



## Zusammenfassende Dokumentation

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 5. April 2018

#### Inhalt

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	14
4. Verfahrensablauf .....	14
5. Beschluss .....	16
6. Anhang .....	24
6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	24
<b>B. Bewertungsverfahren</b> .....	<b>29</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	29
2. Bewertungsentscheidung .....	29
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	29
2.2 Nutzenbewertung .....	29
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	29
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	29
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	29
2.2.4 Therapiekosten .....	29
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ....	<b>30</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	31
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	35
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	36
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	36
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	38

5.1	Stellungnahme der Ipsen Pharma GmbH .....	38
5.2	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA .....	72
5.3	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GmbH.....	80
5.4	Stellungnahme der Eisai GmbH .....	84
5.5	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. 99	
5.6	Stellungnahme der DGHO / DGU .....	106
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>123</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	123
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	141

## **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. Das Arzneimittel mit dem Handelsnamen Cometriq wurde am 01. August 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Für diesen Wirkstoff wurde zudem am 09. 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 01. November 2016 in den Verkehr gebracht.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA fristgerecht zum 28. Oktober 2016 das Dossier zur Nutzenbewertung von Cabozantinib in dem neuen Anwendungsgebiet beim G-BA eingereicht.

Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 20. April 2017 wurde eine Befristung bis zum 15. Oktober 2017 ausgesprochen. Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Cabozantinib am Tag des Fristablaufs erneut.

Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer am 13. Oktober 2017 beim G-BA das abschließende Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Cabozantinib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eingereicht (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Januar 2018 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 der vom IQWiG erstellten Addenda 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 Methoden<sup>1</sup> 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 Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor).

### **2.1.2. Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Für Cabozantinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:

Nivolumab oder Everolimus

#### 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.

---

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

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. Neben Cabozantinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen (zum Teil mit zulassungsspezifischen Einschränkungen): Aldesleukin, Interferon alpha-2a, Axitinib, Everolimus, Lenvatinib, Nivolumab, Pazopanib, Sorafenib und Sunitinib.
- 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. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:
  - Lenvatinib: Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 16. März 2017
  - Nivolumab: Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. Oktober 2016
  - Axitinib: Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 21. September 2017
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Für die Therapiesituation nach einer vorangegangenen gegen VEGF gerichteten Therapie stellen nach Zulassungsstatus und entsprechenden Empfehlungen in den Leitlinien bzw. der vorliegenden Evidenz grundsätzlich der Immun-Checkpoint-Inhibitor Nivolumab, der mTOR-Inhibitor Everolimus sowie die VEGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren Axitinib (nach Vortherapie mit Sunitinib) und Lenvatinib in Kombination mit Everolimus geeignete Behandlungsoptionen für den Vergleich mit Cabozantinib dar.

Laut Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35 a SGBV vom 21. September 2017 ist ein Zusatznutzen von Axitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Für die Nutzenbewertung standen keine geeigneten Ergebnisse im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Verfügung.

In der Nutzenbewertung von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus (Beschluss vom 16. März 2017) hatte sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ergeben. Die Geltungsdauer des Beschlusses wurde bis zum 31. Dezember 2020 befristet, da die vorgelegten Nachweise sowohl im Umfang als auch in der Aussagesicherheit als nicht ausreichend bewertet wurden.

Insgesamt ist der therapeutische Stellenwert der Behandlungsoptionen Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und Axitinib noch nicht abschließend beurteilbar, weshalb die Wirkstoffe Lenvatinib und Axitinib nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen werden.

Für Nivolumab wurde in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

festgestellt (Beschluss vom 20. Oktober 2016). In der vorgelegten Studie führte Nivolumab nach antiangiogenetischer Vortherapie gegenüber Everolimus zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens bei gleichzeitig bestehenden Vorteilen in den Endpunktkategorien Morbidität sowie in der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen. Zudem wird in den neueren, aktuellen Leitlinien Nivolumab als eine Therapie der ersten Wahl empfohlen.

Allerdings lässt sich nicht ableiten, dass ausschließlich Nivolumab den derzeitigen Therapiestandard in der Behandlung von Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie adäquat abbilden würde.

Unter Gesamtschau der vorliegenden Evidenz und der Ergebnisse der Nutzenbewertungen wurden daher sowohl Nivolumab als auch Everolimus als zweckmäßige Vergleichstherapien für Patienten nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF bestimmt.

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

### **2.1.3. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cabozantinib wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF liegt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für den Nachweis des Zusatznutzens zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Zulassungsstudie METEOR heran. Bei der Studie METEOR handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie, in welcher Cabozantinib gegenüber Everolimus verglichen wurde.

In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem, metastasierenden, klarzelligem Nierenzellkarzinom, welche mindestens eine gegen VEGF gerichtete Vortherapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor erhalten hatten und bei denen während dieser Therapie oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis eine radiologisch dokumentierte Tumorprogression festgestellt wurde. Die Studienteilnehmer mussten sich in einem guten Allgemeinzustand befinden (Karnofsky-Status  $\geq 70\%$ , entspricht einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status [ECOG-PS] von 0 oder 1). Die eingeschlossenen Patienten waren im Mittel 62 Jahre alt und somit jünger als das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland (68 Jahre für Männer, 71 Jahre für Frauen). In die Studie wurden keine Patienten mit einem nicht klarzelligen histologischen Subtyp und mit einer gegen VEGF gerichteten Bevacizumab-Vortherapie eingeschlossen, obwohl diese Eingrenzungen in der Behandlung laut Anwendungsgebiet grundsätzlich nicht bestehen.

658 Patienten wurden durch Randomisierung im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Cabozantinib (330 Patienten) oder Everolimus (328 Patienten) zugeteilt. Die Stratifizierung erfolgte nach Anzahl der Vortherapien mit einem gegen VEGF gerichteten Tyrosinkinaseinhibitor (TKI; 1 versus  $\geq 2$ ) und nach Anzahl an Risikofaktoren nach MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center; 0 versus 1 versus 2-3).

Den primären Endpunkt der Studie bildete das progressionsfreie Überleben (PFS), sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Morbidität und Nebenwirkungen.

Die Behandlung jeweils mit Cabozantinib oder Everolimus wurde in beiden Studienarmen durchgeführt, solange ein klinischer Nutzen bestand, keine inakzeptable Toxizität auftrat oder eine nachfolgende systemische antineoplastische Therapie erforderlich war. Die Behandlung konnte auch nach eintretender Krankheitsprogression weitergeführt werden. Nach Abbruch der Studienmedikation konnten die Patienten uneingeschränkt mit

Folgetherapien behandelt werden, ein Wechsel von dem Vergleichsarm in den Interventionsarm war nicht vorgesehen.

Ursprünglich waren vorab zwei ereignisfallgetriebene Analysen geplant – eine Interimsanalyse für den primären Endpunkt PFS nach 259 Progressionsereignissen und eine finale Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben nach mindestens 408 Todesfällen. In Absprache mit der European Medicines Agency (EMA) erfolgte ein weiterer, nicht vorab geplanter Datenschnitt für das Gesamtüberleben zum 31. Dezember 2015. Somit erfolgte der erste Datenschnitt am 22. Mai 2015, der zweite (ungeplante) Datenschnitt am 31. Dezember 2015 und der 3. Datenschnitt (finale Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben nach 430 Todesfällen) am 02. Oktober 2016. Für die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung werden die Ergebnisse des 3. Datenschnittes herangezogen.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

#### *Gesamtüberleben*

Für die Behandlung mit Cabozantinib zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber der Behandlung mit Everolimus (Hazard Ratio (HR): 0,70, 95%-KI [0,58; 0,85],  $p < 0,001$ ). In der Cabozantinib-Gruppe betrug die mediane Überlebenszeit 21,4 Monate gegenüber 17,1 Monaten in der Everolimus-Gruppe, welches einer Verlängerung der Überlebenszeit um 4,3 Monate entspricht.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben*

Das als primärer Endpunkt definierte progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in der vorliegenden Studie als Zeit zwischen Randomisierung und dem radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung oder dem Tod durch jegliche Ursache operationalisiert. Die Analyse des PFS erfolgte mit dem Erreichen von 259 Progressen in beiden Studienarmen. Das mediane PFS unterschied sich zwischen den Behandlungsarmen um absolut +3,5 Monate statistisch signifikant voneinander, zugunsten von Cabozantinib (7,4 versus 3,9 Monate; HR 0,52, 95%-KI [0,43; 0,64],  $p < 0,001$ ).

Das PFS ist ein kombinierter Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie METEOR über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich anhand bildgebender Verfahren.

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.

#### *Skelettassoziierte Ereignisse*

Der Endpunkt skelettassoziierte Ereignisse ist ein kombinierter Endpunkt, der sich aus folgenden vier Einzelkomponenten zusammensetzt: Knochenbestrahlung (operationalisiert als palliative Behandlung schmerzhafter Läsionen oder die Behandlung / Prävention von Frakturen oder Rückenmarkskompressionen), pathologische Frakturen (operationalisiert als symptomatische Frakturen), Rückenmarkskompression (operationalisiert als neurologische Beeinträchtigung oder Schmerzen infolge von Druck durch Metastasen auf das Rückenmark) und operativer Eingriff am Knochen (operationalisiert als chirurgischer Eingriff zur Behandlung oder Prävention drohender pathologischer Frakturen oder von Rückenmarkskompression). Der Endpunkt skelettassoziierte Ereignisse wird in der vorliegenden Operationalisierung der Einzelkomponenten als patientenrelevant angesehen.

Es liegen weder für den kombinierten Endpunkt noch für die Einzelkomponenten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

#### *Symptomatik (FKSI-DRS)*

Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde anhand des Fragebogens FKSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms), einer Subskala des FKSI-15, erhoben. Dieser umfasst 9 Fragen, welche auf die spezifischen Symptome von Patienten mit Nierenzellkarzinom abzielen.

In der Dossierbewertung des IQWiG wurden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen nicht herangezogen, da das für diese Analyse verwendete Responsekriterium – die MID – als nicht hinreichend validiert bewertet wird. Die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegte Validierungsstudie zur MID für den Fragebogen FKSI-DRS wird vom IQWiG aufgrund aktueller wissenschaftlicher Diskussionen als nicht mehr geeignet angesehen, um die Validität der MID zu belegen. Diese Beurteilung fußt insbesondere darauf, dass der Gesundheitszustand der Studienpopulation im Studienverlauf als zu stabil eingeschätzt wird, um daraus eine ankerbasierte MID für die Veränderung der Symptomatik abzuleiten.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

Die Ereigniszeitanalysen zeigen eine statistisch signifikante längere Dauer bis zur Verschlechterung der erhobenen Symptomatik in der Cabozantinib-Behandlungsgruppe (5,6 vs. 2,8 Monate; HR 0,67, 95%-KI [0,55; 0,83],  $p < 0,001$ ).

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte mit Hilfe der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Für diesen legte der pU MMRM-Analysen vor.

Diese zeigen keinen statistischen Unterschied zwischen der Cabozantinib-Gruppe und der Everolimus-Gruppe.

Zusammenfassend kann hinsichtlich der Krankheitssymptomatik erhoben durch den FKSI-DRS ein Vorteil durch Cabozantinib festgestellt werden. Hinsichtlich der Endpunkte skelettassoziierte Ereignisse und Gesundheitszustand wurde kein Unterschied im Vergleich zu Everolimus gezeigt.

#### Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie METEOR keine validen Daten erhoben.

In der Studie METEOR verwendete der pharmazeutische Unternehmer den Fragebogen FKSI-19 zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Bei dem FKSI-19 handelt es sich um eine Weiterentwicklung der Instrumente FKSI-15 und FKSI-DRS. Der FKSI-19 und seine Subskalen können für die Bewertung nicht herangezogen werden, da das im Vergleich zum FKSI-15 um 4 Items erweiterte Instrument nicht ausreichend validiert wurde.

#### Nebenwirkungen

Bei allen Patienten in beiden Studienarmen wurde während der Studie mindestens ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert. Hinsichtlich der Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, der schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und der Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse stellt der pU Ereigniszeitanalysen sowohl mit als auch ohne Erfassung von Ereignissen, welche auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, dar. Im Stellungnahmeverfahren spezifizierte der pU die Angaben zum

Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Herangezogen werden jeweils die Analysen ohne Erfassung von Progressionsereignissen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten im Cabozantinib-Behandlungsarm bei 47 % und im Everolimus-Behandlungsarm bei 45 % der Patienten auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den Ereigniszeitanalysen.

Unter Cabozantinib waren insgesamt häufiger Patienten von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) betroffen als unter Everolimus (80% versus 68%). Diese Ereignisse traten unter Cabozantinib auch statistisch signifikant früher ein (2,2 Monate im Cabozantinib-Arm versus 3,6 Monate im Everolimus-Arm; HR 1,23, 95 %-KI [1,03; 1,47],  $p = 0,023$ ). Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region vor. Für die Studienteilnehmer in der Region Europa (vs. der anderen untersuchten Regionen) zeigt sich für Cabozantinib gegenüber Everolimus ein statistisch signifikanter Nachteil. Es bleibt jedoch unklar, ob die Effektmodifikation Rückschlüsse auf insgesamt die Region Europa, im Sinne von in allen Staaten gleichermaßen eintretende Effekte, zulässt oder ob die Unterschiede auf die verschiedenen Versorgungssysteme zurückzuführen sind.

In der Betrachtung des Endpunktes Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des relativen Risikos. Sowohl unter Cabozantinib als auch unter Everolimus brachen 27 % der Patienten die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Hinsichtlich des Hazard Ratios liegt ein geringfügiger statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cabozantinib vor (HR 0,72, 95 %-KI [0,54; 0,98],  $p = 0,036$ ).

Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse ergeben sich sowohl Vor- als auch Nachteile von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus. Einen signifikanten Nachteil zeigt Cabozantinib bezüglich des Auftretens von Diarrhö, Hypertonie und des palmar-plantaren Erythrodyssäthesiesyndroms (Diarrhö: HR 3,85, 95 %-KI [3,02; 4,90],  $p < 0,001$ ; Hypertonie: HR 5,29, 95 %-KI [3,46; 8,09],  $p < 0,001$ ; palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom: HR 9,03, 95 %-KI [5,59; 14,58],  $p < 0,001$ ). Der höhere Anteil an Patienten mit Hypertonie bedingt maßgeblich die Nachteile von Cabozantinib hinsichtlich der SOC „Gefäßkrankungen“ (47% unter Cabozantinib versus 16% unter Everolimus). Vorteile weist Cabozantinib hingegen hinsichtlich des Auftretens der spezifischen UEs Anämie und Pneumonitis auf (Anämie: HR 0,29, 95 %-KI [0,22; 0,40],  $p < 0,001$ ; Pneumonitis: HR 0,01 [0,00; 0,23],  $p < 0,01$ ).

Zusammenfassend zeigen die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen überwiegend Nachteile für Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus auf. Dies ist insbesondere auf die Nachteile hinsichtlich schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zurückzuführen, während in Bezug auf spezifische unerwünschte Ereignisse sowohl Vor- als auch Nachteile bestehen.

### Gesamtbewertung

Für die erneute Nutzenbewertung von Cabozantinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF liegen aus der Studie METEOR Ergebnisse zu Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität und Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus vor.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen, dass durch eine Behandlung mit Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt wird, die als eine relevante Verbesserung mit einem beträchtlichen Ausmaß bewertet wird. Zudem zeigen sich für die Behandlung mit Cabozantinib positive Effekte auf die unter beiden Therapien zunehmende krankheitsspezifische Symptomatik. Zur Bewertung der Lebensqualität liegen keine validen Daten vor, wobei den Aussagen zu diesem Endpunkt insbesondere in der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen wird. In Bezug auf die Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigt Cabozantinib relevante Nachteile im Vergleich zu Everolimus, insbesondere durch eine Zunahme von

schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4), wohingegen die Daten zu spezifischen Nebenwirkungen sowohl Vor- als auch Nachteile aufweisen.

In der Gesamtbetrachtung stehen positive Effekte beim Gesamtüberleben und der Symptomatik überwiegend negativen Effekten bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die vorliegenden Daten ermöglichen keine Aussage zu Effekten auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

In einer Abwägungsentscheidung stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der Phase-3-Zulassungsstudie METEOR, in der Cabozantinib in einem randomisierten, kontrollierten, unverblindeten Vergleich direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus verglichen wurde. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für das Gesamtüberleben (Mortalität) als niedrig eingestuft. Bei den patientenberichteten Endpunkten der Kategorie Morbidität ist aufgrund der fehlenden Verblindung und des hohen Anteils potenziell informativer Zensierung ein hohes Verzerrungspotenzial zu berücksichtigen. Bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Verblindung ebenfalls als hoch eingeschätzt.

Aufgrund des als niedrig eingestuften Verzerrungspotentials für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie des niedrigen Verzerrungspotentials auf Studienebene wird eine Herabstufung der Aussagesicherheit insgesamt nicht als sachgerecht erachtet.

Die Aussagesicherheit wird auf Grundlage der vorliegenden Nachweise somit als „Hinweis“ eingestuft.

#### **2.1.4. 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).

Die Herleitung der vom pharmazeutischen Unternehmer berechneten Patientenzahl ist mit Unsicherheiten behaftet und nicht in allen Berechnungsschritten methodisch nachvollziehbar. Dadurch, dass Patienten nicht berücksichtigt werden, bei denen einerseits bereits in den Vorjahren ein fortgeschrittenes Stadium diagnostiziert wurde und die andererseits aus früherer Diagnosestellung aus den Vorjahren heraus in ein fortgeschrittenes Stadium in 2016 progredieren, wird die berechnete Patientenzahl tendenziell unterschätzt. Weiterhin wird die Anzahl unterschätzt durch die ausschließliche Berücksichtigung von Patienten, die nur in der Erstlinie mit einer anti-VEGF-Therapie behandelt wurden, wodurch Patienten unberücksichtigt bleiben, die eine anti-VEGF-Therapie in nachfolgenden Therapielinien erhalten haben. Durch den Einschluss von Patienten mit Stadium T3 und T4 werden zudem Patienten einberechnet, die sich aufgrund einer ausschließlich lokal fortgeschrittenen Erkrankung ohne Fernmetastasen oder regionären Lymphknotenmetastasen einer Operation anstelle einer systemischen Therapie unterzogen haben, was eine Überschätzung der Anzahl zur Folge haben kann.

Dem Beschluss werden die Berechnungen der Patientenzahl aus der Nutzenbewertung zu Nivolumab (Beschluss vom 20. Oktober 2016) zugrunde gelegt, welche auch in der ersten Nutzenbewertung zu Cabozantinib herangezogen wurden, da die dort vorgenommene Herleitung nachwievor als valideste Schätzung bewertet wird und den Unsicherheiten bei der Herleitung der Patientenzahlen am besten Rechnung trägt.

### 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 Cabozantinib unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Februar 2017):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004163/WC500214071.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004163/WC500214071.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 durch Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

In der Studie METEOR wurden weder Patienten mit einem ECOG-Performance Status größer als 1 noch mit einem nicht-klarzelligen histologischen Subtyp untersucht. Insbesondere bei diesen Patienten muss vor Therapiebeginn eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2018).

#### 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 pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Cabozantinib	1 x täglich, kontinuierlich	kontinuierlich	365	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Everolimus	1 x täglich, kontinuierlich	kontinuierlich	365	365
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26 <sup>2</sup>	1	26

<sup>2</sup> Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

### Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).

Den Angaben für den Bedarf von Cabozantinib wird die entsprechend der Fachinformation für Cabometyx (Stand: November 2017) empfohlene Dosierung zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF zugrunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Cabozantinib	60 mg	60 mg	1 x 60 mg	365	365 Filmtabletten mit 60 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Everolimus	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 Tabletten mit 10 mg
Nivolumab	3 mg/kg Körpergewicht	228,9 mg	2 x 10 ml (10 mg/ml) 1 x 4 ml (10 mg/ml)	26	52 DFL mit 10 ml (10 mg/ml) 26 DFL mit 4 ml (10mg/ml)
Verwendete Abkürzungen: DFL = Durchstechflasche					

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

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Cabozantinib	6 269,32 € 60 mg, 30 Filmtabletten	5 912,78 € [1,77 € <sup>3</sup> ; 354,77 € <sup>4</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Everolimus	14 051,64 € 10 mg, 90 Tabletten	13 250,65 € [1,77 € <sup>3</sup> ; 799,22 € <sup>4</sup> ]
Nivolumab	1 320,73 € 10 mg/ml, 10 ml Durchstechflasche	1 246,44 € [1,77 € <sup>3</sup> ; 72,52 € <sup>4</sup> ]
Nivolumab	534,88 € 10 mg/ml, 4 ml Durchstechflasche	504,10 € [1,77 € <sup>3</sup> ; 29,01 € <sup>4</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. März 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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger

<sup>3</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>4</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschrieben werden. 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 28. April 2016, eingegangen am 28. April 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. Juni 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 30. Juni 2016 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 21. Juli 2016 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Aufgrund der Weiterentwicklung des Stands der medizinischen Erkenntnisse wurde die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie erneut überprüft und am 20. Dezember 2016 durch den Unterausschuss Arzneimittel geändert.

Am 13. Oktober 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 5 VerFO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cabozantinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 16. Oktober 2017 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 11. Januar 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Januar 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Februar 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 19. Februar 2018 statt.

Mit Schreiben vom 19. Februar 2018 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Die vom IQWiG erstellten Addenda wurden dem G-BA am 9. März 2018 und am 16. März 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 20. März 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. April 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. Juni 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	20. Dezember 2016	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	13. Februar 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	19. Februar 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	27. Februar 2018 13. März 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	20. März 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. April 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. April 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 (Neubewertung nach Fristablauf)**

Vom 5. April 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. April 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 16. März 2018 (BAnz AT 03.05.2018 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:
  1. Die Angaben zu Cabozantinib in der Fassung des Beschlusses vom 20. April 2017 (BAnz AT 09.05.2017 B2) werden aufgehoben.
  2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Cabozantinib gemäß dem Beschluss vom 22. Januar 2015 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

## Cabozantinib

Beschluss vom: 5. April 2018

In Kraft getreten am: 5. April 2018

BAnz AT 03.05.2018 B2

### Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. September 2016):

CABOMETYX™ ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor).

### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Nivolumab oder Everolimus

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Everolimus:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

### Studienergebnisse nach Endpunkten:

Studie METEOR: Cabozantinib versus Everolimus<sup>5</sup>

Endpunktkategorie Endpunkt		Cabozantinib		Everolimus	Cabozantinib vs. Everolimus
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	330	21,4 [18,6; 23,5] 198 (60)	328	17,1 [14,9; 18,9] 232 (71)	0,70 [0,58; 0,85]; < 0,001 AD = + 4,3 Monate
<b>Morbidität</b>					
Progressionsfreies Überleben <sup>c</sup>	330	7,4 [6,6; 9,1] 180 (55)	328	3,9 [3,7; 5,1] 214 (65)	0,52 [0,43; 0,64]; < 0,001
skelettassoziierte Ereignisse	330	n. e. [n. b.; n. b.]	328	n. e. [n. b.; n. b.]	0,77 [0,52; 1,13];

<sup>5</sup> Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der IQWiG-Dossierbewertung A17-56 und dem Addendum A18-13

Endpunktkategorie Endpunkt	Cabozantinib			Everolimus			Cabozantinib vs. Everolimus
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>  Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>		
		57 (17)		50 (15)	0,175 <sup>d</sup>		
pathologische Frakturen	330	n. e. [n. b.; n. b.] 25 (7,6)	328	n. e. [n. b.; n. b.] 13 (4,0)	1,28 [0,65; 2,53]; 0,470 <sup>d</sup>		
Rückenmarks- kompression	330	n. e. [n. b.; n. b.] 6 (1,8)	328	n. e. [n. b.; n. b.] 8 (2,4)	0,50 [0,17; 1,45]; 0,192 <sup>d</sup>		
operativer Eingriff am Knochen	330	n. e. [n. b.; n. b.] 18 (5,5)	328	n. e. [n. b.; n. b.] 12 (3,7)	1,00 [0,47; 2,09]; 0,990 <sup>d</sup>		
Knochenbestrahlung	330	n. e. [n. b.; n. b.] 37 (11)	328	n. e. [n. b.; n. b.] 38 (12)	0,64 [0,41; 1,02]; 0,058 <sup>d</sup>		
Symptomatik (FKSI-DRS)  Zeit bis zur Verschlechterung (MID = 3 Punkte)	318	5,6 [3,9; 9,3] 183 (58)	297	2,8 [2,8; 3,7] 196 (66)	0,67 [0,55; 0,83]; < 0,001		
	N <sup>e</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studie n- ende MW <sup>f</sup> (SD)	N <sup>e</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studie n-ende MW <sup>f</sup> (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>g, h</sup>	316	73,6 (18,62)	-2,42 (16,77)	296	74,1 (17,50)	-2,50 (16,02)	0,08 [-0,92; 1,07]; 0,879
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
keine verwertbaren Daten							
<b>Nebenwirkungen</b>							
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>  Absolute		

Endpunktkategorie Endpunkt		Cabozantinib		Everolimus	Cabozantinib vs. Everolimus
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Differenz (AD) <sup>b</sup>
UE	331	– 331 (100)	322	– 321 (100)	–
SUE <sup>i</sup>	331	12,9 [10,4; 18,2] 154 (47)	322	11,1 [7,5; 14,1] 144 (45)	0,80 [0,63; 1,00]; 0,052
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) <sup>i</sup>	331	2,2 [1,7; 2,8] 264 (80)	322	3,6 [2,8; 4,6] 219 (68)	1,23 [1,03; 1,47]; 0,023
Abbruch wegen UE <sup>i</sup>	331	- 88 (27)	322	- 87 (27)	RR: 1,01 [0,79; 1,31]; 0,944 <sup>j</sup>
Erkrankungen des Blutes (SOC)	331	36,8 [n. b.; n. b.] 90 (27)	322	8,2 [5,5; 18,1] 142 (44)	0,38 [0,29; 0,50]; < 0,001
Anämie (PT)	331	n. e. [n. b.; n. b.] 67 (20) <sup>k</sup>	322	11,1 [7,5; 19,9] 130 (40) <sup>k</sup>	0,29 [0,22; 0,40]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakt s (SOC)	331	0,6 [0,5; 0,7] 313 (95)	322	0,9 [0,7; 1,3] 250 (78)	1,73 [1,46; 2,05]; < 0,001
Diarrhö (PT)	331	1,5 [1,4; 1,8] 249 (75) <sup>l</sup>	322	22,7 [17,9; n. b.] 95 (30) <sup>l</sup>	3,85 [3,02; 4,90]; < 0,001
Gefäßerkrankungen (SOC)	331	12,8 [6,1; n. b.] 157 (47)	322	n. e. [n. b.; n. b.] 53 (16)	3,23 [2,36; 4,41]; < 0,001
Hypertonie (PT)	331	n. e. [n. b.; n. b.] 123 (37) <sup>m</sup>	322	n. e. [n. b.; n. b.] 26 (8) <sup>m</sup>	5,29 [3,46; 8,09]; < 0,001
Erkrankungen der	331	1,2 [1,0; 1,5]	322	1,3 [1,0; 1,9]	1,03 [0,86;

Endpunktkategorie Endpunkt		Cabozantinib		Everolimus	Cabozantinib vs. Everolimus
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
Haut und des Unterhautzellgeweb es (SOC)		247 (75)		208 (65)	1,24]; 0,717
palmar-plantares Erythro- dysästhesiesyndro m (PT)	331	27,2 [12,2; n. b.] 145 (44) <sup>n</sup>	322	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (6) <sup>n</sup>	9,03 [5,59; 14,58]; < 0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	keine Angaben				
Pneumonitis (PT)	331	n. e. [n. b.; n. b.] 0 (0) <sup>o</sup>	322	n. e. [n. b.; n. b.] 34 (11) <sup>o</sup>	0,01 [0,00; 0,23] <sup>p</sup> ; < 0,001
endokrine Erkrankungen (SOC)	keine verwertbaren Daten <sup>q</sup>				
Hypothyreose (PT)	keine verwertbaren Daten <sup>q</sup>				

