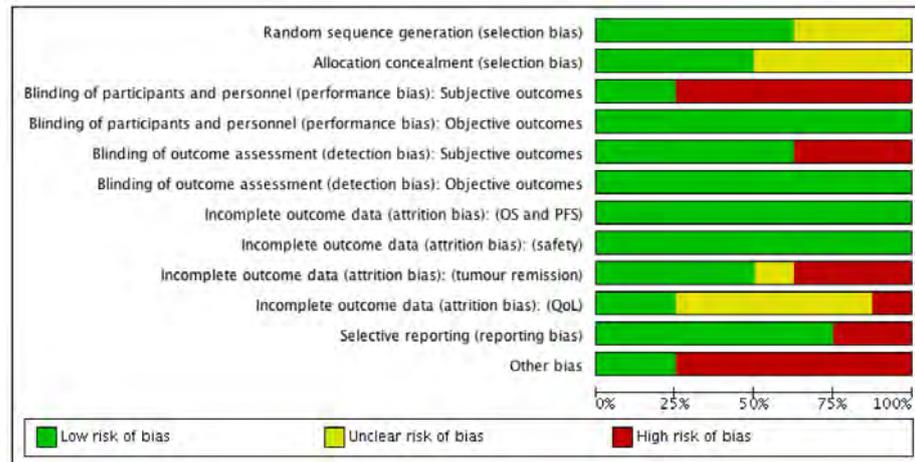
8 RCTs/quasi-RCTs, 4732 participants

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's 'Risk of bias' assessment tool
- quality of evidence using GRADE

3. Ergebnisdarstellung

Qualität der Studien



Erstlinie

First-line therapy (in previously untreated patients)

IFN- α compared with temsirolimus or sunitinib

- probably increases one-year overall mortality (RR 1.30, 95% CI 1.13 to 1.51; 2 studies; 1166 participants; moderate-quality evidence)
- may lead to similar quality of life (QoL) (no clinically important differences e.g. MD -5.58 points, 95% CI -7.25 to -3.91 for Functional Assessment of Cancer - General (FACT-G); 1 study; 730 participants; low-quality evidence)
- may slightly increase the incidence of adverse events (AEs) grade 3 or greater (RR 1.17, 95% CI 1.03 to 1.32; 1 study; 408 participants; low-quality evidence).

IFN- α + temsirolimus compared with temsirolimus

- probably no difference for one-year overall mortality (RR 1.13, 95% CI 0.95 to 1.34; 1 study; 419 participants; moderate-quality evidence)
- may increase the incidence of AEs of 3 or greater (RR 1.30, 95% CI 1.17 to 1.45; 1 study; 416 participants; low-quality evidence)

IFN- α compared with IFN- α + bevacizumab

- may slightly increase one-year overall mortality (RR 1.17, 95% CI 1.00 to 1.36; 2 studies; 1381 participants; low-quality evidence)
- may decrease the incidence of AEs of grade 3 or greater (RR 0.77, 95% CI 0.71 to 0.84; 2 studies; 1350 participants; moderate-quality evidence)

IFN- α + bevacizumab compared with sunitinib

- may lead to similar one-year overall mortality (RR 0.37, 95% CI 0.13 to 1.08; 1 study; 83 participants; low-quality evidence)
- may lead to similar incidence of AEs of grade 3 or greater (RR 1.18, 95% CI 0.85 to 1.62; 1 study; 82 participants; low-quality evidence)

Zweitlinie nach Zytokin-Therapie

keine Studie eingeschlossen

4. Fazit der Autoren

Evidence of moderate quality demonstrates that IFN- α monotherapy increases mortality compared to standard targeted therapies alone, whereas there is no difference if IFN is combined with standard targeted therapies. Evidence of low quality demonstrates that QoL is worse with IFN alone and that severe AEs are increased with IFN alone or in combination. There is low-quality evidence that IFN- α alone increases mortality but moderate-quality evidence on decreased AEs compared to IFN- α plus bevacizumab. Low-quality evidence

	shows no difference for IFN- α plus bevacizumab compared to sunitinib with respect to mortality and severe AEs.
--	--

Cochrane Reviews zur Zweitlinie nach Zytokin-Therapie

- keine vorhanden -

Systematische Reviews

Systematische Reviews zur Erstlinie

<p>Rousseau B et al., 2016 [13]</p> <p>First-line antiangiogenics for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung performing a systematic review and network meta-analysis in order to compare clinical outcomes and safety profiles of five recommended first-line antiangiogenic drugs in cytokine-naive patients with mRCC</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population mRCC inpatients not pretreated with cytokines</p> <p>Intervention/Komparator first-line treatment: any pair of the following interventions: placebo, interferon alpha-2a, sorafenib, pazopanib, sunitinib, axitinib, bevacizumab plus interferon alpha-2a</p> <p>Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> - objective response rate (ORR, including complete and partial response) - disease control rate (DCR, including ORR and stable disease) according to RECISTvs.1.0 or 1.1 - PFS, OS - safety outcomes of interest: number of patients experiencing drug temporary interruption, permanent discontinuation, dose reduction, overall rate of all and high-grade (grade ≥ 3) toxicities, hypertension, fatigue, nausea, anorexia, loss of weight, hand-foot skin reaction (HFSR), diarrhea, and anemia. <p>Suchzeitraum(Aktualität der Recherche) bis Juli 2014</p> <p>Netzwerk-Metaanalyse Bayesian hierarchical model. This model incorporates heterogeneity between multiple trials of the same pair of treatments and adds a random effect for each treatment pair to allow for inconsistency in the model.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt) 9 RCTs / 4282 patients (19 treatment arms in network meta-analysis)</p>
--	---

Qualitätsbewertung der Studien:
Risk of bias according to the Cochrane Handbook

3. Ergebnisdarstellung
Studiencharakteristika und -qualität

Characteristics of included studies and efficacy results.

Study, year	RCT treatment arms	No. of patients	Cross-over, n	Median PFS			Median OS		
				mo	HR (CI 95%)	p value	mo	HR (CI 95%)	p value
Escudier et al. (2007a, 2009a), Negrier et al. (2010) ^a	Sorafenib	7784	NR	5.8	0.48 (0.32–0.73)	NR	17.8 ^b	0.88	0.146 ^b
	Placebo			2.8			15.2 ^b	(0.74–1.04) ^b	
Motzer et al. (2007, 2009)	Sunitinib	375	0	11	0.539	<0.001	26.4	0.821	0.051
	Interferon alpha-2a	375	25	5	(0.451–0.643)		21.8	(0.673–1.001)	
Motzer et al. (2013b, 2014)	Pazopanib	557	NA	8.4	1.05 (0.90–1.22)	NR	28.4	0.91	0.28
	Sunitinib	553		9.5			29.3	(0.76–1.08)	
Rini et al. (2008, 2010)	Bevacizumab + Interferon alpha-2a	363	NA	8.5	0.71 (0.61–0.83)	<0.0001	18.3	0.86	0.069
	Interferon alpha-2a	369		5.2			17.4	(0.73–1.01)	
Escudier et al. (2007b), Melichar et al. (2008), Escudier et al. (2010)	Bevacizumab + Interferon alpha-2a	327	0	10.2	0.61 (0.51–0.73)	<0.0001	23.3	0.86	0.1291
	Placebo + Interferon alpha-2a	322	13	5.4			21.3	(0.72–1.04)	
Sternberg et al. (2010, 2013) ^a	Pazopanib	155	NR	11.1	0.4 (0.27–0.60)	<0.0001	22.9	0.82	NR
	Placebo	78		2.8			23.5	(0.57–1.16)	
Escudier et al. (2009b)	Sorafenib	97	44	5.7	0.88 (0.61–1.27)	0.5	NR	NR	NR
	Interferon alpha-2a	92	50	5.6			NR		
Négrier et al. (2011)	Temsirolimus + Bevacizumab	88	NA	8.2	NR	NR	NR	NR	NR
	Sunitinib	42		8.2			NR		
	Bevacizumab + Interferon alpha-2a	40		16.8			NR		
Hutson et al. (2013)	Axitinib	192	NA	10.1	0.77 (0.56–1.05)	0.036 (unilateral)	NR	NR	NR
	Sorafenib	96		6.5			NR		

PFS = progression-free survival; OS = overall survival; HR = hazard ratio; CI 95% = confidence interval 95%; CR = complete response; PR = partial response; SD = stable disease; PD = progressive disease; reported; NA = not applicable.

^a Data restricted to cytokine-naïve patients.
^b Data including cytokine-naïve and cytokine-pretreated patients.

Hinweis: „No. of patients“ in der ersten Zeile heißt 77 und 84 anstatt 7784.

Risk of bias assessment

Study	Year	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding	Incomplete outcome	Selective outcome report	Other source of bias	Comments
Escudier et al. [5]	2007	low	low	low	low	low	no	-
Motzer et al. [4]	2007	low	low	high	low	low	no	Not blinded
Motzer et al. [16]	2013	low	low	high	low	low	no	Not blinded
Rini et al. [8]	2008	low	low	high	unclear	low	no	CONSORT diagram incomplete
Escudier et al. [9]	2007	low	low	low	unclear	low	no	Toxicity not evaluated at primary endpoint cut off
Sternberg et al. [29]	2010	low	low	low	low	low	yes	Performed mainly in countries without access to other antiangiogenics during trial
Escudier et al. [31]	2009	low	low	high	low	low	no	-
Negrier et al. [43]	2011	low	low	high	unclear	low	yes	Imbalance in patient characteristics after randomization
Hutson et al. [10]	2013	low	low	high	low	low	no	Not blinded: different number of drug definitive interruption in the text and the flow chart

Wirksamkeit

**Direkte Vergleiche (Meta-Analyse):
Antiangiogenic agents vs placebo or interferon alpha-2a**

Progression-free survival

Antiangiogenic agents significantly improved PFS compared with placebo or interferon alpha-2a (HR = 0.60; 95% CI 0.51–0.62; p < 0.00001), signifikante Heterogenität (p=0.01, I²= 66%) (6 studies).

Overall survival

Antiangiogenic drugs significantly prolonged OS compared with placebo or interferon alpha-2a (HR = 0.85; 95% CI 0.78–0.93, p = 0.0004), keine signifikante Heterogenität (p=0.99, I²= 0%) (5 studies).

Objective response rate

Antiangiogenic drugs significantly improved ORR compared with placebo or interferon alpha-2a (OR = 3.96; 95% CI 1.78–8.83; $p = 0.0007$), signifikante Heterogenität ($p=0.0002$, $I^2= 82%$) (5 studies).

Disease control rate

Antiangiogenic drugs significantly improved DCR compared with placebo or interferon alpha-2a (OR = 2.77; 95% CI 1.94–3.97; $p < 0.0001$), keine signifikante Heterogenität ($p=0.10$, $I^2= 52%$) (4 studies).

Safety

- permanent treatment discontinuation due to toxicity: No increased risk with antiangiogenic drugs when compared with placebo or interferon alpha-2a (OR = 1.22; 95% CI 0.81–1.84; $p = 0.34$, $I^2= 79%$) (9 studies)
- temporary treatment interruption: antiangiogenic drugs were associated with a significant increase when compared with placebo or interferon alpha-2a (OR = 2.46; 95% CI 1.38–4.38; $p < 0.00001$; $I^2= 89%$) (6 studies)
- dose reduction: antiangiogenic drugs were associated with a significant dose reduction when compared with placebo or interferon alpha-2a (OR = 2.13; 95% CI 1.47–3.08; $p = 0.002$; $I^2= 77%$) (7 studies)

Indirekte Vergleiche (Netzwerk-Metaanalyse)

Hinweis: Ergebnisse der Netzwerk-Metaanalyse zu den einzelnen Sicherheits-Endpunkten werden in der Synopse nicht dargestellt.

Network: 18 arms with 7 different treatments

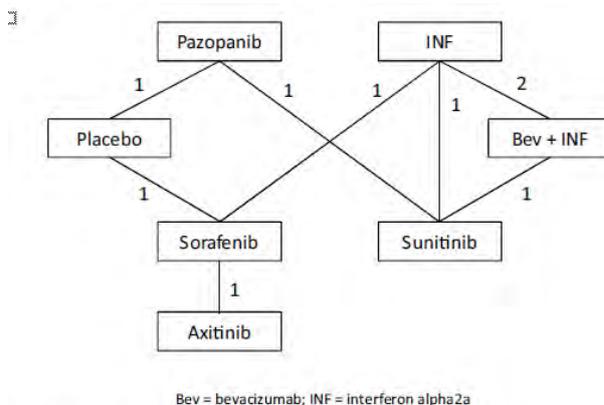


Fig. 3. Network of treatment comparisons established for the nine selected two-arm clinical trials. Lines between agents represent direct comparisons. The numbers represent the number of trial arms providing direct comparison between the angiogenic agents. Bev = bevacizumab; INF = interferon alpha2a.

6-month progression-free survival

- There was a significant increase in 6-month PFS in favor of sunitinib versus sorafenib: OR (95% CI 1.8 (1,1–3,1))
- The five antiangiogenic drugs showed statistically significant improved 6-month PFS compared with interferon alpha-2a or placebo (OR siehe Table 2).
- Treatment comparisons showed no significant difference between sunitinib, pazopanib, axitinib and beva-cizumab plus interferon alpha-2a (OR siehe Table 2).

1-year survival

- Treatment comparisons demonstrated a significant improvement in patients treated with pazopanib compared to those receiving interferon alpha-2a or placebo: OR (95% CI): 1,6 (1,1–2,4) bzw. 1,8 (1,2–2,7)
- A similar trend was observed for sunitinib and bevacizumab plus interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a: OR (95% CI): 1,4 (1,0–1,9) bzw. 1,3 (1,0–1,6)
- There was no significant difference in 1-year survival between the four antiangiogenic treatment (keine Daten für Axitinib, OR siehe Table 2).

Objective response rate and disease control rate

OR siehe Table 2

- No significant difference in DCR between the five antiangiogenic drugs.
- All antiangiogenic drugs showed significant improvement of DCR compared with placebo or interferon alpha2a.

Table 2
Efficacy of antiangiogenic agents in terms of 6-month progression-free survival (a), 1-year overall survival (b), and disease control rate (d) in cytokine-naïve patients.

(a)							
SUN		PAZ		BEV		AXI	
1,1 (0,8–1,4)		1,2 (0,8–1,8)		1,0 (0,4–2,0)		1,5 (0,8–2,5)	
1,3 (0,9–1,9)		1,1 (0,5–2,4)		1,4 (0,8–2,4)		2,0 (1,0–4,1)	
1,2 (0,6–2,6)		1,7 (0,9–2,9)		1,9 (1,6–2,4)		2,4 (1,4–4,0)	
1,8 (1,1–3,1)		2,3 (1,6–3,3)		3,4 (1,9–6,1)		1,4 (0,8–2,2)	IFN
2,5 (1,9–3,4)		4,1 (2,5–6,6)		3,6 (1,7–7,3)		1,8 (1,0–3,1)	PBO
4,5 (2,6–7,4)							
(b)							
PAZ		SUN		BEV		IFN	
1,2 (0,9–1,6)		1,1 (0,7–1,5)		1,3 (1,0–1,6)		0,9 (0,4–1,5)	
1,3 (0,8–2)		1,4 (1,0–1,9)		1,1 (0,6–1,9)		1,1 (0,6–1,8)	
1,6 (1,1–2,4)		1,2 (0,6–2,0)		1,1 (0,6–1,9)		1,3 (0,9–1,8)	
1,4 (0,8–2,3)		1,5 (0,9–2,4)		1,4 (0,8–2,3)		1,3 (0,9–1,8)	PLA
1,8 (1,2–2,7)							
(c)							
PAZ		SUN		AXI		SOR	
1,0 (0,8–1,3)		1,2 (0,4–3,1)		1,3 (0,6–2,4)		1,0 (0,4–2,2)	
1,2 (0,4–3,3)		1,5 (0,7–3,2)		1,3 (0,5–3,5)		2,1 (1,5–3,0)	
1,6 (0,7–3,4)		1,5 (0,9–2,4)		2,8 (1,1–7,0)		4,8 (1,6–15)	
1,6 (0,9–2,7)		3,3 (2,3–4,6)		4,8 (2,3–11)		2,2 (0,8–6,4)	IFN
3,4 (2,2–5,3)		7,3 (2,5–22)					PLA
7,6 (2,6–24)							

Results are the odd ratio (OR) with 95% confidence interval in parentheses. Statistically significant results are in bold. The ORs > 1 favor the column-defining treatment. The ORs < 1 favor the line-defining treatment. SUN = sunitinib; PAZ = pazopanib; BEV = bevacizumab; IFN = interferon alpha-2a; SOR = sorafenib; PLA = placebo.

Safety

- permanent treatment discontinuations: Sunitinib showed significantly less adverse event-related permanent treatment

discontinuations compared with bevacizumab plus interferon alpha-2a (OR = 3.2; 95% CI 1.1–11; Supplementary Table 5 and Supplementary Fig. 3). Treatment comparisons showed no other significant difference between placebo, sunitinib, pazopanib, axitinib and bevacizumab plus interferon alpha-2a (OR siehe Tabelle).

PLA						
1.0 (0,2-4,5)	SUN					
1.2 (0,3-4,0)	1,2 (0,3-3,9)	PAZ				
1.2 (0,3-4,2)	1,2 (0,2-5,6)	1,0 (0,2-4,8)	SOR			
1.5 (0,3-7,7)	1,6 (0,5-4,9)	1,3 (0,3-6,2)	1,3 (0,3-5,3)	IFN		
3,1 (0,6-19)	3,2 (1,1-11)	2,7 (0,6-15)	2,6 (0,5-14)	2,0 (0,8-5,2)	BEV	
1,7 (0,2-19)	1,8 (0,1-22)	1,5 (0,1-19)	1,5 (0,2-11)	1,1 (0,1-12)	0,6 (0,0-6,7)	AXI

- Temporary treatment interruption was not tested because of network inconsistency.

4. Fazit der Autoren

Our review and direct meta-analysis showed that most currently recommended first-line antiangiogenics provide significant 6-month PFS and 1-year OS survival benefit over interferon alpha-2a and placebo in mRCC. Bevacizumab plus interferon alpha-2a seemed to be associated with a higher rate of adverse event-related permanent discontinuations. Axitinib, pazopanib and sunitinib shared comparable efficacy but presented heterogeneous safety profiles for patients with mRCC. These diverse efficacy-toxicity patterns may help clinicians in personalizing first-line antiangiogenic treatment.

5. Hinweise durch FB Med

- Das Fazit bezüglich der Vergleiche zwischen den einzelnen antiangiogenetischen Substanzen beruht auf den indirekten Vergleichen der Netzwerk-Metaanalyse.
- 1 RCT (mit Vergleich Sorafenib vs. Plazebo) beinhaltet auch Zytokin-vorbehandelte Patienten. Bei diesem ist unklar, ob die Gruppe der vorbehandelten Patienten aus den Vergleichen zur Wirksamkeit in Zytokin-naiven Patienten ausgeschlossen wurden.
- Bezüglich der direkten Vergleiche: 2 RCTs verglichen die Wirksamkeit von antiangiogenetischen Therapien ausschließlich gegen Plazebo.
- Teils stimmen die p-Werte im Text nicht mit denen in den Grafiken überein. Extrahiert wurden die p-Werte aus den Grafiken. Die Interpretation der Ergebnisse ändert sich nicht durch die unterschiedlichen p-Werte.

Wang L et al., 2015 [15].

Therapeutic effects and

1. Fragestellung

To compare the therapeutic effects and adverse events (AE) of current first-line treatments of advanced RCC, including sorafenib, sunitinib, temsirolimus, and the combination of bevacizumab and IFN- α .

2. Methodik

associated adverse events of first-line treatments of advanced renal cell carcinoma (RCC): a meta-analysis

Population

advanced RCC without previously cancer immunotherapy or other molecular targeted therapy

Intervention

antiangiogenic agents individually or in combination with interferon, without surgery or other non-antiangiogenic treatment

Komparator

IFN

Endpunkte

- tumor progression,
- overall response rate (ORR),
- disease control rate (DCR)
- median progression-free survival (PFS)
- median overall survival (OS)
- number of patients who suffered grade 3/4 adverse events,

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche)

bis Oktober 2014

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt)

5 RCTs / 2736 Patienten

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool
- LoE classification:

A= appropriate and sufficient support of index of outcome assessment that with minimal risk of bias;

B= one or more high or unclear risk of bias among the quality components and with middle-level risk of bias;

C= three or more high or unclear risk of bias among the quality components and with the highest level of bias

3. Ergebnisdarstellung

Studiencharakteristika und -qualität:

moderate quality of the included trials

Table 1 Summary of trials involved

References	Quality components	Quality level	N	Intervention	Control
Hudes et al. [10]	R; S and RPB; C; BR; F; ITT	B	416	Temsirolimus, temsirolimus + IFN- α -2a	IFN- α -2a
Escudier et al. [16]	R; S and RPB; C; DB; F; ITT	A	649	Bevacizumab + IFN- α (IFN)	IFN- α and placebo
Rini et al. [17]	R; S and RPB; C; NB; F; ITT	B	732	Bevacizumab + IFN- α (IFN)	IFN- α
Motzer et al. [18]	R; S and RPB; C; BR; F; ITT	B	750	Sunitinib	IFN- α -2a (IFN)
Escudier et al. [19]	R; S; C; BR; F; ITT	B	189	Sorafenib	IFN- α -2a (IFN)

R randomized, S stratification, RPB random permuted blocks, BR blind reviewer, DB double blind, NB non-blind, F follow-up, C controlled, ITT intent-to-treat

Wirksamkeit gegenüber INF

Tumor progression

- signifikanter Vorteil von sorafenib (1 RCT; n=189), sunitinib (1 RCT,

	<p>n=750), temsirolimus (1 RCT n=416) vs INF: Pooled effect estimate (3 RCT): OR 0.35 [95% CI 0.26;0.48], p<0.001; keine signifikante Heterogenität: p=0.91, I²=0%</p> <p>Kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen: multikinase inhibitors and temsirolimus (p=0.66)</p> <ul style="list-style-type: none"> - signifikanter Vorteil von Bevacizumab+INF vs INF (2 RCT; n=1327): OR 0.64 [95%CI 0.42;0.99]; p<0.001; keine signifikante Heterogenität: p=0.07, I² =69% <p><u>Objective response rate (ORR)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - kein signifikanter Unterschied: sorafenib (1 RCT; n=189), sunitinib (1 RCT, n=750), temsirolimus (1 RCT n=416) vs INF: Pooled effect estimate OR 2.06 [95 % CI 0.53;7.95], p=0.30; signifikante Heterogenität: p<0.001, I²=90% <p>Kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen: multikinase inhibitors and temsirolimus (p=0.94)</p> <ul style="list-style-type: none"> - signifikanter Vorteil von Bevacizumab+INF vs INF (2 RCT; n=1327): OR 2.56 [95% CI 1.91–3.42]; p<0.001; keine signifikante Heterogenität: p=0.20, I² =40% <p><u>Disease control rate (DCR)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - signifikanter Vorteil von sorafenib (1 RCT; n=189), sunitinib (1 RCT, n=750), temsirolimus (1 RCT, n=416) vs INF: Pooled effect estimate OR 2.90 [95%CI 2.23; 3.78]; p<0.001; keine signifikante Heterogenität: p=0.41, I²=0% <p>Kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen: multikinase inhibitors and temsirolimus (p=0.56)</p> <ul style="list-style-type: none"> - signifikanter Vorteil von Bevacizumab+INF vs INF (2 RCT; n=1327): OR 2.14 [95%CI 1.65; 2.78]; p<0.001; keine signifikante Heterogenität: p=0.74, I² =0% <p><u>Median progression-free survival</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - kein signifikanter Unterschied: sorafenib (1 RCT; n=189), sunitinib (1 RCT, n=750) vs INF: Pooled effect estimate HR 0.67 [95%CI 0.42;1.08], p=0.10; I²=82% - signifikanter Vorteil von Bevacizumab+INF vs INF (2 RCT; n=1350): HR 0.68 [95%CI 0.60; 0.76], p<0.001; I² =0% <p><u>Median overall survival</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - kein signifikanter Unterschied: sunitinib (1 RCT, n=735) vs INF: HR 0.82 [95%CI 0.67; 1.00]; p=0.05; I²=0% - signifikanter Vorteil von Bevacizumab+INF vs INF (2 RCT; n=1350): HR 0.86 [95%CI 0.76; 0.97], p=0.01; I² =0%
--	---

	<p><u>Grade 3 or 4 adverse events</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - kein signifikanter Unterschied: sorafenib (1 RCT; n=189), sunitinib (1 RCT, n=750), temsirolimus (1 RCT n=416) vs INF: Pooled effect estimate OR 1.21 [95%CI 0.96;1.51], p=0.10; keine signifikante Heterogenität: p=0.60, I²=0% <p>Kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen: multikinase inhibitors and temsirolimus (p=0.31)</p> <ul style="list-style-type: none"> - signifikanter Vorteil von Bevacizumab+INF vs INF (2 RCT; n=1350): OR 2.09 [95%CI 1.66; 2.63], p<0.001; keine signifikante Heterogenität: p=0.26, I² =23% <p>3. Fazit der Autoren</p> <p>Sorafenib, sunitinib, temsirolimus, and the combination of bevacizumab with IFN are more effective in stabilizing disease [than INF]. Combined use of bevacizumab and IFN is better than sorafenib, sunitinib, and temsirolimus in ORR, PFS, and OS, but associated with higher level of AE.</p> <p>4. Hinweise durch FB Med</p> <p>Aussage/Fazit zum Vergleich von Bevacizumab+IFN vs Sorafenib, Sunitinib oder Temsirolimus beruht aus indirekten Vergleichen der Effektschätzer (siehe forest plots).</p>
<p>Iacovelli R et al., 2015 [6].</p> <p>Inhibition of the VEGF/VEGFR pathway improves survival in advanced kidney cancer: a systematic review and meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>the effect of antiangiogenic therapies on overall survival in mRCC patients</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population mRCC patients</p> <p>Intervention anti-VEGF/VEGFR agent</p> <p>Komparator non anti-VEGF/VEGFR agent: treatment with placebo or interferon (IFN)</p> <p>Endpunkt Overall survival (OS)</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche) from January 2005 to July 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt) 5 RCTs / 3469 Patienten</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien Jadad seven-item scale</p>

3. Ergebnisdarstellung

Studiencharakteristika und -qualität:

- All studies enrolled patients with clear-cell mRCC
- In all trials, patients were randomly allocated, all were phase III studies, three were double-blind trials.