- a: HR aus Cox-Proportional-Hazard-Modell, p-Wert aus Log-Rank-Test; Analysen stratifiziert nach Anzahl der vorausgegangenen gegen VEGF gerichteten TKI-Therapien und Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren
- b: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem sowie berechenbarem Unterschied; eigene Berechnung
- c: Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Datenschnitt vom 22. Mai 2015, Intention-to-treat-Population
- d: HR aus Cox-Proportional-Hazard-Modell, p-Wert aus Log-Rank-Test, ohne Stratifizierung
- e: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientinnen- und Patientenzahlen basieren
- f: MMRM-Auswertung der ITT-Population
- g: In die Auswertung sind nur Werte bis Woche 56 eingegangen
- h: Negative Veränderungen bedeuten eine Verschlechterung
- i: Ohne Progressionsereignisse der Grunderkrankung
- j: Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.)
- k: Anteil Patientinnen und Patienten mit schweren UE [CTCAE  $\geq$  3]: Cabozantinib 22 (6,6); Everolimus 55 (17)
- l: Anteil Patientinnen und Patienten mit schweren UE [CTCAE  $\geq$  3]: Cabozantinib 44 (13); Everolimus 8 (2,5)
- m: Anteil Patientinnen und Patienten mit schweren UE [CTCAE  $\geq$  3]: Cabozantinib 51 (15); Everolimus 12 (3,7)
- n: Anteil Patientinnen und Patienten mit schweren UE [CTCAE  $\geq$  3]: Cabozantinib 28 (8,5); Everolimus 3 (0,9)
- o: Anteil Patientinnen und Patienten mit schweren UE [CTCAE  $\geq$  3]: Cabozantinib 0 (0); Everolimus 6 (2)
- p: Berechnung des IQWiG von RR (mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch)
- q: Es liegen keine Überlebenszeitanalysen vor, nur Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis

Verwendete Abkürzungen: AD: absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

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

ca. 1 200 bis 3 300 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: 21. Februar 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR -  
Product Information/human/004163/WC500214071.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004163/WC500214071.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 durch Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

In der Studie METEOR wurden weder Patienten mit einem ECOG-Performance Status größer als 1 noch mit einem nicht-klarzelligen histologischen Subtyp untersucht. Insbesondere bei diesen Patienten muss vor Therapiebeginn eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

### **4. Therapiekosten**

#### **Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Cabozantinib	71 938,82 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Everolimus	53 738,75 €
Nivolumab	77 921,48 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 01.03.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### **Sonstige GKV-Leistungen:**

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1846 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. April 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 5. April 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 (Neubewertung nach Fristablauf)**

Vom 5. April 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. April 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 16. März 2018 (BAnz AT 03.05.2018 B2), wie folgt zu ändern:

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- Die Angaben zu Cabozantinib in der Fassung des Beschlusses vom 20. April 2017 (BAnz AT 09.05.2017 B2) werden aufgehoben.
- In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Cabozantinib gemäß dem Beschluss vom 22. Januar 2015 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

**Cabozantinib**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. September 2016):

CABOMETYX™ ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor).

- Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Nivolumab oder Everolimus

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Everolimus:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Studie METEOR: Cabozantinib versus Everolimus<sup>1</sup>

Endpunktkategorie Endpunkt		Cabozantinib		Everolimus	Cabozantinib vs. Everolimus
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI];  p-Wert <sup>a</sup>  Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	330	21,4 [18,6; 23,5] 198 (60)	328	17,1 [14,9; 18,9] 232 (71)	0,70 [0,58; 0,85]; < 0,001 AD = + 4,3 Monate
<b>Morbidität</b>					
Progressionsfreies Überleben <sup>c</sup>	330	7,4 [6,6; 9,1] 180 (55)	328	3,9 [3,7; 5,1] 214 (65)	0,52 [0,43; 0,64]; < 0,001
skelettasoziierte Ereignisse	330	n. e. [n. b.; n. b.] 57 (17)	328	n. e. [n. b.; n. b.] 50 (15)	0,77 [0,52; 1,13]; 0,175 <sup>d</sup>

<sup>1</sup> Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der IQWiG-Dossierbewertung A17-56 und dem Addendum A18-13

<sup>a</sup> Die P-Werte sind einseitig. <sup>b</sup> Die absolute Differenz (AD) ist mit einer qualifizierten pharmazeutischen Informationsagentur (siehe Seite 10) zu ermitteln. <sup>c</sup> Die p-Werte sind einseitig. <sup>d</sup> Die absolute Differenz (AD) ist mit einer qualifizierten pharmazeutischen Informationsagentur (siehe Seite 10) zu ermitteln.



Endpunktkategorie Endpunkt	Cabozantinib		Everolimus		Cabozantinib vs. Everolimus		
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)			
pathologische Frakturen	330	n. e. [n. b.; n. b.] 25 (7,6)	328	n. e. [n. b.; n. b.] 13 (4,0)	HR [95 %-KI]: p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup> 1,28 [0,65; 2,53]; 0,470 <sup>d</sup>		
Rückenmarkskompression	330	n. e. [n. b.; n. b.] 6 (1,8)	328	n. e. [n. b.; n. b.] 8 (2,4)	0,50 [0,17; 1,45]; 0,192 <sup>d</sup>		
operativer Eingriff am Knochen	330	n. e. [n. b.; n. b.] 18 (5,5)	328	n. e. [n. b.; n. b.] 12 (3,7)	1,00 [0,47; 2,09]; 0,990 <sup>d</sup>		
Knochenbestrahlung	330	n. e. [n. b.; n. b.] 37 (11)	328	n. e. [n. b.; n. b.] 38 (12)	0,64 [0,41; 1,02]; 0,058 <sup>d</sup>		
Symptomatik (FKSI-DRS)	318	5,6 [3,9; 9,3] 183 (58)	297	2,8 [2,8; 3,7] 196 (66)	0,67 [0,55; 0,83]; < 0,001		
Zeit bis zur Verschlechterung (MID = 3 Punkte)							
	N <sup>e</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N <sup>e</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>g, h</sup>	316	73,6 (18,62)	-2,42 (16,77)	296	74,1 (17,50)	-2,50 (16,02)	0,08 [-0,92; 1,07]; 0,879

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

keine verwertbaren Daten

Nebenwirkungen

	Cabozantinib		Everolimus		Cabozantinib vs. Everolimus
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
UE	331	- 331 (100)	322	- 321 (100)	HR [95 %-KI]: p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup> -
SUE <sup>c</sup>	331	12,9 [10,4; 18,2] 154 (47)	322	11,1 [7,5; 14,1] 144 (45)	0,80 [0,63; 1,00]; 0,052
schwere UE (CTCAE-Grad $\geq$ 3) <sup>d</sup>	331	2,2 [1,7; 2,8] 264 (80)	322	3,6 [2,8; 4,6] 219 (68)	1,23 [1,03; 1,47]; 0,023
Abbruch wegen UE <sup>e</sup>	331	- 88 (27)	322	- 87 (27)	RR: 1,01 [0,79; 1,31]; 0,944 <sup>f</sup>
Erkrankungen des Blutes (SOC)	331	36,8 [n. b.; n. b.] 90 (27)	322	8,2 [5,5; 18,1] 142 (44)	0,38 [0,29; 0,50]; < 0,001
Anämie (PT)	331	n. e. [n. b.; n. b.] 67 (20) <sup>g</sup>	322	11,1 [7,5; 19,9] 130 (40) <sup>h</sup>	0,29 [0,22; 0,40]; < 0,001



Endpunktkategorie Endpunkt	Cabozantinib		Everolimus		Cabozantinib vs. Everolimus
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	331	0,6 [0,5; 0,7] 313 (95)	322	0,9 [0,7; 1,3] 250 (78)	HR [95 %-KI]: p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup> 1,73 [1,46; 2,05]; < 0,001
Diarrhö (PT)	331	1,5 [1,4; 1,8] 249 (75) <sup>f</sup>	322	22,7 [17,9; n. b.] 95 (30) <sup>f</sup>	3,85 [3,02; 4,90]; < 0,001
Gefäßkrankungen (SOC)	331	12,8 [6,1; n. b.] 157 (47)	322	n. e. [n. b.; n. b.] 53 (16)	3,23 [2,36; 4,41]; < 0,001
Hypertonie (PT)	331	n. e. [n. b.; n. b.] 123 (37) <sup>m</sup>	322	n. e. [n. b.; n. b.] 26 (8) <sup>m</sup>	5,29 [3,46; 8,09]; < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	331	1,2 [1,0; 1,5] 247 (75)	322	1,3 [1,0; 1,9] 208 (65)	1,03 [0,86; 1,24]; 0,717
palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (PT)	331	27,2 [12,2; n. b.] 145 (44) <sup>n</sup>	322	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (6) <sup>n</sup>	9,03 [5,59; 14,58]; < 0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brusttraums und Mediastinums (SOC)	keine Angaben				
Pneumonitis (PT)	331	n. e. [n. b.; n. b.] 0 (0) <sup>o</sup>	322	n. e. [n. b.; n. b.] 34 (11) <sup>o</sup>	0,01 [0,00; 0,23] <sup>p</sup> ; < 0,001
endokrine Erkrankungen (SOC)	keine verwertbaren Daten <sup>q</sup>				
Hypothyreose (PT)	keine verwertbaren Daten <sup>q</sup>				

- a: HR aus Cox-Proportional-Hazard-Modell, p-Wert aus Log-Rank-Test; Analysen stratifiziert nach Anzahl der vorausgegangenen gegen VEGF gerichteten TKI-Therapien und Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren
- b: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem sowie berechenbarem Unterschied; eigene Berechnung
- c: Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, Datenschnitt vom 22. Mai 2015, Intention-to-treat-Population
- d: HR aus Cox-Proportional-Hazard-Modell, p-Wert aus Log-Rank-Test, ohne Stratifizierung
- e: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientinnen- und Patientenzahlen basieren
- f: MMRM-Auswertung der ITT-Population
- g: In die Auswertung sind nur Werte bis Woche 56 eingegangen
- h: Negative Veränderungen bedeuten eine Verschlechterung
- i: Ohne Progressionsereignisse der Grunderkrankung
- j: Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martin Andrés A. Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.)
- k: Anteil Patientinnen und Patienten mit schweren UE [CTCAE ≥ 3]: Cabozantinib 22 (6,6); Everolimus 55 (17)
- l: Anteil Patientinnen und Patienten mit schweren UE [CTCAE ≥ 3]: Cabozantinib 44 (13); Everolimus 8 (2,5)
- m: Anteil Patientinnen und Patienten mit schweren UE [CTCAE ≥ 3]: Cabozantinib 51 (15); Everolimus 12 (3,7)
- n: Anteil Patientinnen und Patienten mit schweren UE [CTCAE ≥ 3]: Cabozantinib 28 (8,5); Everolimus 3 (0,9)
- o: Anteil Patientinnen und Patienten mit schweren UE [CTCAE ≥ 3]: Cabozantinib 0 (0); Everolimus 6 (2)
- p: Berechnung des IQWiG von RR (mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch)
- q: Es liegen keine Überlebenszeitanalysen vor, nur Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis
- Verwendete Abkürzungen: AD: absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FKS1-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendstes unerwünschtes Ereignis; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus



2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen  
ca. 1 200 bis 3 300 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<sup>TM</sup> (Wirkstoff: Cabozantinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Februar 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004163/WC500214071.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004163/WC500214071.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 durch Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

In der Studie METEOR wurden weder Patienten mit einem ECOG-Performance Status größer als 1 noch mit einem nicht-klarzelligen histologischen Subtyp untersucht. Insbesondere bei diesen Patienten muss vor Therapiebeginn eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Cabozantinib	71 938,82 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Everolimus	53 738,75 €
Nivolumab	77 921,48 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1 846 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. April 2018 in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 5. April 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. Oktober 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Cabozantinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Januar 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Die vom IQWiG erstellten Addenda zur Nutzenbewertung wurden dem G-BA am 9. März 2018 und 16. März 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 der vom IQWiG erstellten Addenda 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 \(Neubewertung nach Fristablauf\)](#)



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib (Neubewertung nach Fristablauf)

### Steckbrief

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

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.10.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.01.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.02.2018
- **Beschlussfassung:** Anfang April 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-10-15-D-317)

- **Modul 1 (480,1 kB, PDF)**  
[https://www.g-ba.de/portal/medien/2017-10-15-D-317/Modul\\_1\\_Cabometyx.pdf](https://www.g-ba.de/portal/medien/2017-10-15-D-317/Modul_1_Cabometyx.pdf)
- **Modul 2 (777,1 kB, PDF)**  
[https://www.g-ba.de/portal/medien/2017-10-15-D-317/Modul\\_2\\_Cabometyx.pdf](https://www.g-ba.de/portal/medien/2017-10-15-D-317/Modul_2_Cabometyx.pdf)
- **Modul 3A (1,1 MB, PDF)**  
[https://www.g-ba.de/portal/medien/2017-10-15-D-317/Modul\\_3A\\_Cabometyx.pdf](https://www.g-ba.de/portal/medien/2017-10-15-D-317/Modul_3A_Cabometyx.pdf)
- **Modul 4A (11,0 MB, PDF)**  
[https://www.g-ba.de/portal/medien/2017-10-15-D-317/Modul\\_4A\\_Cabometyx.pdf](https://www.g-ba.de/portal/medien/2017-10-15-D-317/Modul_4A_Cabometyx.pdf)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/323/>

15.01.2018



Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib (Neubewertung nach Fristablauf) - Gemeinsamer Bundesausschuss Seite 3 von 3  
maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften 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 **05.02.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V  
einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de))

mit Betreffzeile  
*Stellungnahme - Cabozantinib - 2017-10-15-D-317*). 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 19.02.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum  
12.02.2018 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 April  
2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- Verfahren vom 01.08.2014 (Verfahren abgeschlossen)  
<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/323/>
- Verfahren vom 01.11.2016 (Verfahren abgeschlossen)  
<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/307/>

Inhalte drucken Letzte Änderungen (als RSS-Feed)

- Impressum
- Kontakt
- FAQ
- Sitemap
- Datenschutz

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 19.02.2018 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