Author	Year	Phase	Pts	Therapy		Jadad Score
				Experim.	Control	
Sternberg <i>et al.</i>	2013	3	435	Pazopanib	Pbo	5
Escudier <i>et al.</i>	2010	3	649	Beva+IFN	Pbo+IFN α	5
Rini <i>et al.</i>	2010	3	732	Beva+IFN	IFN α	3
Motzer <i>et al.</i>	2009	3	750	Sunitinib	IFN α	3
Escudier <i>et al.</i>	2009	3	903	Sorafenib	Pbo	5

Wirksamkeit in Bezug auf den Endpunkt "Overall Survival"

Erstlinie

Subpopulation: treatment naïve patients

Treatment with the anti-VEGF/VEGFR agents decreased the risk of death (HR=0.88; 95%CI, 0.79 – 0.97; $p=0.010$) compared to control (control arm: 1,149 patients: 1,071 received IFN- α and 78 received placebo). 4 RCT, 2364 patients; keine signifikante Heterogenität ($\text{Chi}^2=1.31$, $p=0.73$, $I^2=0\%$).

No differences were found between the anti-VEGFR (TKIs) and the anti-VEGF agents (monoclonal antibody) in terms of the decrease in the risk of death ($p=0.86$).

Zweitlinie

keine Subgruppenanalyse durchgeführt

4. Fazit der Autoren

This study demonstrates that VEGF/VEGFR inhibition improves the overall survival in patients with metastatic clear-cell RCC. Its use as first line therapy is confirmed as the standard approach for patients in good and intermediate risk categories.

5. Hinweise durch die FB Med

In 1 der 4 RCT der Subgruppenanalyse mit „treatment naïve patients“ wurde gegen Placebo verglichen (Sternberg et al. 2013: Pazopanib vs. Placebo): A total of 1,668 patients received control treatments with IFN- α (1,071 patients) or with placebo (597 patients).

<p>Iacovelli R et al., 2014 [5].</p> <p>Targeted therapies and complete responses in first line treatment of metastatic renal cell carcinoma. A meta-analysis of published trials</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We performed a meta-analysis of published reports about antiangiogenic agents (AA) versus placebo or immunotherapy, focusing on the incidence rates and the relative risk of radiological complete response (CR) in mRCC.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population mRCC patients with good or intermediate prognosis</p> <p>Intervention Antiangiogenic agents (AAs) (sunitinib, sorafenib, pazopanib, and bevacizumab) as first line of therapy</p> <p>Komparator non-AAs: INF oder Plazebo</p> <p>Endpunkt complete response (CR)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tumor response evaluations were based on Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) - Evaluated by investigator and/or independent imaging-review committee <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche) 01/2000 – 09/2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt) 5 RCT / 2747 Patienten</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien Jadad Score</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Quality of studies</p> <ul style="list-style-type: none"> - For each patient, all imaging scans were evaluated by an independent imaging-review committee (IRC) blinded to study treatment, except for the bevacizumab trials.[5,6] In the latter, only the investigator assessment was performed. - Randomized treatment allocation sequences were generated in all trials. - Jadad' score was 3 for three studies and 5 for two studies (Table 1)
---	--

Table 1
Main characteristics of the included study.

Author	Year	Phase	Therapy	Control	Enrolled Pts	Evaluated Pts	Median age (years) Th/Ct	Median follow up (months) Th/Ct	Median treatment duration (months) Th/Ct	Median PFS (months) Th/Ct	Incidence of CR (%)			Jadad score	
											AAs	95% CI	Control		
Escudier et al. [5]	2007	3	Beva + IFN	Pbo + IFN	641	595	61/60	13.3/12.8	9.7/5.1	10.2/5.4	1.3	0-2.7	2.1	0.3-3.9	5
Rini et al. [6]	2007	3	Beva + IFN	IFN	732	639	61/61	NA	6/3	8.5/5.2	3.4	1.3-5.5	1.3	0-2.7	3
Motzer et al. [7]	2007	3	Sunitinib	IFN	750	750	62/59	NA	6/4	11/5	3.3	1.2-5.3	1.2	0-2.6	3
Escudier et al. [8]	2009	2	Sorafenib	IFN	189	189	62/62.5	NA	6/5.5	5.7/5.6	0		1.1	0-3.7	3
Sternberg et al. [9]	2010	3	Pazopanib	Pbo	435	435	59/60	NA	7.4/3.8	9.2/4.2	0.3	0-1.2	0		5
Total					2747	2608					1.9	1.1-2.6	1.2	0.6-1.9	

Wirksamkeit in Bezug auf den Endpunkt "Complete Response"

- AAs vs. control: kein signifikanter Unterschied: RR of CR 1.52 (95% CI, 0.85–2.73; p = 0.16); keine signifikante Heterogenität (Q = 4.11; p = 0.39; I² = 3%)
- Bevacizumab vs. control: kein signifikanter Unterschied: RR 1.28 (95% CI, 0.61–2.68; p = 0.52); keine signifikante Heterogenität (Q = 1.92; p = 0.17; I² = 48%)
- TKIs vs. control: kein signifikanter Unterschied: RR was 2.01 (95% CI, 0.77–5.25; p = 0.15); keine signifikante Heterogenität (Q = 1.57; p = 0.46; I² = 0.0%).

Subgroup analysis by "prognosis"

No relationships were found between the rates of CRs and the rate of patients with good prognosis (p = 0.27).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The introduction of AAs has significantly changed the life expectancy of patients with mRCC, as ORR and PFS have improved since these were introduced in clinical practice. Despite this activity, this meta-analysis suggests that CR is a rare event in mRCC and that AAs do not seem to influence CR rates and, accordingly, curability of this pathology.

5. Hinweise durch die FB Med

In 1 RCT wurde gegen Plazebo verglichen (Sternberg et al. [9] 2010: Pazopanib vs. Plazebo) → Insgesamt in den 5 RCT: Patients in the control group had interferon (85%) or placebo (15%)

Systematische Reviews zur Zweitlinie nach Zytokin-Therapie

Albiges L et al., 2015 [1]. EAU – European Association of Urology	1. Fragestellung
	To systematically review relevant literature comparing the clinical effectiveness and harms of different sequencing and combinations of systemic targeted therapies for mRCC. The focus of this review is on both sequence and combination, and not on the results of front-line therapy clinical trials.
	2. Methodik

<p>A Systematic Review of Sequencing and Combinations of Systemic Therapy in Metastatic Renal Cancer</p>	<p>Population mRCC, keine näheren Angaben</p> <p>Intervention one of the prespecified systemic treatment agents, such as targeted, therapy, vaccines, chemotherapy, or cytokines</p> <p>Komparator any of the prespecified systemic therapy agents or placebo</p> <p>Endpunkt PFS, OS</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche)</p> <ul style="list-style-type: none"> - the original EAU search was updated: January 2000 to September 2013 - methods protocol of the European Association of Urology (EAU) renal cell carcinoma 2013 guidelines was used as a basis for the search strategy <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt)</p> <ul style="list-style-type: none"> - n=24 RCTs (n= 9589 Patienten) für qualitative Betrachtung - n=4 für Metaanalyse <p>Qualitätsbewertung der Studien Cochrane risk of bias tool</p>
--	--

3. Ergebnisdarstellung

RoB: There were generally low risks of bias across studies; however, clinical and methodological heterogeneity prevented pooling of data for most studies.

Wirksamkeit

Hinweis: Die Untersuchung der Wirksamkeit von Kombinationstherapien sowie die Meta-Analyse wurden nicht getrennt nach Erst- und Zweitlinie durchgeführt. Daher werden nur die Ergebnisse zur Therapiesequenz (nach Zytokin-Therapie – Table 1) ohne Vergleiche vs. Placebo dargestellt:

Zweitlinie nach Zytokin-Therapie

- Axitinib ist vorteilhaft gegenüber Sorafenib in Bezug auf PFS (12.2 vs. 6.5 Monate)(1 Studie, n=251). P-Wert und Daten zu OS sind nicht angegeben.

Table 1 – Retrieved phase 2 and 3 studies from systematic research in the cytokine-refractory setting, in the post-vascular endothelial growth factor inhibition setting, and in the third-line setting

Clinical trial	Design	n	PFS, mo	OS, mo
Cytokine pretreated				
Sorafenib vs placebo TARGET [2,41]	Phase 3	903	5.8 vs 2.8	17.8 vs 14.3 When censoring the crossover patients
Pazopanib vs placebo [3,42]	Phase 3	435 Prior cytokines: 46% (n = 202)	Overall population: 9.2 vs 4.2 Post cytokine: 7.4 vs 4.2	22.9 vs 20.5 Extensive crossover from placebo to pazopanib confounded final OS analysis
Axitinib vs sorafenib AXIS [4,43]	Phase 3	723 Prior cytokines: 35% (n = 251)	Overall population: 6.7 vs 4.7 Post cytokine: 12.2 vs 6.5	Overall population: 20.1 vs 19.9
Bevacizumab HD (10 mg/kg) vs bevacizumab LD (3 mg/kg) vs placebo [44]	Randomised phase 2	116 Post IL-2: 93%	4.8 vs 3.0 vs 2.5	NS
Lapatinib vs hormone [45] in mRCC that expresses EGFR and/or HER-2	Phase 3	416	15.3 vs 15.4	10.8 vs 9.9

EGFR = epidermal growth factor receptor; HD = high dose; HER = human epidermal growth receptor; HR = hazard ratio; IL = interleukin; LD = low dose; mRCC = metastatic renal cell carcinoma; NS = not significant; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; TKI = tyrosine kinase inhibitor.

4. Fazit der Autoren

- Sequencing targeted therapy as second-line treatment in cytokine pretreated patients has been assessed in randomized phase 2 (sunitinib) and large phase 3 RCTs for sorafenib, pazopanib, and axitinib. The average PFS in these reports was approximately 8 mo in cytokine-refractory patients.
- Axitinib exhibited impressive PFS in cytokine pretreated patients in a phase 2 study that was confirmed in the phase 3 AXIS RCT [4] for the postcytokine subgroup with a PFS of 12.1 mo.
- Currently, use of cytokines is usually limited to countries where TKIs are not readily available or in a highly selected first-line population.
- Sunitinib, or other VEGF/VEGFR inhibiting therapies, have widely become the standard of care in the first-line setting.

5. Hinweise durch FB Med

- Fokus des Reviews lag auf Sequenz- und Kombinationstherapien.

	<ul style="list-style-type: none"> - In 4 der 5 Studien mit Patienten nach Zytokin-Therapie wurde ausschließlich gegen Plazebo oder Hormone verglichen. - Erstlinie: Der Review beinhaltet zudem 1 Studie mit der Population „non-clear cell renal cell carcinoma population (Erstlinie)“. Da in dieser unklar, welche Therapien verglichen wurden, wird diese nicht berichtet.
--	--

Leitlinien

<p>Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe), 2017 [9].</p>	<p>Fragestellung Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms</p> <p>Schlüsselfragen zur systemischen Therapie in der metastasierten Situation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Welche Substanzen stehen in der first-line für die Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms zur Verfügung? Wie sind die Unterschiede in dieser Gruppe hinsichtlich des Überlebens und des Nebenwirkungsprofils? - Welche Substanzen stehen in der second-line zu Verfügung? Wie sind die Unterschiede in dieser Gruppe hinsichtlich des Überlebens und des Nebenwirkungsprofils? - Gibt es bereits empfohlene Sequenzen? - Gibt es Kombinationstherapien, die empfohlen werden können? <p>Sequenztherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms Kombinationstherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms</p>
<p>S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms Version 1.2 – April 2017</p>	<p>Methodik <u>Grundlage der Leitlinie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Vorversion aus 2015: Aktualisierung der Themen (Amendment) <ul style="list-style-type: none"> - Systemtherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms - Adjuvante Therapie - Fragestellungen definiert, konkretisiert und konsentiert durch die Leitliniengruppe am 29.10.2012. - Leitlinienadaption: Die Suche nach publizierten Leitlinien zu Diagnostik und Therapie des Nierenzellkarzinoms wurde im August 2012 durchgeführt und mittels DELBI Auswahl getroffen. - Systematische Literaturrecherchen: Direkte Vergleiche systemischer Therapien wurden durch das Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie der Donau-Universität Krems durchgeführt; Literaturstellen wurden ausgewählt und mittels GRADE-Methodik bewertet. - Suchzeitraum: Januar 2013, erste Aktualisierungsrecherche: Januar

2014, Aktualisierungsrecherchen für das Amendment 2016:
Januar/Juli 2016

- 3 Konsensuskonferenzen, finale schriftliche Abstimmung, DELPHI-Prozess

LoE: Verwendung nach Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

GoR

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann /kann verzichtet werden

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	≥ 50-75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens (es erfolgt keine systematische Recherche) der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Expertenkonsens“ ausgewiesen. Für die Graduierung der Empfehlungen die auf Expertenkonsens basieren, werden keine Empfehlungsstärken mittels Buchstaben verwendet.