Stand: 15.02.2018

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Ipsen Pharma GmbH	05.02.2018
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	24.01.2018
MSD Sharp & Dohme GmbH	30.01.2018
Eisai GmbH	01.02.2018
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.02.2018
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGU - Deutsche Gesellschaft für Urologie	05.02.2018

### 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
<b>Ipsen Pharma GmbH</b>						
Wilke, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Eitel, Hr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Heßler, Fr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Schwenke, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
<b>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</b>						
Kucka, Fr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Staudigl, Hr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
<b>MSD Sharp &amp; Dohme GmbH</b>						
Sahakyan, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Weissflog, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Eisai GmbH</b>						
Brecht, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Engelbrecht, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGU - Deutsche Gesellschaft für Urologie</b>						
Wörmann, Hr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Prof. Dr. (DGHO)						
Roigas, Hr. Prof. Dr. (DGU)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

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

### **5.1 Stellungnahme der Ipsen Pharma GmbH**

Datum	5. Februar 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>Ipsen Pharma GmbH (pU) reichte erstmalig am 28. Oktober 2016 das Dossier zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Cabozantinib-L-malat, im Folgenden Cabozantinib genannt, zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein (Ipsen Pharma GmbH, 2016).</p> <p>Mit Erscheinen des Beschlusses und der tragenden Gründe am 20. April 2017 sprach der G-BA einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Everolimus aus (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017a). Dieser Beschluss wurde jedoch aufgrund nicht vollständig vorliegender Analysen für den finalen Datenschnitt (2. Oktober 2016) bis 15. Oktober 2017 befristet.</p> <p>Den Befristungsaufgaben des G-BA zufolge sollten belastbare Daten für die Studie METEOR zu folgenden entscheidungsrelevanten offenen Fragestellungen für die Nutzenbewertung vorgelegt werden, die insbesondere den 3. Datenschnitt (2. Oktober 2016) umfassen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017a) :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Auswertungen zum Endpunkt Skelettassoziierte Ereignisse</li><li>• Auswertungen zu den Fragebögen FKSI-DRS und FKSI-15</li><li>• Alle Unerwünschte Ereignisse (UE) sollen für den 3. Datenschnitt adäquat und vollständig ausgewertet vorgelegt werden. Dabei sollen die UE differenziert nach SOC und PT und Schweregrad (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE [CTCAE ≥ Grad 3]) und Abbrüche wegen</li></ul>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die Kommentierungen zu den spezifischen Anmerkungen verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>UE auf Basis des 3. Datenschnitts dargelegt werden, um spezifische UE identifizieren zu können.</p> <p>Ipsen Pharma GmbH reichte am 12. Oktober 2017 ein weiteres Dossier für die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Cabozantinib beim G-BA ein, in der den oben genannten Befristungsaufgaben des G-BA nachgekommen wurde.</p> <p>Die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde mittlerweile auf „Everolimus oder Nivolumab“ geändert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016), aufgrund der Nicht-Verfügbarkeit von Nivolumab als zVT in einer vergleichenden Studie entschied sich Ipsen Pharma GmbH zur Wahl von Everolimus als zVT. In dem von Ipsen Pharma GmbH vorgelegten Wiedereinreichungsdossier wird der Zusatznutzen von Cabozantinib, wie bereits im ersten Verfahren, im Vergleich zur zVT Everolimus anhand der direktvergleichenden Phase-III-Studie METEOR abgeleitet. Die Studie METEOR wurde zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Lebensqualität von Cabozantinib gegenüber Everolimus bei 658 Patienten (≥18 Jahre) mit fortgeschrittenem, metastasiertem Nierenzellkarzinom, welche während oder innerhalb von sechs Monaten nach der letzten Dosis ihrer vorausgehenden VEGFR-TKI-Therapie eine Tumorprogression hatten, herangezogen.</p> <p>Cabozantinib ist ein neuer, oral verfügbarer Multi-Target-Tyrosinkinaseinhibitor, der neben VEGF-Rezeptoren wirksam weitere Rezeptortyrosinkinasen wie c-MET und AXL hemmt und damit Resistenzen überwinden kann (Yakes et al., 2011a; Yakes et al., 2011b). Der Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus begründet sich auf der erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer, der Abschwächung bzw. langfristigen Freiheit von schwerwiegenden bzw. schweren Symptomen sowie der Verringerung von</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (UE) (Ipsen Pharma GmbH, 2017).</p> <p>Cabozantinib ist eine neue orale Therapieoption, die eine nachhaltige und gegenüber der zVT Everolimus bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens gezeigt hat (Ipsen Pharma GmbH, 2017).</p> <p>Am 15. Januar 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 Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF veröffentlicht (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2018).</p> <p>Das IQWiG sieht hier einen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus, aber auch Abweichungen in der Bewertung einzelner Punkte gegenüber dem Dossier.</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"><li>• FKSI-DRS</li><li>• Skelettassoziierte Ereignisse</li><li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li><li>• Therapieabbrüche aufgrund von UE</li><li>• Spezifische UE, SOC Endokrine Erkrankungen, PT Hypothyreose</li><li>• Aktualisierung der Kosten zu Cabozantinib</li><li>• Zusatzkosten für Nivolumab</li></ul>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Alle in der Stellungnahme aufgeführten Analysen sind im Dokument (Ipsen Pharma GmbH, 2018) zu finden.	

(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	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seiten 39-40; Zeilen 27ff.	<p><b>Anmerkung des IQWiG: Endpunkt Symptomatik anhand des FKSI-DRS</b></p> <p><i>„Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde mit dem validierten Fragebogen FKSI-DRS erhoben, bei dem es sich um eine Subskala des FKSI-15 handelt. [...] Der pU legt sowohl Responderanalysen (operationalisiert als Zeit bis zur definitiven Verschlechterung) als auch MMRM-Analysen basierend auf Änderungen gegenüber dem Ausgangswert vor. Responderanalysen des FKSI-DRS waren in der Studie METEOR nicht a priori geplant. Der pU legt Auswertungen zur Zeit bis zur definitiven Verschlechterung mit einer Minimal important Difference (MID) um 3 Punkte vor. Dabei handelt es sich laut pU um eine validierte MID und der pU zitiert hierfür die Quelle Cella 2007 (Cella et al., 2007). Ergänzend stellt er zusätzlich Auswertungen mit einer MID von 4 Punkten dar. In der vom pU zitierten Quelle (Cella et al., 2007) berichteten nur sehr wenige Patientinnen und Patienten eine Verschlechterung ihrer Symptome, sodass auf Basis dieser Arbeit keine valide MID abgeleitet werden kann. Da zudem in der Studie METEOR eine Auswertung des FKSI-DRS auf Basis eines Responsekriteriums von 3 oder 4 Punkten nicht präspezifiziert war, werden für die Nutzenbewertung die MMRM-Analysen des FKSI-DRS herangezogen.“</i></p>	<p><i>Symptomatik (FKSI-DRS)</i></p> <p>Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde anhand des Fragebogens FKSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms), einer Subskala des FKSI-15, erhoben. Dieser umfasst 9 Fragen, welche auf die spezifischen Symptome von Patienten mit Nierenzellkarzinom abzielen.</p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG wurden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen nicht herangezogen, da das für diese Analyse verwendete Responsekriterium – die MID – als nicht hinreichend validiert bewertet wird. Die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegte Validierungsstudie zur MID für den Fragebogen FKSI-DRS wird vom IQWiG aufgrund aktueller wissenschaftlicher Diskussionen als nicht mehr geeignet angesehen, um die Validität der MID zu belegen. Diese Beurteilung fußt insbesondere darauf, dass der Gesundheitszustand der Studienpopulation im Studienverlauf als zu stabil eingeschätzt wird, um daraus eine ankerbasierte MID für die Veränderung der Symptomatik abzuleiten.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer</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><b>Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH:</b></p> <p>Sowohl im Dossier zu Cabozantinib als auch im Dossier zu Axitinib wurden Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung des FKSI-DRS mit einer MID von 3 Punkten dargestellt. Die MID von 3 Punkten wurde bereits in mehreren Veröffentlichungen publiziert (Cella et al., 2007; Butt et al., 2013; Cella et al., 2013). Im Gegensatz zur Nutzenbewertung zu Axitinib vom 29. Juni 2017) (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2017) stellt das IQWiG jedoch in der Nutzenbewertung zu Cabozantinib (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2018) die Validität der MID in Frage. Im Verfahren zu Axitinib akzeptierte das IQWiG noch den „Einsatz des FKSI-DRS im Rahmen der Nutzenbewertung und der Verwendung des Trennwerts von 3 Punkten“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2017).</p> <p>Es ist nicht nachvollziehbar, weshalb das IQWiG, trotz Referenz auf die gleiche wissenschaftliche Publikation (Cella et al., 2007) zu unterschiedlichen Bewertungen und Akzeptanz des FKSI-DRS kommt.</p> <p>Der G-BA hatte mit dem Beschluss zu Axitinib bereits der Operationalisierung durch Verschlechterung um <math>\geq 3</math> Punkte für den FKSI-DRS zugestimmt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA),</p>	<p>MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.</p> <p>Die Ereigniszeitanalysen zeigen eine statistisch signifikante längere Dauer bis zur Verschlechterung der erhobenen Symptomatik in der Cabozantinib-Behandlungsgruppe (5,6 vs. 2,8 Monate; HR 0,67, 95%-KI [0,55; 0,83], <math>p &lt; 0,001</math>).</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>2017b).</p> <p>Ipsen Pharma GmbH hat zudem den Entwickler des FKSI-DRS (Prof. Cella) um eine Stellungnahme gebeten. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Cella die Verwendung eines Trennwertes von 3 bis 4 Punkten als durchaus sinnvoll erachtet. Da die Schätzung 3-4 Punkte auf einem Vergleich unterschiedlicher Gruppen basiert, nicht notwendigerweise auf einem Unterschied mit minimal bedeutsamen Grad, kann für den Vergleich zweier Gruppen der Trennwert von 2 Punkten ebenfalls sinnvoll sein.</p> <p>Als Zitat hier seine Äußerungen: (E – Mail Anfrage vom 23.01.2018 durch Ipsen Pharma GmbH)</p> <p>Zitat E – Mail Antwort Prof. Cella vom 02.02.2018:</p> <p><i>“ See figure 2 of Cella et al AXIS trial. The difference between baseline and end of treatment (two distinct and known groups) was 3 points (Cella et al., 2013)</i></p> <p><i>See Table 8 of Butt et al norms. Differences between adjacent PS ratings (0 v 1   1 v 2) range 3.6-4.6. (Butt et al., 2013)</i></p> <p><i>See table 3 and 4 of Cella et al, 2007. Differences between adjacent PS ratings = 3.7-4.5 (table 3) and distribution-based anchors in 203 range. (Cella et al., 2007)</i></p> <p><i>These and other results, if one looks across published work, consistently support 3-4 points as meaningful. In group</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>comparisons, 2 points may also be meaningful, as these 3-4 point estimates are based on comparisons of groups that are different from one another, but not necessarily different to a MINIMALLY important degree.”</i></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Ipsen Pharma GmbH schlägt vor, die im Dossier vorgelegten Responderanalysen zum FKSI-DRS, in der die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um <math>\geq 3</math> Punkte (Median 5,59 vs. 2,83 Monate, HR: 0,67 [0,55; 0,83]) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus zeigt, zu berücksichtigen.</p>	
Seite 38, Zeilen 29-32	<p><b>Anmerkungen des IQWiG: Endpunkt Skelettassoziierte Ereignisse</b></p> <p><i>„Bei dem Endpunkt skelettassoziierte Ereignisse werden zudem – abweichend von dem Vorgehen bei den anderen Endpunkten – Ergebnisse aus einer Analyse ohne Stratifizierung präsentiert. Dieses Vorgehen wird nicht begründet und bleibt unklar.“</i></p> <p><b>Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH:</b></p> <p>Im Modul 4 wurden fälschlicherweise die Ergebnisse der nicht-stratifizierten Analysen dargestellt. Ipsen Pharma GmbH reicht</p>	<p><i>Skelettassoziierte Ereignisse</i></p> <p>Der Endpunkt skelettassoziierte Ereignisse ist ein kombinierter Endpunkt, der sich aus folgenden vier Einzelkomponenten zusammensetzt: Knochenbestrahlung (operationalisiert als palliative Behandlung schmerzhafter Läsionen oder die Behandlung / Prävention von Frakturen oder Rückenmarkskompressionen), pathologische Frakturen (operationalisiert als symptomatische Frakturen), Rückenmarkskompression (operationalisiert als neurologische Beeinträchtigung oder Schmerzen infolge von Druck durch Metastasen auf das Rückenmark) und operativer Eingriff am Knochen (operationalisiert als chirurgischer Eingriff zur Behandlung</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>hiermit stratifizierte Analysen mit den hinsichtlich der Randomisierung verwendeten Faktoren Anzahl der vorausgegangenen VEGFR-TKI-Therapien (1 vs. ≥2) und Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (0 vs. 1 vs. 2-3; gemäß eCRF) nach (siehe Tabelle 1).</p> <p><i>Tabelle 1: Skelettassoziierte Ereignisse (3. Datenschnitt: 2. Oktober 2016)</i></p> <table border="1" data-bbox="293 799 1155 1262"> <thead> <tr> <th>Komponente</th> <th>Cabo<sup>a</sup></th> <th>Ever<sup>a</sup></th> <th>unstratifiziertes HR [95%-KI] p-Wert<sup>b</sup></th> <th>stratifiziertes HR [95%-KI] p-Wert<sup>b</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>skelettassoziiertes Ereignis (Gesamt)</td> <td>17%</td> <td>15%</td> <td>0,77 [0,52; 1,13] 0,175</td> <td>0,80 [0,54; 1,18] 0,175</td> </tr> <tr> <td>pathologische Fraktur</td> <td>7,6%</td> <td>4,0%</td> <td>1,28 [0,65; 2,53] 0,470</td> <td>1,37 [0,69; 2,72] 0,470</td> </tr> <tr> <td>Rückenmarkskompression</td> <td>1,8%</td> <td>2,4%</td> <td>0,50 [0,17; 1,45] 0,192</td> <td>0,50 [0,17; 1,47] 0,192</td> </tr> <tr> <td>operativer Eingriff am Knochen</td> <td>5,5%</td> <td>3,7%</td> <td>1,00 [0,47; 2,09] 0,990</td> <td>1,06 [0,51; 2,23] 0,990</td> </tr> <tr> <td>Knochenbestrahlung</td> <td>11%</td> <td>12%</td> <td>0,64 [0,41; 1,02] 0,058</td> <td>0,64 [0,41; 1,02] 0,058</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Anteil Patienten mit Ereignis b: HR [95%-KI] aus Cox-Regressionsmodell und p-Wert aus Log-Rank-Test</p>	Komponente	Cabo <sup>a</sup>	Ever <sup>a</sup>	unstratifiziertes HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	stratifiziertes HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	skelettassoziiertes Ereignis (Gesamt)	17%	15%	0,77 [0,52; 1,13] 0,175	0,80 [0,54; 1,18] 0,175	pathologische Fraktur	7,6%	4,0%	1,28 [0,65; 2,53] 0,470	1,37 [0,69; 2,72] 0,470	Rückenmarkskompression	1,8%	2,4%	0,50 [0,17; 1,45] 0,192	0,50 [0,17; 1,47] 0,192	operativer Eingriff am Knochen	5,5%	3,7%	1,00 [0,47; 2,09] 0,990	1,06 [0,51; 2,23] 0,990	Knochenbestrahlung	11%	12%	0,64 [0,41; 1,02] 0,058	0,64 [0,41; 1,02] 0,058	<p>oder Prävention drohender pathologischer Frakturen oder von Rückenmarkskompression). Der Endpunkt skelettassoziierte Ereignisse wird in der vorliegenden Operationalisierung der Einzelkomponenten als patientenrelevant angesehen.</p> <p>Es liegen weder für den kombinierten Endpunkt noch für die Einzelkomponenten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.</p>
Komponente	Cabo <sup>a</sup>	Ever <sup>a</sup>	unstratifiziertes HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	stratifiziertes HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>																												
skelettassoziiertes Ereignis (Gesamt)	17%	15%	0,77 [0,52; 1,13] 0,175	0,80 [0,54; 1,18] 0,175																												
pathologische Fraktur	7,6%	4,0%	1,28 [0,65; 2,53] 0,470	1,37 [0,69; 2,72] 0,470																												
Rückenmarkskompression	1,8%	2,4%	0,50 [0,17; 1,45] 0,192	0,50 [0,17; 1,47] 0,192																												
operativer Eingriff am Knochen	5,5%	3,7%	1,00 [0,47; 2,09] 0,990	1,06 [0,51; 2,23] 0,990																												
Knochenbestrahlung	11%	12%	0,64 [0,41; 1,02] 0,058	0,64 [0,41; 1,02] 0,058																												

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Es zeigen sich keine relevanten Änderungen zu den unstratifizierten Analysen des Endpunkts skelettassoziierte Ereignisse. Ipsen Pharma GmbH sieht deshalb keine vom Dossier abweichende Bewertung.</p>	
<p>Seite 40, Zeilen 13ff.</p>	<p><b>Anmerkung des IQWiG: Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <p><i>„Bei dem FKSI-15 handelt es sich um einen aus 15 Fragen bestehenden krankheitsspezifischen Fragebogen, der auch die 9 Fragen des FKSI-DRS umfasst. Die 6 Fragen, die der FKSI-15 zusätzlich zu den 9 Symptomfragen des FKSI-DRS enthält, sind nicht geeignet das komplexe Konstrukt gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden. Auch die Entwickler hatten den FKSI-15 nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet (Cella et al., 2006). Da die ergänzenden Fragen des FKSI-15 jedoch auch nicht spezifisch der Symptomatik zugeordnet werden können, wird ausschließlich der FKSI-DRS zur Erfassung der Symptomatik herangezogen (Cella et al., 2007). Bei dem FKSI-19 handelt es sich um eine um 4 Fragen erweiterte Version des FKSI-15. Die Auswahl der neu aufgenommenen Items ist nicht beschrieben. Des Weiteren ist die Konstruktion der Subskalen des FKSI-19 nicht nachvollziehbar und auch diese Subskalen sind nicht validiert (Rothrock et al., 2013). Zusammenfassend werden weder der FKSI-</i></p>	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie METEOR keine validen Daten erhoben.</p> <p>In der Studie METEOR verwendete der pharmazeutische Unternehmer den Fragebogen FKSI-19 zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Bei dem FKSI-19 handelt es sich um eine Weiterentwicklung der Instrumente FKSI-15 und FKSI-DRS. Der FKSI-19 und seine Subskalen können für die Bewertung nicht herangezogen werden, da das im Vergleich zum FKSI-15 um 4 Items erweiterte Instrument nicht ausreichend validiert wurde.</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>15 noch der FKSI-19 für die Nutzenbewertung herangezogen.“ Zusammenfassend werden weder der FKSI-15 noch der FKSI-19 für die Nutzenbewertung herangezogen.</i></p> <p><b>Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH:</b></p> <p>Dieses Vorgehen steht nicht in Einklang mit der früheren Nutzenbewertung zu Axitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2012). Hier wurde der FKSI-15 sehr wohl als valides Messinstrument in der Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ anerkannt: <i>„Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Ergebnisse bewertet, die mit dem Instrument FKSI-15 erhoben wurden.“</i>. Weiterhin wurde der FKSI-DRS als Messinstrument für die Symptomatik herangezogen. Das IQWiG merkt in seiner aktuellen Nutzenbewertung zu Axitinib an, dass auch die Entwickler den FKSI-15 nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet hätten (Cella et al., 2006; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2017). Dies geht aus Sicht von Ipsen Pharma GmbH aus der referenzierten Publikation nicht eindeutig hervor.</p> <p>In der ursprünglichen Beschreibung der FKSI-15 Skala von Cella et al. 2006 wurde diese als kombiniertes Instrument zur Bewertung der krankheits- bzw. behandlungsbezogenen Symptomatik und des</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>funktionellen Wohlbefindens im Rahmen klinischer Studien zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms entwickelt (Cella et al., 2006).</p> <p>Die Autoren betonen den Wert der Erfassung der Symptomatik als effizientes und klinisch relevantes Maß zur Beschreibung symptombezogener Lebensqualität, insbesondere auch im Hinblick auf die Bewertung palliativer Behandlungen (Cella et al., 2006; Cella et al., 2007). Zusammenfassend schreiben sie, dass der FKSI ein kurzes und gezieltes Instrument zur Bewertung der aus Sicht der Patienten und Ärzte wichtigsten Symptome und Anliegen in der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms darstellt. Weiterhin treten Cella et al. 2006 für eine fortlaufende Bewertung der Lebensqualität über ein Spektrum biopsychosozialer Domänen ein – der FKSI kann im Hinblick auf symptombezogene klinische Forschung eine geeignete Alternative bieten (Cella et al., 2006) . Auch in weiteren Studien werden die FKSI-Skalen als Maßstab für die gesundheitsbezogene Lebensqualität beschrieben (Cella et al., 2008; Escudier et al., 2009; Cella et al., 2010; Cella et al., 2012; Cella et al., 2018). <i>„Validated generic and disease-specific QOL instruments were used to measure kidney cancer-related symptoms (FKSI-15 and FKSI-DRS), cancer-specific health-related QOL (FACT-G and its subscales), and overall health status (EQ-5D Index and EQ-VAS).“</i> (Cella et al., 2008).</p> <p>Cella et al. 2007 (Cella et al., 2007) betonen ebenfalls die Wichtigkeit krankheitsspezifischer Fragebögen zur</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>gesundheitsbezogenen Lebensqualität, da die Nutzung eines generischen Lebensqualitätsmessinstruments wie z.B. EQ-5D nicht sensitiv genug ist, um wichtige und relevante Veränderungen krankheitsspezifischer Symptome erkennen zu können. Gerade in der Palliativbehandlung stehen die Symptomkontrolle und damit die Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vordergrund.</p> <p>Bei der näheren Betrachtung der verschiedenen FKSI Skalen, ihrer Gemeinsamkeiten und Unterschiede und ihrer eingeschlossenen Items, fällt auf, dass FKSI-15 und der um vier Fragen erweiterte Fragebogen FKSI-19 sowohl Fragen nach körperlichen Symptomen als auch eindeutige Fragen, die die vom Patienten empfundene Lebensqualität abbilden, enthalten ((Rothrock et al., 2013), Abb. 1). So bewerten beide Skalen z.B. den Appetit („<i>I have good appetite</i>“), die Arbeitsfähigkeit („<i>I am able to work</i>“), die Sorge vor einer Verschlechterung der Erkrankung („<i>I worry that my condition will get worse</i>“) und die Fähigkeit ihr Leben zu genießen („<i>I am able to enjoy life</i>“).</p> <p><i>Tabelle 2: Tabellarische Übersicht: Die jeweiligen Items des FKSI-15 und FKSI-19 und ihre Vertretung in den FKSI Subskalen (Rothrock et al., 2013)</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><b>Table 4 – NFKSI-19 items by subscale across kidney cancer symptom indices.</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Subscale</th> <th>Item</th> <th>NFKSI-19</th> <th>FKSI-15</th> <th>FKSI-10</th> <th>FKSI-DRS</th> <th>FACT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="13">DRS-P</td> <td>I have a lack of energy</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> </tr> <tr> <td>I have pain</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> </tr> <tr> <td>I am losing weight</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> </tr> <tr> <td>I feel fatigued</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> </tr> <tr> <td>I have been short of breath</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> </tr> <tr> <td>I am bothered by fevers (episodes of high body temperature)</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> </tr> <tr> <td>I have bone pain</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> </tr> <tr> <td>I have been coughing</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> </tr> <tr> <td>I feel weak all over</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> </tr> <tr> <td>I have had blood in my urine</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> </tr> <tr> <td>I have a good appetite</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> </tr> <tr> <td>I am sleeping well</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> </tr> <tr> <td rowspan="1">DRS-E</td> <td>I worry that my condition will get worse</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> </tr> <tr> <td rowspan="1">TSE</td> <td>I have nausea</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> </tr> <tr> <td rowspan="1"></td> <td>I have diarrhea (diarrhoea)</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">FWB</td> <td>I am bothered by side effects of treatment</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> </tr> <tr> <td>I am able to work (include work at home)</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> </tr> <tr> <td>I am able to enjoy life</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> </tr> <tr> <td></td> <td>I am content with the quality of my life right now</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> <td>✓</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>DRS-E, Disease-Related Symptoms-Emotional; DRS-P, Disease-Related Symptoms-Physical; FACT-G, Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FKSI, Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index; FKSI, Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index; FWB, General Function and Well-Being; NFKSI-19, National Comprehensive Cancer Network/Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index 19; TSE, Treatment Side Effects.</small></p> <p>Der FKSI-19 ergänzt dies noch durch eine direkte Frage zur persönlichen Zufriedenheit mit der Lebensqualität („I am content with the quality of my life right now“). Somit enthalten sowohl der FKSI-15 als auch der FKSI-19 eine bedeutsame Komponente, die direkt die gesundheitsbezogene Lebensqualität misst. Eine weitere, indirekte Beeinflussung der FKSI-Messwerte durch Fragen, die auf eine eher allgemein gehaltene Art auf die empfundene</p>	Subscale	Item	NFKSI-19	FKSI-15	FKSI-10	FKSI-DRS	FACT	DRS-P	I have a lack of energy	✓	✓	✓	✓	✓	I have pain	✓	✓	✓	✓	✓	I am losing weight	✓	✓	✓	✓	✓	I feel fatigued	✓	✓	✓	✓	✓	I have been short of breath	✓	✓	✓	✓	✓	I am bothered by fevers (episodes of high body temperature)	✓	✓	✓	✓	✓	I have bone pain	✓	✓	✓	✓	✓	I have been coughing	✓	✓	✓	✓	✓	I feel weak all over	✓	✓	✓	✓	✓	I have had blood in my urine	✓	✓	✓	✓	✓	I have a good appetite	✓	✓	✓	✓	✓	I am sleeping well	✓	✓	✓	✓	✓	DRS-E	I worry that my condition will get worse	✓	✓	✓	✓	✓	TSE	I have nausea	✓	✓	✓	✓	✓		I have diarrhea (diarrhoea)	✓	✓	✓	✓	✓	FWB	I am bothered by side effects of treatment	✓	✓	✓	✓	✓	I am able to work (include work at home)	✓	✓	✓	✓	✓	I am able to enjoy life	✓	✓	✓	✓	✓		I am content with the quality of my life right now	✓	✓	✓	✓	✓	
Subscale	Item	NFKSI-19	FKSI-15	FKSI-10	FKSI-DRS	FACT																																																																																																																											
DRS-P	I have a lack of energy	✓	✓	✓	✓	✓																																																																																																																											
	I have pain	✓	✓	✓	✓	✓																																																																																																																											
	I am losing weight	✓	✓	✓	✓	✓																																																																																																																											
	I feel fatigued	✓	✓	✓	✓	✓																																																																																																																											
	I have been short of breath	✓	✓	✓	✓	✓																																																																																																																											
	I am bothered by fevers (episodes of high body temperature)	✓	✓	✓	✓	✓																																																																																																																											
	I have bone pain	✓	✓	✓	✓	✓																																																																																																																											
	I have been coughing	✓	✓	✓	✓	✓																																																																																																																											
	I feel weak all over	✓	✓	✓	✓	✓																																																																																																																											
	I have had blood in my urine	✓	✓	✓	✓	✓																																																																																																																											
	I have a good appetite	✓	✓	✓	✓	✓																																																																																																																											
	I am sleeping well	✓	✓	✓	✓	✓																																																																																																																											
	DRS-E	I worry that my condition will get worse	✓	✓	✓	✓	✓																																																																																																																										
TSE	I have nausea	✓	✓	✓	✓	✓																																																																																																																											
	I have diarrhea (diarrhoea)	✓	✓	✓	✓	✓																																																																																																																											
FWB	I am bothered by side effects of treatment	✓	✓	✓	✓	✓																																																																																																																											
	I am able to work (include work at home)	✓	✓	✓	✓	✓																																																																																																																											
	I am able to enjoy life	✓	✓	✓	✓	✓																																																																																																																											
	I am content with the quality of my life right now	✓	✓	✓	✓	✓																																																																																																																											