Sonstige methodische Hinweise

- Col dokumentiert und einsehbar
- Suchstrategie veröffentlicht
- Evidenztabelle einsehbar

Empfehlungen

Chemotherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms

Beim metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom soll eine palliative Chemotherapie nicht durchgeführt werden. (**GoR A, LoE 1++**, **Starker Konsens**) Jahr: 2015

Evidenzbasis:

281. Amato, R.J., *Chemotherapy for renal cell carcinoma*. Semin Oncol, 2000. **27**(2): p. 177-86.

PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10768596>

282. Motzer, R.J., et al., *Effect of cytokine therapy on survival for patients with advanced renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2000. **18**(9): p. 1928-35. PubMed:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10784634>

283. Buti, S., et al., *Chemotherapy in metastatic renal cell carcinoma today? A systematic review*.

Anticancer Drugs, 2013. **24**(6): p. 535-54. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23552469>

Immuntherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms

Beim metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom soll eine alleinige Zytokintherapie basierend auf subkutanem IL-2 und/oder IFN nicht durchgeführt werden. (**GoR A, LoE 2++**, **Starker Konsens**) Jahr: 2015

Evidenzbasis:

285. Motzer, R.J., et al., *Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma*. N Engl J Med, 2007. **356**(2): p. 115-24. PubMed:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17215529

286. Hudes, G., et al., *Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma*. N Engl J Med, 2007. **356**(22): p. 2271-81.

287. Escudier, B., et al., *Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial*. Lancet, 2007. **370**(9605): p. 2103-11. PubMed:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156031>

288. Rini, B.I., et al., *Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206*. J Clin Oncol, 2008. **26**(33): p. 5422-8.

Chemoimmuntherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms

Beim metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom soll eine Chemoimmuntherapie nicht durchgeführt werden. (**GoR A, LoE 1++**, **Starker Konsens**) Jahr: 2015

Evidenzbasis:

303. Gore, M.E., et al., *Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a,*

interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. Lancet, 2010. **375**(9715): p. 641-8. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20153039>

Zielgerichtete Therapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms

Erstlinie

Tabelle 11: Systemtherapieoptionen gemäß Risikoprofil in der Erstlinientherapie

Therapielinie	Risikoprofil	Standard	Option
Erstlinie	Gut/intermediär	Bevacizumab + IFN Pazopanib Sunitinib	hochdosiertes IL-2
	Ungünstig	Temsirolimus	Pazopanib Sunitinib

Bei Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem klarzelligen Nierenzellkarzinom und niedrigem oder intermediärem Risiko sollen in der Erstlinientherapie Sunitinib, Pazopanib oder Bevacizumab + INF verwendet werden. (**GoR A, LoE 1++**, **Konsens**) Jahr: 2015

Evidenzbasis:

285. Motzer, R.J., et al., Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356(2): p. 115-24. PubMed:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17215529

287. Escudier, B., et al., Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet, 2007. 370(9605): p. 2103-11. PubMed:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156031>

302. Motzer, R.J., et al., Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. The New England journal of medicine, 2013. 369(8): p. 722-731. PubMed:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23964934>

Bei Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem klarzelligen Nierenzellkarzinom und ungünstigem Risikoprofil soll in der Erstlinientherapie Temsirolimus verwendet werden. (**GoR A, LoE 1+**, **Konsens**) Jahr: 2015

Evidenzbasis:

286. Hudes, G., et al., Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356(22): p. 2271-81.

Zweitlinie nach Zytokin-Therapie

Tabelle 12: Systemtherapieoptionen gemäß Vortherapie in der Zweitlinientherapie

Therapielinie	Vortherapie	Standard	Option
Zweitlinie	nach Zytokinen	Axitinib	Pazopanib Sorafenib

In der Zweitlinientherapie nach Sunitinib oder Zytokinen kann Axitinib verwendet werden. (**GoR 0, LoE 1+**, **Starker Konsens**) Jahr: 2017

Evidenzbasis:

323. Motzer, R.J., et al., Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14(6): p. 552-62. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23598172>

In der Zweitlinientherapie nach Zytokinen können Sorafenib oder Pazopanib als Alternative zu Axitinib eingesetzt werden. (GoR 0, LoE 1+, Konsens) Jahr: 2015

Evidenzbasis:

324. Sternberg, C.N., et al., Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 2010. 28(6): p. 1061-8.

325. Escudier, B., et al., Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007. 356(2): p. 125-34. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215530>

Sequenztherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms

Eine sequenzielle Therapie sollte nach Versagen oder Unverträglichkeit einer vorangegangenen Therapie angestrebt werden. Eine spezifische Sequenz von Substanzen kann nicht empfohlen werden. **(GoR B, LoE 1++, Konsens) Jahr: 2015**

Evidenzbasis:

327. Motzer, R.J., et al., Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15(3): p. 286-96.

332. Motzer, R.J., et al. Record-3: Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus (EVE) and second-line sunitinib (SUN) versus first-line SUN and second-line EVE in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). in *ASCO Annual Meeting Proceedings*. 2013.

349. Michel, M.S., et al., SWITCH: A randomized sequential open-label study to evaluate efficacy and safety of sorafenib (SO)/sunitinib (SU) versus SU/SO in the treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 2014. 32(4_suppl): p. 393-. PubMed: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/4_suppl/393

Kombinationstherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms

Eine Kombinationstherapie mit zwei zielgerichteten Therapien soll derzeit nur innerhalb von klinischen Studien durchgeführt werden mit Ausnahme der Kombination von Lenvatinib + Everolimus. **(GoR A, LoE 2+, Starker Konsens) Jahr: 2017**

Evidenzbasis

322. Motzer, R.J., et al., Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16(15): p. 1473-82. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26482279>

351. Rini, B., et al., AMG 386 in combination with sorafenib in patients with metastatic clear cell carcinoma of the kidney: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Cancer*, 2012. 118(24): p. 6152-61.

352. Negrier, S., et al., Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2011. 12(7): p. 673-80. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21664867>

353. Ravaud, A., et al., Randomized phase II study of first-line everolimus (EVE)+ bevacizumab (BEV) versus interferon alfa-2a (IFN)+ BEV in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): record-2. *Ann Oncol*, 2012. 23.

354. Ravaud, A., et al., Randomized phase II study of first-line everolimus plus bevacizumab (E+B) versus interferon {alpha}-2a plus bevacizumab (I+B) in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Record-2 final overall survival (OS) and safety results. *ASCO Meeting Abstracts*, 2013. 31(15_suppl): p. 4576. PubMed:

	<p>http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15_suppl/4576 355. Rini, B.I., et al., Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon alfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: INTORACT trial. J Clin Oncol, 2014. 32(8): p. 752-9. 356. Fishman, M.N., et al., Phase Ib study of tivozanib (AV-951) in combination with temsirolimus in patients with renal cell carcinoma. Eur J Cancer, 2013. 49(13): p. 2841-50. PubMed: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23726267</p>
<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2016 [12].</p> <p>Kidney Cancer: NCCN Evidence Blocks Version 02.2017</p> <p><i>Publikation:</i> Motzer RJ et al.; 2017 [11].</p> <p>Kidney Cancer, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology</p>	<p>Zielsetzung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clinical Practice Guidelines in Oncology - multidisciplinary recommendations for the clinical management of patients with clear cell and non-clear cell renal carcinoma <p>Methodik</p> <p><u>Grundlage der Leitlinie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Update der LL-Version 1.2017 - Updates mindestens jährlich geplant - systematische Evidenzaufbereitung mit Konsensusprozessen - - Suchzeitraum (Update): 07/15/15 - 07/15/16 in PubMed <p><u>LoE / GoR</u></p> <p>The level of evidence depends upon the following factors, which are considered during the deliberation process by the Panel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Extent of data (e.g., number of trials, size of trials, clinical observations only), - Consistency of data (e.g., similar or conflicting results across available studies or observations), and - Quality of data based on trial design and how the results/observations were derived (e.g., RCTs, non-RCTs, meta-analyses or systematic reviews, clinical case reports, case series). <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>NCCN Categories of Evidence and Consensus</p> <p>Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</p> <p>All recommendations are category 2A unless otherwise noted.</p> </div> <p>For the 'uniform NCCN consensus' defined in Category 1 and Category 2A, a majority Panel vote of at least 85% is required.</p> <p><u>Evidence Block</u></p> <p>Erklärung siehe Anhang Abbildung 1</p>

NCCN EVIDENCE BLOCKS CATEGORIES AND DEFINITIONS

5						E = Efficacy of Regimen/Agent
4						S = Safety of Regimen/Agent
3						Q = Quality of Evidence
2						C = Consistency of Evidence
1						A = Affordability of Regimen/Agent
	E	S	Q	C	A	

Sonstige methodische Hinweise

- Col in der dazugehörigen Publikationen veröffentlicht
- Unklar, ob formalisierte Konsensusverfahren angewendet werden

Empfehlungen

Relapsed or Stage IV Disease and Surgically Unresectable Disease
Therapieschemata siehe **Anhang Abbildung 2 und Abbildung 3**

Erstlinie

First-line Therapy for Patients With Predominantly Clear Cell Carcinoma

Cytokine Therapy

High-dose IL-2: For highly selected patients* with relapsed or medically unresectable stage IV clear cell renal carcinoma, the NCCN panel lists high-dose IL-2 as a first-line treatment option with a **category 2A** designation.

*Patients with excellent performance status and normal organ function.

Targeted Therapy

Pazopanib: The NCCN panel has listed pazopanib as a **preferred category 1** option for first-line treatment of patients with relapsed or medically unresectable predominantly clear cell stage IV renal carcinoma.

Sunitinib: Based on these studies and its tolerability, the NCCN panel has also listed sunitinib as a **preferred category 1** option for first-line treatment of patients with relapsed or medically unresectable predominantly clear cell stage IV renal carcinoma.

Bevacizumab Along With Interferon: The NCCN panel recommends bevacizumab in combination with IFN- α as a **category 1** option for first-line treatment of patients with relapsed or medically unresectable predominantly clear cell stage IV renal carcinoma.

Temsirolimus: Based on these data, the NCCN panel has included temsirolimus as a **category 1** recommendation for first-line treatment of poor-risk patients with relapsed or medically unresectable predominantly clear cell stage IV renal carcinoma.

Sorafenib: The NCCN panel lists sorafenib as a **category 2A** option as first-line treatment for selected patients with relapsed or medically unresectable stage IV predominantly clear cell RCC.

Axitinib: Based on these results, the NCCN panel included axitinib as a first-line treatment option (**category 2A**).

Zweitlinie nach Zytokin-Therapie

Subsequent Therapy for Patients with Predominantly Clear Cell Carcinoma

***Hinweis:** In der Leitlinie wurden keine Empfehlungen explizit für Patienten nach Zytokin-Therapie gegeben. Daher werden hier die Empfehlungen gelistet, die auf Studien mit hauptsächlich Zytokin-vorbehandelten Populationen basieren.*

Axitinib: In a phase II study of patients with cytokine-refractory metastatic RCC, the 5-year survival rate after treatment with axitinib was 20.6% (95% CI, 10.9%– 32.4%), with a median follow-up of 5.9 years.¹³⁹ Axitinib is listed as a **category 1** recommendation as a subsequent therapy option by the NCCN panel.

Referenzen

139. Rini BI, de La Motte Rouge T, Harzstark AL, et al. Five-year survival in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma treated with axitinib. Clin Genitourin Cancer 2013;11:107–114.

Sorafenib:¹⁴³ This study showed the effectiveness of sorafenib was primarily in patients whose disease progressed on prior cytokine therapy. Sorafenib has also been studied as second-line therapy in patients treated with sunitinib or bevacizumab and has been found to be safe, feasible, and effective.^{144,145} Sorafenib is listed as a **category 2A** subsequent therapy option.

Referenzen

143. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. J Clin Oncol 2009;27:3312–3318.

144. Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol 2009;27:4469–4474.

145. Garcia JA, Hutson TE, Elson P, et al. Sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma refractory to either sunitinib or bevacizumab. Cancer 2010;116:5383–5390.

Sunitinib: Sunitinib also has demonstrated substantial antitumor activity in the second-line therapy of metastatic RCC after progression on cytokine therapy.^{111,146} Studies investigating the sequential use of sunitinib and sorafenib mostly are retrospective. There are prospective data, although limited, that suggest a lack of total cross resistance between TKIs, either sorafenib followed by sunitinib failures or vice versa—an observation that

is consistent with their differences in target specificities and slightly different toxicity spectra that sometimes permit tolerance of one agent over another.^{147–151} Sunitinib is considered a **category 2A** subsequent therapy option.

Referenzen

111. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:16–24.
146. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295:2516–2524.
147. Dudek AZ, Zolnierok J, Dham A, et al. Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009;115:61–67.
148. Eichelberg C, Heuer R, Chun FK, et al. Sequential use of the tyrosine kinase inhibitors sorafenib and sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: a retrospective outcome analysis. *Eur Urol* 2008;54:1373–1378.
149. Sablin MP, Negrier S, Ravaud A, et al. Sequential sorafenib and sunitinib for renal cell carcinoma. *J Urol* 2009;182:29–34; discussion 34.
150. Shepard DR, Rini BI, Garcia JA, et al. A multicenter prospective trial of sorafenib in patients (pts) with metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC) refractory to prior sunitinib or bevacizumab [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl):Abstract 5123.
151. Zimmermann K, Schmittel A, Steiner U, et al. Sunitinib treatment for patients with advanced clear-cell renal-cell carcinoma after progression on sorafenib. *Oncology* 2009;76:350–354.

Pazopanib: The phase III trial comparing pazopanib with placebo, detailed earlier in “Pazopanib as First-line Therapy for Predominantly Clear Cell Carcinoma” (page 819) included 202 patients who received prior cytokine therapy. The average PFS in cytokine pretreated patients was 7.4 versus 4.2 months.¹⁰⁵

Based on these data, the NCCN panel considers pazopanib a **category 2A** subsequent therapy option.

Referenzen

105. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061–1068.

Bevacizumab: Phase II trials have shown benefit of bevacizumab monotherapy after prior treatment with a cytokine.¹⁵⁴ Bevacizumab is a **category 2B** subsequent therapy option.

Referenzen

154. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:427–434.

Temsirolimus: A phase II trial suggested benefit to temsirolimus therapy after prior treatment with a cytokine.¹⁵⁵ The NCCN panel considers temsirolimus a **category 2B** subsequent therapy option.

Referenzen

155. Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma.

	<p>J Clin Oncol 2004;22:909–918.</p> <p>High-dose IL-2 as subsequent therapy is listed as a subsequent therapy option for selected patients with excellent performance status and normal organ function (category 2B).</p> <hr/> <p>Non–Clear Cell Carcinoma <u>Systemic Therapy for Patients With Non–Clear Cell Carcinoma</u></p> <p>Sunitinib is listed as preferred category 2A option for treatment-naïve patients with stage IV non– clear cell carcinoma.</p> <p>Temsirolimus is a category 1 recommendation for patients with non–clear cell carcinoma with poor prognosis features (according to MSKCC risk criteria) and is a category 2A recommendation for patients belonging to other prognostic non–clear cell risk groups.</p> <p>Sorafenib is listed as a category 2A option for treatment-naïve patients with stage IV non–clear cell carcinoma.</p> <p>Pazopanib and Axitinib: Based on extrapolation, the NCCN panel has included these therapies as first-line therapy options for patients with relapsed or medically unresectable stage IV disease with non–clear cell histology (category 2A).</p> <p>Bevacizumab, Nivolumab The NCCN Guidelines include bevacizumab and the panel recently added nivolumab, cabozantinib, and lenvatinib plus everolimus as treatment options (all category 2A) for patients with non–clear cell carcinoma.</p>
<p>Ljungberg B et al., 2017, [10]</p> <p>European Association of Urology (EAU)</p> <p>Guidelines on renal cell carcinoma.</p>	<p>Zielsetzung clinical guidelines to provide urologists with evidence-based information and recommendations for the management of RCC</p> <p>Methodik <u>Grundlage der Leitlinie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - limited update of the 2016 publication - section “systemic therapy for metastatic disease”: this section was updated by a systematic review - Systematische Literaturrecherche, Identifikation und Priorsierung von Fragestellungen in Leitlinien-Panel, multidisziplinäres Panel - Peer Review: Chapter 7 ‘Disease management’ was peer reviewed prior to publication. Publications ensuing from SRs have all been peer reviewed. The other sections of the RCC Guidelines were peer reviewed prior to publication in 2015.

- Suchzeitraum (Update): July 2015 - June 2016

LoE / GoR (according to a modified GRADE methodology)

Level	Type of evidence
1a	Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials
1b	Evidence obtained from at least one randomised trial
2a	Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomisation
2b	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study
3	Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports
4	Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities

Grade	Nature of recommendations
A	Based on clinical studies of good quality and consistency addressing the specific recommendations and including at least one randomised trial
B	Based on well-conducted clinical studies, but without randomised clinical trials
C	Made despite the absence of directly applicable clinical studies of good quality

Summary of Evidence (SOE) tables provided for each recommendation address a number of key elements:

1. the overall quality of the evidence which exists for the recommendation;
2. the magnitude of the effect (individual or combined effects);
3. the certainty of the results (precision, consistency, heterogeneity and other statistical or study related factors);
4. the balance between desirable and undesirable outcomes;
5. the impact of patient values and preferences on the intervention;
6. the certainty of those patient values and preferences.

The strength of each recommendation is represented by the words 'strong' or 'weak' and is directional, either 'do it' (as represented by arrows pointing upwards) or 'do not do it' (arrows pointing downwards). The strength of each recommendation is determined by the balance between desirable and undesirable consequences of alternative management strategies, the quality of the evidence (including certainty of estimates), and nature and variability of patient values and preferences.

Sonstige methodische Hinweise

- Col dokumentiert und online einsehbar

Empfehlungen

Systemic therapy for advanced/metastatic RCC

Übersicht der Empfehlungen nach RCC-Typ und Risikogruppe in der Erstlinie, Zweitlinie (nach VEGF-Therapie) und Drittlinie **siehe Anhang Abbildung 4**

Immunotherapy in mRCC

Erstlinie

Empfehlungen

Recommendations	grade	
Do not offer monotherapy with interferon- α or high-dose bolus interleukin-2 as first-line therapy in metastatic RCC.	weak	↓

Summary of evidence

- Interferon- α monotherapy is inferior to VEG-targeted therapy or mTOR inhibition in mRCC. **(LoE 1b)**
- Interleukin-2 monotherapy may have an effect in selected cases (good PS [performance status] ccRCC, lung metastases only). **(LoE 2)**
- IL-2 has more side-effects than IFN- α . **(LoE 2)**
- High dose (HD)-IL-2 is associated with durable complete responses in a limited number of patients. However, no clinical factors or biomarkers exist to accurately predict a durable response in patients treated with HD-IL-2. **(LoE 1b)**
- Bevacizumab plus IFN- α is more effective than IFN- α treatment-naïve, low-risk and intermediate-risk ccRCC. **(LoE 1b)**
- Cytokine combinations, with or without additional chemotherapy, do not improve OS compared with monotherapy. **(LoE 1b)**

Evidenzbasis

356. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Lancet, 1999. 353: 14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10023944>

357. Motzer, R.J., et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2002. 20: 289. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773181>

358. Coppin, C., et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2005: CD001425. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674877>

359. Negrier, S., et al. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. Cancer, 2007. 110: 2468. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17932908>

360. Escudier, B., et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet, 2007. 370: 2103. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156031>

361. Motzer, R.J., et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356: 115. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215529>

362. Hudes, G., et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356: 2271. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538086>

363. Rosenberg, S.A., et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. J Natl Cancer Inst, 1993. 85: 622. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8468720>

365.Fyfe, G., et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol*, 1995. 13: 688. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7884429>

366.McDermott, D.F., et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2005. 23: 133. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625368>

367.Yang, J.C., et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol*, 2003. 21: 3127. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12915604>

369.Brahmer, J.R., et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*, 2012. 366: 2455. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22658128>

371.Motzer, R.J., et al. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 1430. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25452452>

Systemic therapy in mRR

Erstlinie

Empfehlungen

Recommendations	grade	
Offer sunitinib or pazopanib as first-line therapy for metastatic clear-cell renal cell cancer (ccRCC).	strong	↑↑
Consider offering bevacizumab + Interferon (IFN)- α as first-line therapy for metastatic RCC in favourable and intermediate-risk ccRCC.	weak	↑
Consider offering temsirolimus as first-line treatment in poor-risk RCC patients.	weak	↑
Sunitinib can be offered as first-line therapy for non-clear cell mRCC.	weak	↑

Summary of evidence

- VEGF and TKIs increase PFS and/or OS as both first-line and second-line treatments for clear-cell mRCC. **(LoE 1b)**
- Sunitinib is more effective than IFN- α in treatment-naïve patients. **(LoE 1b)**
- Bevacizumab plus IFN- α is more effective than IFN- α in treatment-naïve low-risk and intermediate-risk patients. **(LoE 1b)**
- pazopanib is superior to placebo in both naïve mRCC patients and post-cytokine patients. **(LoE 1b)**
- First line pazopanib is not inferior to sunitinib in clear-cell mRCC patients.
- Temsirolimus monotherapy prolongs OS compared to IFN- α in poor-risk mRCC. **(LoE 1b)**
- Both mTOR inhibitors (everolimus and temsirolimus) and VEGF-targeted therapies (sunitinib or sorafenib) can be used in non-clear cell RCC. **(LoE 3)**
- No combination has proven to be better than single-agent therapy, with the exception of the combination of lenvatinib plus everolimus. **(LoE 1a)**

Evidenzbasis

360.Escudier, B., et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*, 2007. 370: 2103. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156031>

362.Hudes, G., et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl*

J Med, 2007. 356: 2271. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538086>

380. Escudier, B., et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356: 125. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215530>

381. Bellmunt, J., et al. The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG Taskforce. Crit Rev Oncol Hematol, 2009. 69: 64. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774306>

382. Motzer, R.J., et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2006. 24: 16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330672>

383. Motzer, R.J., et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2009. 27: 3584. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487381>

386. Sternberg, C.N., et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol, 2010. 28: 1061. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20100962>

387. Motzer, R.J., et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2013. 369: 722. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23964934>

388. Escudier BJ. et al. Patient preference between pazopanib (Paz) and sunitinib (Sun): Results of a randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over study in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)—PISCES study, NCT 01064310. J Clin Oncol 2012. 30. <http://meetinglibrary.asco.org/content/98799-114>

392. Hutson, T.E., et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol, 2013. 14: 1287. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24206640>

394. Escudier BJ, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. J Clin Oncol, 2010. 28: 2144. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16860997>

395. Rini, B.I., et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. J Clin Oncol, 2010. 28: 2137. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368558>

396. Rini, B.I., et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. J Clin Oncol, 2008. 26: 5422. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18936475>

397. Larkin, J.M., et al. Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. Crit Rev Oncol Hematol, 2006. 60: 216.

Systemic therapy in mRCC

Zweitlinie nach Zytokin-Therapie

Empfehlungen

Hinweis: Es sind keine Empfehlungen für Patienten nach Zytokin-Therapie enthalten.

Dazugehöriger Text zu: Treatment after progression of disease with cytokines

Trials have established sorafenib, axitinib and pazopanib as therapeutic options in this setting with a median PFS of 5.5, 12.1 and 7.4 months, respectively. Based on trial data, axitinib is superior to sorafenib in patients previously treated with cytokine therapy [389-391].

Referenzen

389. Rini, B.I., et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet, 2011. 378: 1931. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056247>

390. Dror Michaelson M., et al. Phase III AXIS trial of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell

	<p>carcinoma: Updated results among cytokine-treated patients. J Clin Oncol 2012. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 4546). http://meetinglibrary.asco.org/content/94426-114 391.Motzer, R.J., et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, 2013. 14: 552. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23598172</p> <p>Summary of evidence</p> <ul style="list-style-type: none"> - Axitinib has proven efficacy and superiority in PFS as a second-line treatment after failure of cytokines and VEGF-targeted therapy in comparison with sorafenib. (LoE 1b) - Pazopanib is superior to placebo in both naïve mRCC patients and post-cytokine patients. (LoE 1b) - Sorafenib has broad activity in a spectrum of settings in ccRCC patients previously treated with cytokine or targeted therapies. It is inferior to axitinib in both sunitinib or cytokine pre-treated patients. (LoE 4) <p><u>Evidenzbasis</u> 289.Kim EH, et al. Outcomes of laparoscopic and percutaneous cryoablation for renal masses. J Urol, 2013. 189: e492. [No abstract available]. 290.Goyal, J., et al. Single-center comparative oncologic outcomes of surgical and percutaneous cryoablation for treatment of renal tumors. J Endourol, 2012. 26: 1413. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22642574 291.Zargar, H., et al. Cryoablation for Small Renal Masses: Selection Criteria, Complications, and Functional and Oncologic Results. Eur Urol, 2016. 69: 116. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25819723 386.Sternberg, C.N., et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol, 2010. 28: 1061. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20100962</p>
<p>Hotte S et al., 2017 [4].</p> <p>Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO)</p> <p>The use of targeted therapies in patients with inoperable locally advanced or metastatic renal cell</p>	<p>Zielsetzung</p> <p>The primary objective of this report is to determine the optimal targeted therapies for locally advanced or metastatic renal cell cancer (mRCC). A secondary objective is to determine whether a combination of agents is better than any single targeted agent.</p> <p>TARGET POPULATION: Adult patients with inoperable locally advanced or mRCC.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p><u>Grundlage der Leitlinie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Update der Version von 2009 - Suche nach und Anpassung von existierenden Leitlinien - Systematische Literaturrecherche - interner und externer Review-Prozess - Suchzeitraum (Update): 2008 – April 2016 <p><u>LoE/GoR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PEBC guideline recommendations are based on clinical evidence, and not on feasibility of implementation.

cancer:
updated
guideline
2017

- Laut Handbuch (aber nicht konkret in der Leitlinie beschrieben):
Each Working Group needs to arrive at a common interpretation of the available evidence as part of developing the recommendations. The PEBC has developed a set of criteria and questions to consider while interpreting the evidence, based on the GRADE methods and past experience. These criteria form an agenda for a discussion guided by the PEBC HRM. They are applied for each potential recommendation (or logical recommendation cluster or domain of the evidence).