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>Symptomatik zielen („I am bothered by side effects of treatment.“, „I am sleeping well“) kann als weiterer Maßstab der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Patienten angenommen werden.</p> <p>Den „Tragenden Gründen zum 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: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom) vom 20.04.2017 ist die Aufforderung an Ipsen Pharma GmbH zu entnehmen, dass für die Fragebögen FKSI-DRS und FKSI-15 Auswertungen vorgelegt werden sollen, die den 3. Datenschnitt umfassen. Dieser Aufforderung wurde vollumfänglich gefolgt, deshalb ist es nicht nachvollziehbar weshalb der FKSI-15 zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nun doch nicht herangezogen werden soll.</p> <p>Ipsen Pharma GmbH hat auch hier um die Einschätzung einer der Autoren und Mitentwickler des FKSI-15 und FKSI-19 (Prof. Cella) gebeten. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es immer die Intention der Studiengruppe war die gesamte Bandbreite wichtiger Faktoren für Menschen mit Nierenkrebs zu erfassen. Bei</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>diesen Fragebögen wird immer gezielt nach Krankheitssymptomen, Nebenwirkungen von Behandlung, körperlicher Funktion, sozialer Funktion und mentaler Funktion gefragt und die Bögen schließen mit Fragen zur Lebenszufriedenheit und Lebensqualität ab. Für ihn steht außer Frage, dass beide Fragebögen die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegeln. Außerdem hält Prof. Cella den FKSI-19 für den bevorzugten Fragebogen für Nierenkrebs-Symptome und Lebensqualität, da dieser eine Subskala und eine Gesamtbewertung enthält, die die wichtigsten Anliegen von Patienten mit Nierenkrebs abbildet.</p> <p>Zitat Prof. Cella:</p> <p><i>“For the past 15 years, I have published several overlapping sets of questions to address the most important symptoms and concerns of people with kidney cancer. Speaking specifically to our intention, I can say without ambiguity that we have always been concerned with capturing the full range of important issues to people with kidney cancer. In our interviews that drive item development and selection, we are sure to be clear that their quality of life is our primary concern. We inquire specifically about symptoms of disease, side effects of treatment, physical function, social function, and mental function, and we conclude with questions about life satisfaction and quality of life. Indeed, both of these indexes (FKSI-15 and FKSI-19), developed from patient and expert input, include questions on life appreciation and quality of life. It is clear that our</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>intention, and our product, reflect measures of health related quality of life. As an aside, the preferred measure of kidney cancer symptoms and quality of life is the NFKSI-19, as it includes defined subscales and a total score that reflect the most important concerns of patients with advanced kidney cancer.”</i></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Ipsen Pharma GmbH regt an, das FKSI-15-Messinstrument in der Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ - entsprechend der Einstufung im ersten Nutzenbewertungsverfahren von Axitinib (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2012) und entsprechend der Auflagen der Befristung (Tragende Gründe zum 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: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom vom 20.04.2017) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017a)- anzuerkennen. Die starke Vertretung von Fragen, die sich direkt oder indirekt auf die vom Patienten erfahrene gesundheitsbezogene Lebensqualität beziehen, rechtfertigt dabei eine Klassifizierung der Skalen FKSI-15</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)
	und FKSI-19 in dieser Endpunktkategorie.	
Seite 41, Zeilen 12ff	<b>Anmerkungen des IQWiG: Therapieabbrüche aufgrund von UE</b>  <i>„Die vom pU vorgelegten Auswertungen des Endpunkts Abbruch wegen UE sind inkonsistent (siehe Tabelle 18) und werden nicht berücksichtigt.“</i>	In der Betrachtung des Endpunktes Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des relativen Risikos. Sowohl unter Cabozantinib als auch unter Everolimus brachen 27 % der Patienten die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Hinsichtlich des Hazard Ratios liegt ein geringfügiger statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cabozantinib vor (HR 0,72, 95 %-KI [0,54; 0,98], p = 0,036).

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>Tabelle 18: Ergebnisse (Abbruch wegen UE) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus (3. Datenschnitt: 02.10.2016)</p> <table border="1" data-bbox="282 592 1144 1082"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie Endpunktkategorie Endpunkt</th> <th colspan="2">Cabozantinib</th> <th colspan="2">Everolimus</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th>N</th> <th>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><b>METEOR</b></td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Nebenwirkungen</b></td> </tr> <tr> <td>Abbruch wegen UE<sup>a, b</sup></td> <td>331</td> <td>88 (27)</td> <td>322</td> <td>87 (27)</td> </tr> <tr> <td>Abbruch wegen UE<sup>c</sup></td> <td>331</td> <td>50 (15)</td> <td>322</td> <td>38 (12)</td> </tr> <tr> <td>Abbruch wegen UE<sup>a, d</sup></td> <td>331</td> <td>59 (18)</td> <td>322</td> <td>50 (16)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: ohne Progressionsereignisse der Grunderkrankung, Angaben dazu, welche Ereignisse als Progression gewertet wurden, liegen vor  b: Angaben aus Modul 4 A  c: ohne Progressionsereignisse der Grunderkrankung, Angaben aus dem Addendum 2 des Studienberichts (unklar, welche Ereignisse als Progression gewertet wurden)  d: vom pU nach der Anhörung zur Dossierbewertung A16-69 vorgelegte Daten, die für das Addendum A17-10 [14] herangezogen wurden  n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;  pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis;  vs.: versus</p> <p><i>Wie Tabelle 18 zeigt, legt der pU für den 3. Datenschnitt vom 02.10.2016 zu dem Endpunkt Abbruch wegen UE voneinander abweichende Auswertungen vor. Insbesondere fällt auf, dass die vom pU für das Addendum A17-10 vorgelegten Analysen stark von den jetzt im Dossier präsentierten Daten abweichen, obwohl nach den Angaben des pU in beiden Auswertungen jeweils die gleichen Progressionsereignisse ausgeschlossen wurden. Bei den Angaben im Studienbericht ist unklar, welche Ereignisse als Progression</i></p>	Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Cabozantinib		Everolimus		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	<b>METEOR</b>					<b>Nebenwirkungen</b>					Abbruch wegen UE <sup>a, b</sup>	331	88 (27)	322	87 (27)	Abbruch wegen UE <sup>c</sup>	331	50 (15)	322	38 (12)	Abbruch wegen UE <sup>a, d</sup>	331	59 (18)	322	50 (16)	
Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Cabozantinib		Everolimus																																	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)																																
<b>METEOR</b>																																				
<b>Nebenwirkungen</b>																																				
Abbruch wegen UE <sup>a, b</sup>	331	88 (27)	322	87 (27)																																
Abbruch wegen UE <sup>c</sup>	331	50 (15)	322	38 (12)																																
Abbruch wegen UE <sup>a, d</sup>	331	59 (18)	322	50 (16)																																

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>gewertet wurden, da diese nicht präspezifiziert waren. Insgesamt können die Auswertungen zum Endpunkt Abbruch wegen UE nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.“</i></p> <p><b>Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH:</b></p> <p>In allen dargestellten Analysen handelt es sich um Auswertungen ohne UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen. Die unterschiedlichen Raten in Zeile 1 und 2 der Tabelle 18 werden wie folgt erklärt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2018):</p> <p>Zeile 1 zeigt die Anzahl und den Anteil der Patienten mit UE, welche zum Therapieabbruch führten, wobei UE, die einem der in Tabelle 4-37 des Moduls 4 genannten Preferred Term (PT) der Systemorganklasse (SOC) „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“ entsprechen, ausgeschlossen wurden (Ipsen Pharma GmbH, 2017). Gemäß IQWiG sind in dieser SOC unerwünschte Ereignisse enthalten, die eine Progression der Grunderkrankung darstellen. Mit dieser Operationalisierung wurden auch die Endpunkte schwerwiegende UE (SUE) und schwere UE (CTCAE ≥ Grad 3) in Modul 4 analysiert und vom IQWiG akzeptiert.</p> <p>Zeile 2 zeigt die Anzahl und den Anteil der Patienten mit UE, welche zum Therapieabbruch führten, wobei jene UE, die 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>Prüfarzt bei Visite im Zusammenhang der Progression sah, ausgeschlossen wurden. Auswertungen der UE, die durch Einschätzung des Prüfarztes auf klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen waren, wurden gemäß Studienprotokoll jedoch nur für Therapieabbrüche erhoben, und liegen somit nicht für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE <math>\geq</math> Grad 3) vor. Eine Auswertung der aufgetretenen Ereignisse, die als Progression gewertet wurden, war für das Addendum des Studienberichts nicht geplant. Im Dossier wurden die Listings aller Therapieabbrüche aufgrund von UE (in Modul 4) und derjenigen Therapieabbrüche aufgrund von UE ohne Progressionsereignisse (in Modul 5, Anhang des Studienberichts Addendum 2), nach SOC und PT aufgeschlüsselt, dargestellt. Daraus lässt sich die Anzahl der Ereignisse je PT herausrechnen, die als Progression gewertet wurden. Ipsen Pharma GmbH stellt hier dennoch eine Tabelle zur Verfügung, die die Abbrüche aufgrund von UE enthält, die der Prüfarzt bei Visite im Zusammenhang der Progression sah (Ipsen Pharma GmbH, 2018).</p> <p>Angaben in Zeile 3 zeigen fehlerhafte Auswertungen, die nicht für die Nutzenbewertung heranzuziehen sind. Zum besseren Verständnis wurden die Fußnoten der Tabelle 18 des IQWiG-Berichts genauer beschrieben, siehe Tabelle 3. Ebenfalls wurde die zu Zeile 1 aus Tabelle 3 geeignete Überlebenszeitanalyse mit dem korrespondierenden Kaplan-Meier-Plot (Abbildung 1) dargestellt.</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>Studie:</th> <th colspan="2">Cabozantinib</th> <th colspan="2">Everolimus</th> </tr> <tr> <th>Endpunktkategorie</th> <th colspan="4"></th> </tr> <tr> <th>Endpunkt</th> <th colspan="4"></th> </tr> <tr> <th>METEOR</th> <th>N</th> <th>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th>N</th> <th>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><b>Nebenwirkungen</b></td> </tr> <tr> <td>Abbruch wegen UE<sup>a,b</sup></td> <td>331</td> <td>88 (27)</td> <td>322</td> <td>87 (27)</td> </tr> <tr> <td>Abbruch wegen UE<sup>c</sup></td> <td>331</td> <td>50 (15)</td> <td>322</td> <td>38 (12)</td> </tr> <tr> <td>Abbruch wegen UE<sup>a,d</sup></td> <td>331</td> <td>59 (18)</td> <td>322</td> <td>50 (16)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Anzahl und den Anteil der Patienten mit UE, welche zum Therapieabbruch führten, wobei UE, die einem der in Tabelle 4-37 des Moduls 4 genannten Preferred Term (PT) der Systemorganklasse (SOC) „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“ entsprechen, ausgeschlossen wurden.</p> <p>b: Angaben aus Modul 4 A</p> <p>c: Anzahl und den Anteil der Patienten mit UE, welche zum Therapieabbruch führten, wobei jene UE, die der Prüfer bei Visite im Zusammenhang der Progression sah, ausgeschlossen wurden. Auswertungen der UE, die durch Einschätzung des Prüfer auf klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen waren, wurden gemäß Studienprotokoll jedoch nur für Therapieabbrüche erhoben, und liegen somit nicht für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE ≥ Grad 3) vor.</p> <p>d fehlerhafte Auswertungen, die nicht für die Nutzenbewertung heranzuziehen sind.</p>	Studie:	Cabozantinib		Everolimus		Endpunktkategorie					Endpunkt					METEOR	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	<b>Nebenwirkungen</b>					Abbruch wegen UE <sup>a,b</sup>	331	88 (27)	322	87 (27)	Abbruch wegen UE <sup>c</sup>	331	50 (15)	322	38 (12)	Abbruch wegen UE <sup>a,d</sup>	331	59 (18)	322	50 (16)	
Studie:	Cabozantinib		Everolimus																																							
Endpunktkategorie																																										
Endpunkt																																										
METEOR	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)																																						
<b>Nebenwirkungen</b>																																										
Abbruch wegen UE <sup>a,b</sup>	331	88 (27)	322	87 (27)																																						
Abbruch wegen UE <sup>c</sup>	331	50 (15)	322	38 (12)																																						
Abbruch wegen UE <sup>a,d</sup>	331	59 (18)	322	50 (16)																																						

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>	

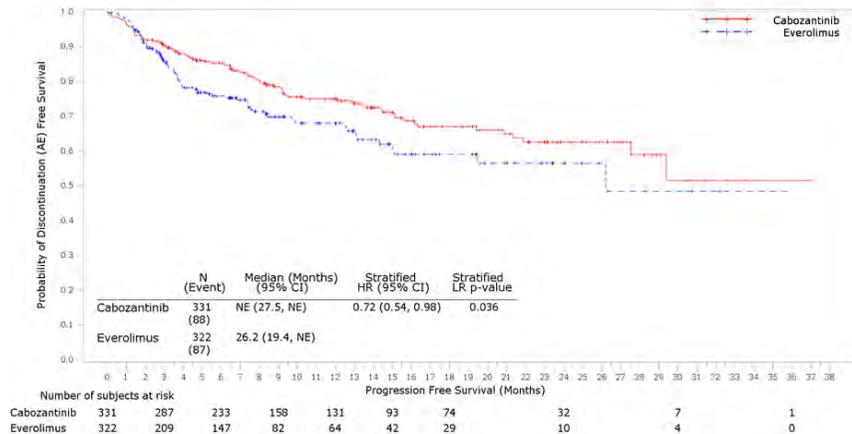


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum ersten UE, welches zum Therapieabbruch führte (ohne diejenigen Ereignisse, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen) in der METEOR-Studie – finale Analyse vom 2. Oktober 2016 (Safety-Population)

**Vorgeschlagene Änderung:**

Es liegen zwei Operationalisierungen für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE vor:

- ohne Ereignisse der Progression anhand einer festen Liste von PT (vgl. Modul 4, Tabelle 4-37)

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ohne Ereignisse der Progression anhand der Definition des Prüfarztes.</li> </ul> <p>Ipsen Pharma GmbH schlägt vor, die bereits in Modul 4 dargestellten Auswertungen zum Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE (Zeile 1 der Tabelle 3) für die Nutzenbewertung heranzuziehen, da diese Auswertung analog der Endpunkte SUE und schwere UE operationalisiert ist. Zudem enthält die Analyse keine subjektive Einschätzung der Progression.</p>	
Seite 2 2, Zeilen 8-13	<p><b>Anmerkungen des IQWiG: SOC Endokrine Erkrankungen, PT Hypothyreose</b></p> <p><i>„Die Hypothyreose (PT innerhalb des SOC Endokrine Erkrankungen) wurde als weiteres spezifisches UE mit einem auffälligen Unterschied der Anteile der Patientinnen und Patienten mit Ereignis zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Cabozantinib identifiziert. Da der pU für die Hypothyreose und die endokrinen Erkrankungen keine Überlebenszeitanalysen vorgelegt hat, kann dieser potenziell höhere Schaden von Cabozantinib nicht bewertet werden.“</i></p> <p><b>Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH:</b></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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>Unter Cabozantinib hatten 76 (23%) Patienten mindestens einmal das UE Hypothyreose, wobei keines der Ereignisse den CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> erreichte. Unter Everolimus zeigte sich bei 3 (0,9%) Patienten mindestens einmal das UE Hypothyreose und bei 1 Patient hatte das Ereignis den CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>. Im Cabozantinib-Arm ergab sich gegenüber dem Everolimus-Arm eine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für das Auftreten einer Hypothyreose jeglichen Grades (HR [95%-KI]: 27,83 [8,78; 88,22], <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Unter Cabozantinib hatten 76 (23%) Patienten im Verlauf eine Hypothyreose Grad 1 oder 2. Kein Patient bildete eine schwere Hypothyreose (Grad 3, 4 oder 5) aus. Unter Everolimus zeigte sich bei 3 (0,9%) der Patienten eine Hypothyreose, hiervon wurde bei einem Patienten eine schwere Hypothyreose (Grad 3) diagnostiziert.</p> <p>Entsprechend der CTCAE 4.03 Kriterien vom Juni 2014 ist das unerwünschte Ereignis „Hypothyreose“ wie folgt charakterisiert:</p> <p>Grad 1: Asymptomatisch, klinische/diagnostische Beobachtung ausreichend, keine Intervention erforderlich</p> <p>Grad 2: Symptomatisch, Hormonersatztherapie erforderlich,</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>limitierte Beschränkung der täglichen Aktivität</p> <p>Grad 3: schwere Symptome, Selbstversorgung eingeschränkt, Hospitalisierung erforderlich</p> <p>Grad 4: Lebensbedrohlich, schnellste Intervention erforderlich</p> <p>Die unter Cabozantinibtherapie aufgetretenen Schilddrüsenunterfunktionen lagen somit alle im tolerierbaren, leicht zu kontrollierenden und leicht zu therapierendem Bereich. Im Erwachsenenalter treten Hypothyreosen, in Abhängigkeit vom geographischen Gebiet, endemisch auf, die häufigste Form ist hierbei die „Hashimotothyreoditis“. Zur Inzidenz liegen unterschiedliche Angaben vor, je nach Studie finden sich Zahlen zwischen 4 und 25%. (Forum Schilddruese e.V., 2012). Die Versorgungssituation von Patienten mit eingeschränkter Schilddrüsenfunktion ist lückenlos. Wegen der hohen Inzidenz sind alle beteiligten Ärzte vertraut mit der, einfach durchzuführenden, Substitutionstherapie. Bei adäquat durchgeführter Substitutionstherapie gibt es bezüglich des Auftretens Grad 1 und 2 Hypothyreosen weder Hinweise auf Einschränkung der Lebensqualität noch auf erhöhte Mortalität. Daher stuft Ipsen Pharma GmbH „Hypothyreose Grad 1 und 2“ nicht als relevant ein und zieht diese UE nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.</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)
Absch nitte 3.2.3 Kosten (S. 49) , 3.2.5 Jahres therapi ekoste n (S. 49) sowie Absch nitt 4.4, Tabell e 21 (S 52)	<p><b>Anmerkungen des IQWiG:</b></p> <p><b>Arzneimittelkosten für Cabozantinib</b></p> <p><i>„Der pU beziffert die Kosten von Cabozantinib in der Wirkstärke 60 mg nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte mit 8492,16 € (für eine Packung mit 30 Filmtabletten). Der pU legt seinen Berechnungen einen Herstellerrabatt gemäß § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 511 € zugrunde. In der Lauer-Taxe (Stand 15.07.2017) wird jedoch ein Herstellerrabatt in Höhe von 1122,14 € ausgewiesen (inklusive eines Rabatts gemäß § 130a Absatz 3a SGB V in Höhe von 611,14 €). Unter Berücksichtigung dieses höheren Rabatts ergeben sich für Cabozantinib Kosten in Höhe von 7881,02 €.“</i></p> <p><b>Jahrestherapiekosten für Nivolumab</b></p> <p><i>„Die Ermittlung der Arzneimittelkosten für Nivolumab lässt sich rechnerisch auf Basis der Angaben in Modul 3A des Dossiers nicht vollständig nachvollziehen. Im Vergleich mit einer eigenen Berechnung sind die Arzneimittelkosten von Nivolumab überschätzt. Eigene Berechnungen ergeben Arzneimittelkosten für Nivolumab von 77.921,48 € pro Patientin oder Patient pro Jahr.“</i></p> <p><b>Zusatzkosten für Nivolumab</b></p>	Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2018).

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>„Für Nivolumab sind die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen weitestgehend nachvollziehbar. Einzelne Leistungen, wie z. B. die Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis bleiben jedoch unberücksichtigt. Zudem vernachlässigt der pU für Nivolumab die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe.“</i></p> <p><b>Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH:</b></p> <p>Ipsen Pharma GmbH hat auf Basis der gegenwärtig (19. Januar 2018) in der Lauer-Taxe hinterlegten Arzneimittelpreise die Kostenberechnungen aktualisiert. Dabei ergibt sich durch den am 1. Dezember 2017 in Kraft getretenen verhandelten Erstattungspreis (AVP 6.269,32 €, zuvor 9.004,93 €) eine signifikante Senkung der Cabozantinib Arzneimittelkosten. Ein zuvor ausgewiesener Herstellerrabatt nach den Bestimmungen des Preismoratoriums wird damit hinfällig. Für Everolimus und Nivolumab ergaben sich keine Änderungen der Arzneimittelpreise.</p> <p>Zusätzlich wurde die Berechnung der Jahrestherapiekosten für Nivolumab wiederholt und – entsprechend den Vorgaben des IQWiG – die Berechnung der GKV-Zusatzkosten um folgende Positionen erweitert:</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)
	<ul style="list-style-type: none"><li>- Zubereitung parenteraler Antikörperlösung zur Infusion (nach Hilfstaxe: 71,00 € pro Einzelleistung; 26 Leistungen/Jahr)</li><li>- Überwachung Pneumonitis (Röntgenthorax, EBM 34240: 9,06 €/Einzelleistung; 12 Leistungen/Jahr)</li><li>- Überwachung Colitis (Albumin im Stuhl, EBM 32041: 1,65 € pro Einzelleistung; 12 Leistungen/Jahr)).</li></ul> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Neuberechneten Jahrestherapiekosten sind analog zur Tabelle 21 der IQWiG-Bewertung (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2018) in Tabelle 3 im Anhang A dargestellt. Ipsen Pharma GmbH regt an, diese neu berechneten Jahrestherapiekosten zu berücksichtigen.</p>	

## Anlage I Anhang A

Tabelle 4: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapien (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Euro	Kommentar
Cabozantinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	<b>71.969,57 €</b> Arzneimittelkosten: 71.938,82 € Kosten für GKV-Zusatzleistungen: 30,75 €	<b>AM-Kosten Neuberechnung nach Preisänderung (1.Dezember 2017)</b>
Everolimus		<b>53.762,95 €</b> Arzneimittelkosten: 53.738,75 € Kosten für GKV-Zusatzleistungen: 24,20 €	<b>entsprechend Modul 3A</b>
Nivolumab		<b>80.572,16 €</b> Arzneimittelkosten: 78.135,86 € <sup>1</sup> Kosten für GKV-Zusatzleistungen: 2.436,30 €	<b>Neuberechnung entsprechend IQWiG Empfehlung</b> einschließlich GKV-Zusatzkosten für: - endokrine Funktionen (siehe Modul 3A) - Leberfunktion (siehe Modul 3A) - Nierenfunktion (siehe Modul 3A) - Antikörperinfusion (siehe Modul 3A) <b>neu:</b> - Zubereitung parenteraler Antikörperlösung zur Infusion (nach Hilfstaxe: 71,00 € pro Einzelleistung; 26 Leistungen/Jahr) - Überwachung Pneumonitis (Röntgenthorax, EBM 34240: 9,06 €/Einzelleistung; 12 Leistungen/Jahr) - Überwachung Colitis (Albumin im Stuhl, EBM 32041: 1,65 € pro Einzelleistung; 12 Leistungen/Jahr)
<p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie            1: 2x1.246,44 € +504,10 € = 2996,99 € pro Behandlung; 2996,99 €/14 x365 = 78.135,86 €/Jahr</p>			

## Literaturverzeichnis

1. Butt, Z., Peipert, J., Webster, K., Chen, C. & Cella, D. 2013. General population norms for the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). *Cancer*, 119(2), 429-37.
2. Cella, D., Yount, S., Du, H., Dhanda, R., Gondek, K., Langefeld, K., et al 2006. Development and validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). *J Support Oncol*, 4(4), 191-9. Epub 2006/05/04.
3. Cella, D., Yount, S., Brucker, P. S., Du, H., Bukowski, R., Vogelzang, N., et al 2007. Development and validation of a scale to measure disease-related symptoms of kidney cancer. *Value Health*, 10(4), 285-93. Epub 2007/07/25.
4. Cella, D., Li, J. Z., Cappelleri, J. C., Bushmakin, A., Charbonneau, C., Kim, S. T., et al 2008. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*, 26(22), 3763-9. Epub 2008/08/02.
5. Cella, D., Michaelson, M. D., Bushmakin, A. G., Cappelleri, J. C., Charbonneau, C., Kim, S. T., et al 2010. Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs interferon-alpha in a phase III trial: final results and geographical analysis. *Br J Cancer*, 102(4), 658-64. Epub 2010/01/28.
6. Cella, D., Bushmakin, A. G., Cappelleri, J. C., Charbonneau, C., Michaelson, M. D. & Motzer, R. J. 2012. Baseline quality of life as a prognostic survival tool in patients receiving sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer*, 106(4), 646-50. Epub 2012/01/14.
7. Cella, D., Escudier, B., Rini, B., Chen, C., Bhattacharyya, H., Tarazi, J., et al 2013. Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. *Br J Cancer*, 108(8), 1571-8. Epub 2013/04/13.
8. Cella, D., Escudier, B., Tannir, N. M., Powles, T., Donskov, F., Peltola, K., et al 2018. Quality of Life Outcomes for Cabozantinib Versus Everolimus in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: METEOR Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol*, JCO2017752170. Epub 2018/01/30.
9. Escudier, B., Szczylik, C., Hutson, T. E., Demkow, T., Staehler, M., Rolland, F., et al 2009. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 27(8), 1280-9. Epub 2009/01/28.
10. Forum Schilddrüse e.V. 2012. Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse. Verfügbar unter: <http://www.forum-schilddruese.de/Schilddruese-News/News-2012.htm?ID=95> [Zugriff am: 02.02.2018]
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Beratungsanforderung 2015-B-059, Cabozantinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2017a. Tragende Gründe zum 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: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom) Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4326/2017-04-20\\_AM-RL-XII\\_Cabozantinib-D-263-TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4326/2017-04-20_AM-RL-XII_Cabozantinib-D-263-TrG.pdf) [Zugriff am: 29.08.2017]

13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2017b. Tragende Gründe zum 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 (Ablauf der Befristung) Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4559/2017-09-21\\_AM-RL-XII\\_Axitinib\\_D-278\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4559/2017-09-21_AM-RL-XII_Axitinib_D-278_TrG.pdf) [Zugriff am: 25.01.2018]
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2012. Axitinib (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; A12-14, V 1.0.2012. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-157/2012-12-21\\_A12-14\\_Axitinib\\_Nutzenbewertung-%C2%A735a.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-157/2012-12-21_A12-14_Axitinib_Nutzenbewertung-%C2%A735a.pdf) [Zugriff am: 25.01.2018]
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2017. Axitinib (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; A17-12, V 1.0. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1833/2017-04-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Axitinib-D-278.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1833/2017-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Axitinib-D-278.pdf) [Zugriff am: 25.01.2018]
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2018. Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, A17-56, Version 1.0. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2134/2017-10-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Cabozantinib-D-317.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2134/2017-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Cabozantinib-D-317.pdf) [Zugriff am: 25.01.2018]
17. Ipsen Pharma GmbH. 2016. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Cabozantinib-L-malat (CABOMETYXTM), Modul 4A. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1730/2016-10-28\\_Modul4A\\_Cabozantinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1730/2016-10-28_Modul4A_Cabozantinib.pdf) [Zugriff am: 02.02.2018]
18. Ipsen Pharma GmbH. 2017. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Cabozantinib-L-malat (CABOMETYX™), Modul 4A. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2132/2017-10-12\\_Modul4A\\_Cabozantinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2132/2017-10-12_Modul4A_Cabozantinib.pdf) [Zugriff am: 25.01.2018]
19. Ipsen Pharma GmbH. 2018. Stellungnahme Cabozantinib-xl184-308-weitereanalysen (data on file).
20. Rothrock, N. E., Jensen, S. E., Beaumont, J. L., Abernethy, A. P., Jacobsen, P. B., Syrjala, K., et al 2013. Development and initial validation of the NCCN/FACT symptom index for advanced kidney cancer. *Value Health*, 16(5), 789-96. Epub 2013/08/21.
21. Yakes, F. M., Chen, J., Tan, J., Yamaguchi, K., Shi, Y., Yu, P., et al 2011a. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol Cancer Ther*, 10, 2298-308. Epub 09/20.
22. Yakes, F. M., Chen, J., Tan, J., Yamaguchi, K., Shi, Y., Yu, P., et al 2011b. SUPPLEMENT Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol Cancer Ther*, 10, 2298-308. Epub 09/20.