Criteria	Questions	Judgements/Options
Type of Recommendation and Level of Obligation	At what level of obligation should the reader feel the recommended action should be followed?	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Must (strong recommendation) ◆ Should ◆ May (weak recommendation or consensus statement)

Sonstige methodische Hinweise

- Empfehlungen mit Evidenz verknüpft
- Studienqualität bewertet, aber nicht mit der Empfehlung verknüpft
- Col offengelegt

Empfehlungen

Erstlinie

Either of the vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (VEGF TKIs) sunitinib or pazopanib is recommended for previously untreated patients with locally advanced or mRCC.

Qualifying Statements

Pazopanib and sunitinib have been shown to have similar survival benefits. However, sunitinib has been associated with more symptomatic side effects and pazopanib has been more frequently associated with hepatic toxicity.

Interpretation of Evidence for Recommendation

Sunitinib and pazopanib appear equally effective. Oncologists should discuss and assess the different toxicity profiles of the two drugs with their patients.

Key Evidence

1. Larkin J, Paine A, Foley G, Mitchell S, Chen C. First-line treatment in the management of advanced renal cell carcinoma: Systematic review and network meta-analysis. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2015;16(12):1755-67.
2. Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, Hudes GR, Burke JM, Edenfield WJ, et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. Journal of Clinical Oncology. 2012;30(12):1371-7.
3. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2013;369(8):722-31.
4. Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES study. Journal of Clinical Oncology. 2014;32(14):1412-8.

Although bevacizumab combined with IFN- α is superior to IFN- α alone, it is not recommended due to a high rate of side effects. Current data do not support the use of single-agent bevacizumab, and it is not recommended.

Interpretation of Evidence for Recommendation

VEGF TKIs (sunitinib and pazopanib) are efficacious and safer alternatives to the bevacizumab plus INF- α combination.

Key Evidence

5. Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(13):2144-50.
6. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou S-S, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(33):5422-8.
7. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(13):2137-43.

Temsirolimus is a potential treatment option for first-line therapy for the subset of patients with poor-risk disease.

Qualifying Statements

Based on comparative results with another mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor similar to temsirolimus (everolimus), VEGF TKI therapy is preferred for first- and subsequent-line therapies for all patient types.

Interpretation of Evidence for Recommendation

Temsirolimus or sunitinib are first-line treatment options for patients with poor-prognosis mRCC.

Key Evidence

8. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(22):2271-81.
9. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(25):2765-72.
10. Tannir NM, Jonasch E, Altinmakas E, Ng CS, Qiao W, Tamboli P, et al. Everolimus versus sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (The ESPN Trial): A multicenter randomized phase 2 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;1).
11. Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, Broderick S, Stadler WM, Jones RJ, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(3):378-88.

Zweitlinie nach Zytokin-Therapie

Sorafenib is a treatment option in patients with favourable- to intermediate-risk RCC previously treated with cytokine therapies.

Interpretation of Evidence for Recommendation

Other therapies are preferred for first and subsequent lines for all patient

	<p>types.</p> <p><u>Key Evidence</u></p> <p>19.Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i>. 2009;27(20):3312-8.</p> <p>20.Leung HWC, Chan ALF, Lin SJ. Indirect comparisons of efficacy and safety between seven newer targeted agents for metastatic renal cell carcinoma: A network meta-analysis of randomised clinical trials. <i>Molecular and Clinical Oncology</i>. 2014;2(5):858-64.</p> <p>22.Michel MS, Vervenne W, De Santis M, Von Weikersthal LF, Goebell PJ, Lerchenmueller J, et al. SWITCH: A randomized sequential open-label study to evaluate efficacy and safety of sorafenib (SO)/sunitinib (SU) versus SU/SO in the treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC). <i>Journal of Clinical Oncology</i>. 2014;1).</p>																														
<p>Benahmed N et al., 2015 [2].</p> <p>Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)</p> <p>Renal cancer in adults: diagnosis, treatment and follow-up</p>	<p>Zielsetzung</p> <p>Diagnosis, staging, treatment and follow-up of patients with confirmed renal cancer</p> <p>2.3.3 Treatment of metastatic disease</p> <p>Systemic therapy in first, second and third lines:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Role of Interleukines; - Role of targeted therapy; - Sequencing. <p>Methodik</p> <p><u>Grundlage der Leitlinie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Clinical questions were developed in collaboration with members of the Guideline Development Group. - Systematic review for a part of the clinical questions - Collaboration between multidisciplinary groups of practising clinicians and KCE experts - Critical appraisal with AGREE II, AMSTAR, QUADAS-2, Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias - Suchzeitraum: ≥ 2009-2014 <p><u>LoE</u></p> <p>Table 1 – A summary of the GRADE approach to grading the quality of evidence for each outcome</p> <table border="1" data-bbox="416 1440 1382 1603"> <thead> <tr> <th>Source of body of evidence</th> <th>Initial rating of quality of a body of evidence</th> <th>Factors that may decrease the quality</th> <th>Factors that may increase the quality</th> <th>Final quality of a body of evidence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomized trials</td> <td>High</td> <td>1. Risk of bias 2. Inconsistency</td> <td>1. Large effect 2. Dose-response</td> <td>High (⊕⊕⊕⊕) Moderate (⊕⊕⊕⊖)</td> </tr> <tr> <td>Observational studies</td> <td>Low</td> <td>3. Indirectness 4. Imprecision 5. Publication bias</td> <td>3. All plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect or would suggest a spurious effect if no effect was observed</td> <td>Low (⊕⊕⊖⊖) Very low (⊕⊖⊖⊖)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Source: Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. <i>J Clin Epidemiol</i>. 2011;64(12):1311-6.</small></p> <p>Table 2 – Levels of evidence according to the GRADE system</p> <table border="1" data-bbox="416 1648 1382 1843"> <thead> <tr> <th>Quality level</th> <th>Definition</th> <th>Methodological Quality of Supporting Evidence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>High</td> <td>We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.</td> <td>RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies.</td> </tr> <tr> <td>Moderate</td> <td>We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.</td> <td>RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies.</td> </tr> <tr> <td>Low</td> <td>Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.</td> <td>RCTs with very important limitations or observational studies</td> </tr> <tr> <td>Very low</td> <td>We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect.</td> <td>or case series.</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Source: Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. <i>J Clin Epidemiol</i>. 2011;64(4):401-6.</small></p> <p><u>GoR</u></p> <p>Strength of each recommendation (SoR) was assigned using GRADE.</p>	Source of body of evidence	Initial rating of quality of a body of evidence	Factors that may decrease the quality	Factors that may increase the quality	Final quality of a body of evidence	Randomized trials	High	1. Risk of bias 2. Inconsistency	1. Large effect 2. Dose-response	High (⊕⊕⊕⊕) Moderate (⊕⊕⊕⊖)	Observational studies	Low	3. Indirectness 4. Imprecision 5. Publication bias	3. All plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect or would suggest a spurious effect if no effect was observed	Low (⊕⊕⊖⊖) Very low (⊕⊖⊖⊖)	Quality level	Definition	Methodological Quality of Supporting Evidence	High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies.	Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies.	Low	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.	RCTs with very important limitations or observational studies	Very low	We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect.	or case series.
Source of body of evidence	Initial rating of quality of a body of evidence	Factors that may decrease the quality	Factors that may increase the quality	Final quality of a body of evidence																											
Randomized trials	High	1. Risk of bias 2. Inconsistency	1. Large effect 2. Dose-response	High (⊕⊕⊕⊕) Moderate (⊕⊕⊕⊖)																											
Observational studies	Low	3. Indirectness 4. Imprecision 5. Publication bias	3. All plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect or would suggest a spurious effect if no effect was observed	Low (⊕⊕⊖⊖) Very low (⊕⊖⊖⊖)																											
Quality level	Definition	Methodological Quality of Supporting Evidence																													
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies.																													
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies.																													
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.	RCTs with very important limitations or observational studies																													
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect.	or case series.																													

Table 4 – Strength of recommendations according to the GRADE system

Grade	Definition
Strong	The desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects (<i>the intervention is to be put into practice</i>), or the undesirable effects of an intervention clearly outweigh the desirable effects (<i>the intervention is not to be put into practice</i>).
Weak	The desirable effects of an intervention probably outweigh the undesirable effects (<i>the intervention probably is to be put into practice</i>), or the undesirable effects of an intervention probably outweigh the desirable effects (<i>the intervention probably is not to be put into practice</i>).

Source: Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(7):726-35.

Table 5 – Factors that influence the strength of a recommendation

Factor	Comment
Balance between desirable and undesirable effects	The larger the difference between the desirable and undesirable effects, the higher the likelihood that a strong recommendation is warranted. The narrower the gradient, the higher the likelihood that a weak recommendation is warranted.
Quality of evidence	The higher the quality of evidence, the higher the likelihood that a strong recommendation is warranted.
Values and preferences	The more values and preferences vary, or the greater the uncertainty in values and preferences, the higher the likelihood that a weak recommendation is warranted.
Costs (resource allocation)	The higher the costs of an intervention, i.e. the greater the resources consumed, the lower the likelihood that a strong recommendation is warranted.

Sources: Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A et al. An Official ATS Statement: Grading the Quality of Evidence and Strength of Recommendations in ATS Guidelines and Recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:605–14. – Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B et al. Grading Strength of Recommendations and Quality of Evidence in Clinical Guidelines - Report From an American College of Chest Physicians Task Force. *Chest* 2006; 129:174-81.

Empfehlungen

Erstlinie

Recommendations

Cytotoxic agents are not recommended in patients with clear cell metastatic renal cell carcinoma. **(SoR Strong, LoE High)**

Monotherapy with IFN- α or high-dose bolus IL-2 is not routinely be recommended as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma but can be used in selected patients. **(SoR Strong, LoE High)**

Sunitinib or Pazopanib is recommended as first-line therapy for clear cell metastatic renal cell carcinoma. **(SoR Strong, LoE Low)**

Bevacizumab + IFN- α is recommended as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma in favourable-risk and intermediate-risk clear-cell renal cell carcinoma. **(SoR Strong, LoE Moderate)**

Note : the conditions for a reimbursement by the health insurance are:

- 1) at least one grade 3 or 4 adverse event due to sunitinib;
- 2) the treatment with sunitinib was stopped for at least 4 weeks;

3) patient has no history of arterial thromboembolic disease or uncontrolled hypertension with standard treatment.
 In addition, the reimbursement rule requires that treatment must be stopped in case of tumour progression assessed by CT-Scan or MRI after 8 weeks of treatment.

Temsirolimus is recommended as a first-line treatment in poor-risk renal cell carcinoma patients. **(SoR Strong, LoE Moderate)**

Schlussfolgerungen aus dem Review

- Chemotherapy and immunotherapy are inferior to targeted therapy in mRCC.
- Sunitinib (TKI) improves PFS and OS in comparison with IFN in CCmRCC patients.
- Sorafenib (TKI) does not improve PFS and ORR in comparison with IFN in low or intermediate risk CC mRCC patients.
- Temsirolimus (mTOR) improves PFS, OS and ORR in comparison with IFN in low or intermediate risk mRCC patients whatever the tumour type.
- The association of bevacizumab (monoclonal antibody) with IFN improves PFS and ORR in CC mRCC in comparison with IFN alone. However, there is no proven improvement in OS.
- Pazopanib does not improve PFS or OS in CC mRCC patients in comparison with Sunitinib. However, pazopanib improves ORR in CC mRCC patients.
- Addition of cytokines (IFN or IL-2) to Sorafenib does not improve PFS or OS in comparison with Sorafenib alone in mRCC whatever the tumour type.
- PFS, OS, ORR or QoL are not statistically significantly different when combination of targeted therapies (Temsirolimus + Bevacizumab) is compared with combination of monoclonal antibody (Bevacizumab) and IFN in mRCC whatever the level of risk and the tumour type.
- PFS and response rate are improved in CC mRCC patients treated with pazopanib in comparison to those treated with placebo. However, HRQoL did not improve.

Other considerations

Factor	Comment
Balance between clinical benefits and harms	Targeted therapies have a proven benefit in term of overall progression free survival, but with numerous side effects.
Quality of evidence	There is high-level evidence that shows the superiority of targeted therapies compared to immunotherapy. In addition, chemotherapy is inferior to immunotherapy. There is moderate evidence based on one study showing that sunitinib is superior to IFN in terms of progression free survival and overall survival. One study comparing pazopanib with sunitinib was downgraded for imprecision because confidence interval did not exclude a clinical important inferiority. There is moderate level of evidence that temsirolimus is superior to IFN based on one study of high quality. There is a high level of evidence that combination of bevacizumab + IFN is superior to IFN alone. However, a publication of Thompson et al. (2009) showed that sunitinib is superior to the combination of bevacizumab + IFN in terms of PFS. ¹¹¹ Therefore, we downgraded to moderate level of evidence.
Costs (resource allocation)	In the comparison with sunitinib versus bevacizumab plus IFN, sunitinib presents lower cost than bevacizumab plus IFN. ¹¹¹

Evidenzbasis

Sorafenib

113. Motzer RH, TE , Tomczak P, Michaelson M, Bukowski R, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med.* 2007;356:115-24.
129. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2009;27(13):1280-9.
130. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of Life in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Sunitinib or Interferon Alfa: Results From a Phase III Randomized Trial. *Journal of clinical oncology.* 2008;26(22):3763-9.
131. Castellano D, del Muro XG, Perez-Gracia JL, Gonzalez-Larriba JL, Abrio MV, Ruiz MA, et al. Patient-reported outcomes in a phase III, randomized study of sunitinib versus interferon- α as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma in a European population. *Ann Oncol.* 2009;20(11):1803-12.
132. Cella D, Michaelson MD, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Charbonneau C, Kim ST, et al. Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs interferon- α in a phase III trial: final results and geographical analysis. *British journal of cancer.* 2010;102(4):658-64.
133. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology.* 2009;27(22):3584-90.
134. Patil S, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Kim ST, et al. Q-TWiST analysis to estimate overall benefit for patients with metastatic renal cell carcinoma treated in a phase III trial of sunitinib vs interferon- α . *British journal of cancer.* 2012;106(10):1587-90.
- Cella D, Davis MP, Negrier S, Figlin RA, Michaelson MD, Bushmakin AG, et al. Characterizing fatigue associated with sunitinib and its impact on health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer.* 2014.
147. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, Stus VP, Lipatov ON, Bair AH, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: A randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):1287-94.
148. Procopio G, Verzoni E, Bracarda S, Ricci S, Sacco C, Ridolfi L, et al. Sorafenib with interleukin-2 vs sorafenib alone in metastatic renal cell carcinoma: the ROSORC trial. *British journal of cancer.* 2011;104(8):1256-61.
149. Procopio G, Verzoni E, Bracarda S, Ricci S, Sacco C, Ridolfi L, et al. Overall survival for sorafenib plus interleukin-2 compared with sorafenib alone in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Final results of the ROSORC trial. *Annals of oncology.* 2013;24(12):2967-71.
150. Jonasch E, Corn P, Pagliaro LC, Warneke CL, Johnson MM, Tamboli P, et al. Upfront, randomized, phase 2 trial of sorafenib versus sorafenib and low dose interferon alfa in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2010;116:57–65.
- #### Temsirolimus
120. Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, Figlin RA, Berkenblit A, Thiele A, et al. Effect of temsirolimus versus interferon- α on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different histologies. *Med Oncol.* 2009;26(2):202-9.
136. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *New Engl. J. Med.* 2007;356(22):2271-81.
137. Yang S, De Souza P, Alemao E, Purvis J. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon- α . *Br. J. Cancer.* 2010;102(10):1456-60.
138. Zbrozek AS, Hudes G, Levy D, Strahs A, Berkenblit A, DeMarinis R, et al. Q-TWiST analysis of patients receiving temsirolimus or interferon alfa for treatment of advanced renal cell carcinoma. *PharmacoEconomics.* 2010;28(7):577-84.
139. Alemao E, Rajagopalan S, Yang S, Curiel RE, Purvis J, Al MJ. Inverse probability weighting to control for censoring in a post hoc analysis of quality-adjusted survival data from a clinical trial of temsirolimus for renal cell carcinoma. *Journal of medical economics.* 2011;14(2):245-52.
140. Maroto JP, Hudes G, Dutcher JP, Logan TF, White CS, Krygowski M, et al. Drug-related pneumonitis in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus. *J Clin Oncol.*

2011;29(13):1750-6.

Bevacizumab

115. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007;370:2103-11.

141. Melichar B, Koralewski P, Ravaud A, Pluzanska A, Bracarda S, Szczylik C, et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon- α 2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Annals of Oncology* 2008;19:1470-6.

142. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28:2144-50.

143. Bracarda S, Bellmunt J, Melichar B, Négrier S, Bajetta E, Ravaud A, et al. Overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma initially treated with bevacizumab plus interferon-2a and subsequent therapy with tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis of the phase III AVOREN trial. *BJU International* 2010;107(2):214-9.

144. Rini BI, Halabi S, Taylor J, Small EJ, Schilsky RL. Cancer and Leukemia Group B 90206: a randomized phase III trial of interferon- α plus anti-vascular endothelial growth factor antibody (bevacizumab) in metastatic renal cell carcinoma. *Clinical Cancer Research* 2004;10:2584-6.

145. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, S.S. O, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5422-8.

146. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2137-43.

Zweitlinie nach Zytokin-Therapie

Recommendations

Sorafenib can be considered as second-line treatment in clear cell metastatic renal cell carcinoma. **(SoR Strong, LoE High)**

Pazopanib, sunitinib or sorafenib can be considered in metastatic renal cell carcinoma patients previously treated with cytokines (IFN- α , IL-2). **(SoR Strong, LoE Low)**

Everolimus can be considered in metastatic renal cell carcinoma patients previously treated with Vascular endothelial growth factor (VEGF)-pathway targeted therapy (i.e. bevacizumab, sunitinib, sorafenib,...) or cytokines (IFN- α , IL-2). **(SoR Strong, LoE Low)**
Strong Low

Axitinib is recommended in metastatic renal cell carcinoma patients previously treated with VEGF-pathway targeted therapy or cytokines. **(SoR Strong, LoE Low)**

Note: Axitinib is reimbursed after a failure of first line treatment with TKI or cytokine.

Schlussfolgerungen aus dem Review

- Sorafenib improves PFS and CBR in comparison with placebo in low or intermediate risk mRCC patients. This advantage is also observed in sub-population such as elderly, prior cytokine treated

patients. In addition, HRQoL is better rated by CC mRCC patients treated with sorafenib than by those treated with placebo whatever the patients' age (< 70 years vs ≥ 70 years).

- After cytokine treatment or in naïve patients, PFS, response rate are improved in CC mRCC patients treated with pazopanib in comparison to those treated with placebo. However, OS and HRQoL are not improved with this TKI.
- After IL-2, Bevacizumab (10 mg/kg or 3 mg/kg) improves PFS and OS in CC mRCC patients in comparison with placebo.
- After previous treatment with sunitinib, bevacizumab plus IFN-α, temsirolimus or cytokine, Axitinib improved PFS in comparison with Sorafenib in CC mRCC but no statistically significant difference in OS and QoL is observed.

Evidenzbasis

Sorafenib:

112. Escudier B, Eisen T, Stadler W, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:125-34.
154. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, et al. Phase II placebo controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(16):2505-12.
155. Bukowski R, Cella D, Gondek K, B E. Effects of sorafenib on symptoms and quality of life. Results from a large randomized placebo-controlled study in renal cancer. *American Journal of Clinical Oncology* 2007;30:220-7.
156. Eisen T, Oudard S, Szczylik C, Gravis G, Heinzer H, Middleton R, et al. Sorafenib for older patients with renal cell carcinoma: subset analysis from a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute.* 2008;100(20):1454-63.
157. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *Journal of clinical oncology.* 2009;27(20):3312-8.
158. Antoun S, Birdsell L, Sawyer MB, Venner P, Escudier B, Baracos VE. Association of skeletal muscle wasting with treatment with sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: results from a placebo-controlled study. *Journal of clinical oncology.* 2010;28(6):1054-60.
159. Negrier S, Jäger E, Porta C, McDermott D, Moore M, Bellmunt J, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma with and without prior cytokine therapy, a subanalysis of TARGET. *Medical oncology Northwood, London, England.* 2010;27(3):899-906.
160. Hutson TE, Bellmunt J, Porta C, Szczylik C, Staehler M, Nadel A, et al. Long-term safety of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: follow-up of patients from phase III TARGET. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2010;46(13):2432-40.

Axitinib:

173. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378(9807):1931-9.
174. Cella D, Escudier B, Rini B, Chen C, Bhattacharyya H, Tarazi J, et al. Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. *British journal of cancer.* 2013;108(8):1571-8.
175. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet oncology.* 2013;14(6):552-62.
176. Ueda T, Uemura H, Tomita Y, Tsukamoto T, Kanayama H, Shinohara N, et al. Efficacy and safety of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of Japanese patients from the global randomized Phase 3 AXIS trial. *Japanese journal of clinical oncology.* 2013;43(6):616-28.
177. Rini BI, Quinn DI, Baum M, Wood LS, Tarazi J, Rosbrook B, et al. Hypertension among patients with renal cell carcinoma receiving axitinib or sorafenib: analysis from the randomized phase III AXIS trial. *Targeted Oncol.* 2014:1-9.

Pazopanib

161. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *Journal of oncology.* 2010;28(6):1061-8.
162. Cella D, Pickard AS, Duh MS, Guerin A, Mishagina N, Antras L, et al. Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving pazopanib or placebo in a randomised phase III trial. *Eur. J. Cancer.* 2012;48(3):311-23.
163. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: Final overall survival results and safety update *European Journal of Cancer.* 2013;49:1287- 96.

Axitinib

173. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378(9807):1931-9.

	<p>174. Cella D, Escudier B, Rini B, Chen C, Bhattacharyya H, Tarazi J, et al. Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. <i>British journal of cancer</i>. 2013;108(8):1571-8.</p> <p>175. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. <i>Lancet oncology</i>. 2013;14(6):552-62.</p> <p>176. Ueda T, Uemura H, Tomita Y, Tsukamoto T, Kanayama H, Shinohara N, et al. Efficacy and safety of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of Japanese patients from the global randomized Phase 3 AXIS trial. <i>Japanese journal of clinical oncology</i>. 2013;43(6):616-28.</p> <p>177. Rini BI, Quinn DI, Baum M, Wood LS, Tarazi J, Rosbrook B, et al. Hypertension among patients with renal cell carcinoma receiving axitinib or sorafenib: analysis from the randomized phase III AXIS trial. <i>Targeted Oncol</i>. 2014:1-9.</p>
--	---

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

- keine -

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 04.08.2017

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees
#2	((renal and cell) or kidney* or nephroid* or hypernephroid* or grawitz* or collecting duct):ti,ab,kw
#3	(cancer* or tumor* or tumour* or neoplas* or carcinoma* or adenocarcinoma* or sarcoma* or malign*):ti,ab,kw
#4	#2 and #3
#5	(hypernephroma* or rcc):ti,ab,kw
#6	#1 or #4 or #5
#7	#6 Publication Year from 2012 to 2017, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 04.08.2017

#	Suchfrage
#1	Search carcinoma, renal cell[MeSH Terms]
#2	Search ((renal[Title/Abstract] AND cell[Title/Abstract]) OR kidney*[Title/Abstract] OR nephroid*[Title/Abstract] OR hypernephroid*[Title/Abstract] OR grawitz*[Title/Abstract] OR collecting duct[Title/Abstract])
#3	Search (cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumors[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR neoplas*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract] OR sarcoma*[Title/Abstract] OR malign*[Title/Abstract])
#4	Search (#2) AND #3
#5	Search hypernephroma*[Title/Abstract] OR rcc[Title/Abstract]
#6	Search #1 OR #4 OR #5
#7	Search (((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR drug*[Title/Abstract]
#8	Search #6 AND #7
#9	Search "carcinoma, renal cell/therapy"[MeSH Terms]
#10	Search #8 OR #9
#11	Search (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
#12	Search (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])))) OR ((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))

#	Suchfrage
#13	Search #11 OR #12
#14	Search #10 AND #13
#15	Search (#14) AND ("2012/08/01"[PDAT] : "2017/08/31"[PDAT])
#16	#15 NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 04.08.2017

#	Suchfrage
#1	Search carcinoma, renal cell[MeSH Terms]
#2	Search "Kidney Neoplasms"[Mesh:NoExp]
#3	Search ((renal[Title/Abstract] AND cell[Title/Abstract]) OR kidney*[Title/Abstract] OR nephroid*[Title/Abstract] OR hypernephroid*[Title/Abstract] OR grawitz*[Title/Abstract] OR collecting duct[Title/Abstract])
#4	Search (cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumors[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR neoplas*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract] OR sarcoma*[Title/Abstract] OR malign*[Title/Abstract])
#5	Search (#3) AND #4
#6	Search hypernephroma*[Title/Abstract] OR rcc[Title/Abstract]
#7	Search #1 OR #2 OR #5 OR #6
#8	Search (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[Title] OR recommendation*[Title]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp]))
#9	Search #7 AND #8

Anhang

5					
4					
3					
2					
1					
	E	S	Q	C	A

E = Efficacy of Regimen/Agent
S = Safety of Regimen/Agent
Q = Quality of Evidence
C = Consistency of Evidence
A = Affordability of Regimen/Agent

5					
4	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■
1	■	■	■	■	■
	E	S	Q	C	A

E = 4
S = 4
Q = 3
C = 4
A = 3

Efficacy of Regimen/Agent

5	Highly effective: Often provides long-term survival advantage or has curative potential
4	Very effective: Sometimes provides long-term survival advantage or has curative potential
3	Moderately effective: Modest, no, or unknown impact on survival but often provides control of disease
2	Minimally effective: Modest, no, or unknown impact on survival and sometimes provides control of disease
1	Palliative: Provides symptomatic benefit only

Safety of Regimen/Agent

5	Usually no meaningful toxicity: Uncommon or minimal side effects. No interference with activities of daily living (ADLs)
4	Occasionally toxic: Rare significant toxicities or low-grade toxicities only. Little interference with ADLs
3	Mildly toxic: Mild toxicity that interferes with ADLs is common
2	Moderately toxic: Significant toxicities often occur; life threatening/fatal toxicity is uncommon. Interference with ADLs is usual
1	Highly toxic: Usually severe, significant toxicities or life threatening/fatal toxicity often observed. Interference with ADLs is usual and/or severe

Note: For significant chronic or long-term toxicities, score decreased by 1

Quality of Evidence

5	High quality: Multiple well-designed randomized trials and/or meta-analyses
4	Good quality: Several well-designed randomized trials
3	Average quality: Low quality randomized trials or well-designed non-randomized trials
2	Low quality: Case reports or clinical experience only
1	Poor quality: Little or no evidence

Consistency of Evidence

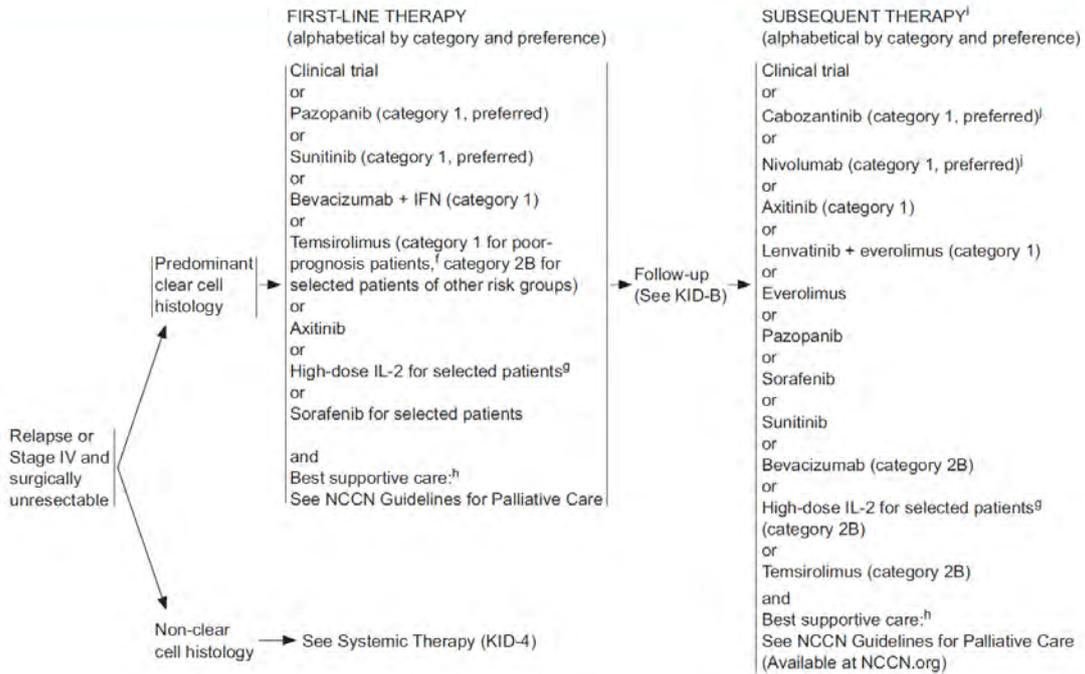
5	Highly consistent: Multiple trials with similar outcomes
4	Mainly consistent: Multiple trials with some variability in outcome
3	May be consistent: Few trials or only trials with few patients; lower quality trials whether randomized or not
2	Inconsistent: Meaningful differences in direction of outcome between quality trials
1	Anecdotal evidence only: Evidence in humans based upon anecdotal experience

Affordability of Regimen/Agent (includes drug cost, supportive care, infusions, toxicity monitoring, management of toxicity)

5	Very inexpensive
4	Inexpensive
3	Moderately expensive
2	Expensive
1	Very expensive

Abbildung 1 Definition Evidence Block, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[11,12]

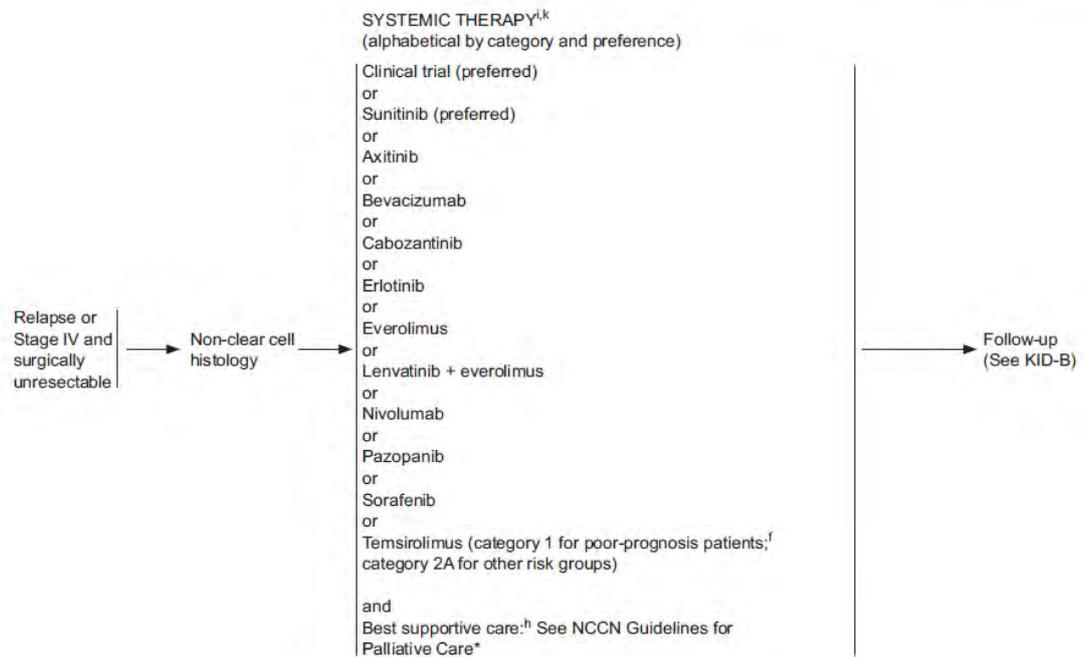
Kidney Cancer, Version 2.2017



^fPoor-prognosis patients, defined as those with ≥3 predictors of short survival. See Predictors of Short Survival Used to Select Patients for Temsirolimus (KID-C).
^gPatients with excellent performance status and normal organ function.
^hBest supportive care can include palliative RT, metastasectomy, bisphosphonates, or RANK ligand inhibitors for bony metastases.
ⁱIn clear cell and non-clear cell RCC with predominant sarcomatoid features, gemcitabine + doxorubicin (category 2B) and gemcitabine + sunitinib (category 2B) have shown benefit.
^jBased on the results of phase III trials, eligible patients should preferentially receive this agent over everolimus. See Discussion.

KID-3

Abbildung 2 Therapieschema – Predominantly clear cell histology, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[11,12]



*Available at NCCN.org

ⁱPoor-prognosis patients, defined as those with ≥ 3 predictors of short survival. See Predictors of Short Survival Used to Select Patients for Temsirolimus (KID-C).

^hBest supportive care can include palliative RT, metastasectomy, bisphosphonates, or RANK ligand inhibitors for bony metastases.

^jIn clear cell and non-clear cell RCC with predominant sarcomatoid features, gemcitabine + doxorubicin (category 2B) and gemcitabine + sunitinib (category 2B) have shown benefit.

^kPartial responses have been observed for cytotoxic chemotherapy (carboplatin + gemcitabine, carboplatin + paclitaxel, or cisplatin + gemcitabine) with collecting duct or medullary subtypes.

KID-4

Abbildung 3 Therapieschema – Non-clear cell histology NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[11,12]

Table 7.3: EAU 2017 evidence-based recommendations for systemic therapy in patients with mRCC

RCC type	MSKCC risk group [356]	First-line	LE [^]	Second-Line after VEGF therapy*	LE [^]	Third-line*	LE [^]	Later lines	LE
Clear cell*	Favourable, intermediate and poor	sunitinib pazopanib bevacizumab + IFN- α (favourable-intermediate only)	1b 1b 1b	based on OS: nivolumab cabozantinib based on PFS: axitinib sorafenib# everolimus&	2b 2b 2b 2b 2b	after VEGF therapy: nivolumab cabozantinib everolimus& after VEGF and mTOR therapy: sorafenib after VEGF and nivolumab: cabozantinib axitinib everolimus	2b 2b 2b 1b 4 4 4	any targeted agent	4
Clear cell*	poor [¶]	temsirolimus sunitinib pazopanib	1b 2b 2b	any targeted agent	4				
Non-clear cell §	any	sunitinib	1b ^{^^}	Any targeted agent	4				

IFN- α =interferon alpha; LE=level of evidence; MSKCC=Memorial Sloan-Kettering Cancer Center;

mTOR=mammalian target of rapamycin inhibitor; RCC=renal cell cancer; TKI=tyrosine kinase inhibitor; VEGF=vascular endothelial growth factor.

*Doses: IFN- α - 9 MU three times per week subcutaneously, bevacizumab 10 mg/kg bi-weekly intravenously; sunitinib 50 mg daily orally for four weeks, followed by two weeks of rest (37.5 mg continuous dosing did not show significant differences); temsirolimus 25 mg weekly intravenously; pazopanib 800 mg daily orally. Axitinib 5 mg twice daily, to be increased to 7 mg twice daily, unless greater than Grade 2 toxicity, blood pressure higher than 150/90 mmHg, or the patient is receiving antihypertensive medication. Everolimus, 10 mg daily orally.

§No standard treatment available. Patients should be treated in the framework of clinical trials or a decision can be made in consultation with the patient to perform treatment in line with ccRCC.

¶Poor risk criteria in the NCT00065468 trial consisted of MSKCC [356] risk plus metastases in multiple organs. Evidence for subsequent therapies unclear, making this option less appealing.

Sorafenib was inferior to axitinib in a RCT in terms of PFS but not OS [391].

[^] Level of evidence was downgraded in instances when data were obtained from subgroup analysis within a RCT.

& Everolimus was inferior in terms of OS to nivolumab and in terms of PFS to cabozantinib and should not routinely be given where other superior agents are available.

^{^^} Based on a SR [420].

Abbildung 4 Empfehlungen zur Therapie des mRCC der European Association of Urology (EAU) [10]

Literatur:

1. **Albiges L, Choueiri T, Escudier B, Galsky M, George D, Hofmann F, et al.** A systematic review of sequencing and combinations of systemic therapy in metastatic renal cancer. *Eur Urol* 2015;67(1):100-110.
2. **Benahmed N, Robays J, Stordeur S, Gil T, Joniau S, Lumen N, et al.** Renal cancer in adults: diagnosis, treatment and follow-up [online]. Brüssel (BEL): Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2015. [Zugriff: 09.08.2017]. (KCE Reports; Band 253). URL: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_253_Renal_cancer_Report.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Axitinib, vom 21. März 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 09.08.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1675/2013-03-21_AM-RL-XII_Axitinib.pdf.
4. **Hotte S, Brown J, Canil C, Emmenegger U, Walker-Dilks C, Winquist W.** The use of targeted therapies in patients with inoperable locally advanced or metastatic renal cell cancer: updated guideline 2017 [online]. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario (CCO); 2017. [Zugriff: 10.08.2017]. (Program in Evidence-Based Care Evidence Summary; Band 3-8.4 Version 2). URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=379534>.
5. **Iacovelli R, Alesini D, Palazzo A, Trenta P, Santoni M, De Marchis L, et al.** Targeted therapies and complete responses in first line treatment of metastatic renal cell carcinoma. A meta-analysis of published trials. *Cancer Treat Rev* 2014;40(2):271-275.
6. **Iacovelli R, Sternberg CN, Porta C, Verzoni E, de Braud F, Escudier B, et al.** Inhibition of the VEGF/VEGFR pathway improves survival in advanced kidney cancer: a systematic review and meta-analysis. *Curr Drug Targets* 2015;16(2):164-170.
7. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Axitinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-14 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2012. [Zugriff: 09.08.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 149). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-14_Axitinib_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Axitinib (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A17-12 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 10.08.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 519). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-12_Axitinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
9. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe).** S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. Langversion 1.2 [online]. AWMF-Registernummer 043/017OL. April 2017. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2017. [Zugriff: 09.08.2017]. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/nierenzellkarzinom/>.

10. **Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M, et al.** Guidelines on renal cell carcinoma [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology; 2017. [Zugriff: 09.08.2017]. URL: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>.
11. **Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Bhayani S, Bro WP, Chang SS, et al.** Kidney Cancer, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2017;15(6):804-834.
12. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Kidney Cancer: NCCN Evidence Blocks [online]. Version 2.2017. Fort Washington (USA): NCCN; 2016. [Zugriff: 10.08.2017]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney_blocks.pdf.
13. **Rousseau B, Kempf E, Desamericq G, Boissier E, Chaubet-Houdu M, Joly C, et al.** First-line antiangiogenics for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol 2016;107:44-53.
14. **Unverzagt S, Moldenhauer I, Nothacker M, Roßmeißl D, Hadjinicolaou AV, Peinemann F, et al.** Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2017(5):Cd011673. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011673.pub2/abstract>.
15. **Wang L, Ma L, Wang X, Li B, Guo S, Qiao Q.** Therapeutic effects and associated adverse events of first-line treatments of advanced renal cell carcinoma (RCC): a meta-analysis. Int Urol Nephrol 2015;47(4):617-624.