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

Datum	24.01.2018
Stellungnahme zu	Cabozantinib/Cabometyx® (Nierenzellkarzinom, Neubewertung nach Fristablauf)
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 zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF [1]. Der pU hat für Cabozantinib bereits zum 01.11.2016 ein Dossier für die frühe Nutzenbewertung in dieser Indikation beim G-BA eingereicht (Vorgangsnummer 2016-11-01-D-263). Dieser sprach mit Beschluss vom 20.04.2017 eine Befristung des Beschlusses bis zum 15.10.2017 aus [2]. Mit Ablauf der Frist reichte der pU erneut ein Nutzendossier für Cabozantinib ein, welches Gegenstand der aktuellen Nutzenbewertung durch das IQWiG vom 11.01.2018 ist.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Cabozantinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF wurde durch den G-BA wie folgt definiert (Stand der Information gemäß G-BA-Homepage ist Dezember 2016):</p> <p style="text-align: center;">Nivolumab oder Everolimus</p> <p>Grundlage der aktuellen Nutzenbewertung sind die Ergebnisse des 3. Datenschnittes der METEOR-Studie, die Cabozantinib gegenüber Everolimus vergleicht. Die Ergebnisse dieses Datenschnittes beinhalten auch die finalen Analysen des Gesamtüberlebens.</p> <p>Zu folgenden allgemeinen Aspekten der Nutzenbewertung nimmt BMS Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Anerkennung des generischen Fragebogens EQ-5D</li><li>2. Anerkennung der krankheitsspezifischen Fragebögen FKSI-15</li></ol>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und FKSI-19	
<p><b>1. Anerkennung des generischen Fragebogens EQ-5D</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Der G-BA fordert die Hersteller grundsätzlich auf, im Rahmen der frühen Nutzenbewertung Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorzulegen. In vielen Fällen sind solche Daten auch vorhanden, z.B. durch Erhebung des EQ-5D, werden jedoch aus formalen Gründen nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Beim EQ-5D handelt es sich um einen international anerkannten, häufig eingesetzten und gut validierten Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In den ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Fingolimod (2011-04-15-D-004) und Ivacaftor (2012-08-15-D-034) wurde der EQ-5D vom G-BA entsprechend bei der Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität berücksichtigt [3, 4]. Auch in der Nutzenbewertung zu Dabrafenib (2013-10-01-D-076) stellte das IQWiG fest: „<i>Das Instrument [EQ-5D] ist grundsätzlich valide und die Ergebnisse sind für die Nutzenbewertung relevant</i>“ [5].</p> <p>In aktuellen Verfahren werden die Auswertungen zum EQ-5D jedoch nicht mehr als Lebensqualitätsdaten herangezogen, so dass viele Hersteller auf die Darstellung dieser Daten im Dossier verzichten. Lediglich die VAS des EQ-5D wird regelhaft durch IQWiG und G-BA anerkannt, so auch im vorliegenden Verfahren, jedoch nicht als Lebensqualitäts- sondern als Morbiditätsparameter.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p>	<p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i></p> <p>Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte mit Hilfe der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Für diesen legte der pU MMRM-Analysen vor.</p> <p>Diese zeigen keinen statistischen Unterschied zwischen der Cabozantinib-Gruppe und der Everolimus-Gruppe.</p> <p>Zusammenfassend kann hinsichtlich der Krankheitssymptomatik erhoben durch den FKSI-DRS ein Vorteil durch Cabozantinib festgestellt werden. Hinsichtlich der Endpunkte skelettassoziierte Ereignisse und Gesundheitszustand wurde kein Unterschied im Vergleich zu Everolimus gezeigt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus Sicht von BMS sollten der EQ-5D und die zugehörige VAS im Rahmen der frühen Nutzenbewertung berücksichtigt werden, da es sich beim EQ-5D um ein validiertes Standardmessinstrument zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität handelt.</p>	
<p><b>2. Anerkennung der krankheitsspezifischen Fragebögen FKSI-15 und FKSI-19</b></p> <p><b>Anmerkung von BMS</b></p> <p>Das IQWiG sieht die Fragebögen FKSI-15 und FKSI-19 als nicht geeignet an, das „komplexe Konstrukt gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden“. Beim FKSI-19 wird zudem kritisiert, dass die Auswahl der zusätzlichen 4 Fragen und die Konstruktion der Subskalen nicht nachvollziehbar seien.</p> <p>Die Fragebögen FKSI-15 und FKSI-19 stellen Erweiterungen des krankheitsspezifischen Symptom-Fragebogens FKSI-DRS dar. Alle drei Versionen wurden eigens für die Verbesserung der Therapieentscheidung und zur Beurteilung der Wirksamkeit der Therapien in der Indikation Nierenkrebs entwickelt und validiert [6]. Beim FKSI-19 handelt es sich um eine Weiterentwicklung der bereits validierten Fragebögen FKSI-DRS und FKSI-15 [7]. Er wurde ebenfalls durch mehrere Studien validiert [7, 8]. Es handelt sich somit sowohl beim FKSI-15 als auch beim FKSI-19 um krankheitsspezifische und validierte Fragebögen, die zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Indikation Nierenzellkarzinom geeignet sind. Diese Einschätzung teilten auch das IQWiG selbst und der G-BA in ihren jeweiligen Nutzenbewertungen bzw. Tragenden Gründen zum Verfahren zu Axitinib (Vorgangsnummer 2012-10-01-D-039). Hier kam</p>	<p><i>Symptomatik (FKSI-DRS)</i></p> <p>Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde anhand des Fragebogens FKSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms), einer Subskala des FKSI-15, erhoben. Dieser umfasst 9 Fragen, welche auf die spezifischen Symptome von Patienten mit Nierenzellkarzinom abzielen.</p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG wurden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen nicht herangezogen, da das für diese Analyse verwendete Responsekriterium – die MID – als nicht hinreichend validiert bewertet wird. Die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegte Validierungsstudie zur MID für den Fragebogen FKSI-DRS wird vom IQWiG aufgrund aktueller wissenschaftlicher Diskussionen als nicht mehr geeignet angesehen, um die Validität der MID zu belegen. Diese Beurteilung fußt insbesondere darauf, dass der Gesundheitszustand der Studienpopulation im Studienverlauf als zu stabil eingeschätzt wird, um daraus eine ankerbasierte MID für die Veränderung der Symptomatik abzuleiten.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>das IQWiG zu dem Schluss, dass der FKSI-15 als krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitspezifischen Lebensqualität geeignet ist. Zudem wurden auch die zitierten Studien zur Validierung und zur <i>minimal important difference</i> (MID) [6] vom IQWiG anerkannt [9]. Dieser Ansicht schloss sich auch der G-BA in seinen Tragenden Gründen zum Beschluss an [10].</p> <p>Für BMS ist daher die Nicht-Berücksichtigung der beiden Fragebögen durch das IQWiG nicht nachvollziehbar.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung</b></p> <p>Die Fragebögen FKSI-15 und FKSI-19 sollten für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität berücksichtigt werden.</p>	<p>G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.</p> <p>Die Ereigniszeitanalysen zeigen eine statistisch signifikante längere Dauer bis zur Verschlechterung der erhobenen Symptomatik in der Cabozantinib-Behandlungsgruppe (5,6 vs. 2,8 Monate; HR 0,67, 95%-KI [0,55; 0,83], <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie METEOR keine validen Daten erhoben.</p> <p>In der Studie METEOR verwendete der pharmazeutische Unternehmer den Fragebogen FKSI-19 zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Bei dem FKSI-19 handelt es sich um eine Weiterentwicklung der Instrumente FKSI-15 und FKSI-DRS. Der FKSI-19 und seine Subskalen können für die Bewertung nicht herangezogen werden, da das im Vergleich zum FKSI-15 um 4 Items erweiterte Instrument nicht ausreichend validiert wurde.</p>

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.20	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><b>Anmerkung:</b> Das IQWiG merkt in der Nutzenbewertung an: „In der Studie METEOR wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht“.</p> <p>Dies ist so nicht richtig. In der Studie METEOR wurden der EQ-5D als generisches und der FKSI-19 als krankheitsspezifisches Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt. Der pU hat im Nutzendossier Auswertungen zum FKSI-15 und FKSI-19 dargestellt. Diese werden jedoch vom IQWiG nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Aus den bereits in den allgemeinen Aspekten dargestellten Gründen sollten die vorhandenen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D und FKSI-19) berücksichtigt werden.</p>	<p><b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b> Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte mit Hilfe der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Für diesen legte der pU MMRM-Analysen vor.</p> <p>Diese zeigen keinen statistischen Unterschied zwischen der Cabozantinib-Gruppe und der Everolimus-Gruppe.</p> <p>Zusammenfassend kann hinsichtlich der Krankheitssymptomatik erhoben durch den FKSI-DRS ein Vorteil durch Cabozantinib festgestellt werden. Hinsichtlich der Endpunkte skelettassoziierte Ereignisse und Gesundheitszustand wurde kein Unterschied im Vergleich zu Everolimus gezeigt.</p> <p><b>Lebensqualität</b> Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie METEOR keine validen Daten erhoben.</p> <p>In der Studie METEOR verwendete der pharmazeutische Unternehmer den Fragebogen FKSI-19 zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Bei dem FKSI-19 handelt es sich um eine Weiterentwicklung der Instrumente FKSI-15 und FKSI-DRS. Der FKSI-19 und seine Subskalen können für die</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
		Bewertung nicht herangezogen werden, da das im Vergleich zum FKSI-15 um 4 Items erweiterte Instrument nicht ausreichend validiert wurde.

## Literaturverzeichnis

1. Ipsen (2016): CABOMETYX 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: September 2016 [Zugriff: 09.12.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Tragende Gründe zum 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: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom). [Zugriff: 29.11.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4326/2017-04-20\\_AM-RL-XII\\_Cabozantinib-D-263-TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4326/2017-04-20_AM-RL-XII_Cabozantinib-D-263-TrG.pdf).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Tragende Gründe zum 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 - Fingolimod. [Zugriff: 18.01.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1908/2012-29-03\\_AM-RL-XII\\_Fingolimod\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1908/2012-29-03_AM-RL-XII_Fingolimod_TrG.pdf).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): Tragende Gründe zum 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 - Ivacaftor. [Zugriff: 18.01.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2187/2013-02-07\\_AM-RL-XII\\_Ivacaftor\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2187/2013-02-07_AM-RL-XII_Ivacaftor_TrG.pdf).
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2013): Dabrafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 18.01.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-393/2013-12-23\\_A13-35\\_Dabrafenib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-393/2013-12-23_A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
6. Cella D, Yount S, Du H, Dhanda R, Gondek K, Langefeld K, et al. (2006): Development and validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). J Support Oncol; 4(4):191-9.
7. Rothrock NE, Jensen SE, Beaumont JL, Abernethy AP, Jacobsen PB, Syrjala K, et al. (2013): Development and initial validation of the NCCN/FACT symptom index for advanced kidney cancer. Value Health; 16(5):789-96.
8. Butt Z, Peipert J, Webster K, Chen C, Cella D (2013): General population norms for the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). Cancer; 119(2):429-37.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2012): Axitinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 18.01.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-157/2012-12-21\\_A12-14\\_Axitinib\\_Nutzenbewertung-%C2%A735a.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-157/2012-12-21_A12-14_Axitinib_Nutzenbewertung-%C2%A735a.pdf).
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): Tragende Gründe zum 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. [Zugriff: 29.11.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2240/2013-03-21\\_AM-RL-XII\\_Axitinib\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2240/2013-03-21_AM-RL-XII_Axitinib_TrG.pdf).

### 5.3 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GmbH

Datum	30.01.2018
Stellungnahme zu	Cabozantinib (Cabometyx®)
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten entfällt

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Sharp & Dohme (MSD)

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. 39, Zeile 32-34 und S. 40, Zeile 1-7	<p>Anmerkung:</p> <p>„Der pU legt sowohl Responderanalysen (operationalisiert als Zeit bis zur definitiven Verschlechterung) als auch MMRM-Analysen basierend auf Änderungen gegenüber dem Ausgangswert vor. Responderanalysen des FKSI-DRS waren in der Studie METEOR nicht a priori geplant. Der pU legt Auswertungen zur Zeit bis zur definitiven Verschlechterung mit einer Minimal important Difference (MID) um 3 Punkte vor. Dabei handelt es sich laut pU um eine validierte MID und der pU zitiert hierfür die Quelle Cella 2007 [7]. Ergänzend stellt er zusätzlich Auswertungen mit einer MID von 4 Punkten dar.</p> <p>In der vom pU zitierten Quelle berichteten nur sehr wenige Patientinnen und Patienten eine Verschlechterung ihrer Symptome, sodass auf Basis dieser Arbeit keine valide MID abgeleitet werden kann.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In der vom pU zitierten Quelle (1) handelt es sich um eine</p>	<p><i>Symptomatik (FKSI-DRS)</i></p> <p>Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde anhand des Fragebogens FKSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms), einer Subskala des FKSI-15, erhoben. Dieser umfasst 9 Fragen, welche auf die spezifischen Symptome von Patienten mit Nierenzellkarzinom abzielen.</p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG wurden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen nicht herangezogen, da das für diese Analyse verwendete Responsekriterium – die MID – als nicht hinreichend validiert bewertet wird. Die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegte Validierungsstudie zur MID für den Fragebogen FKSI-DRS wird vom IQWiG aufgrund aktueller wissenschaftlicher Diskussionen als nicht mehr geeignet angesehen, um die Validität der MID zu belegen. Diese Beurteilung fußt insbesondere darauf, dass der Gesundheitszustand der Studienpopulation im Studienverlauf als zu stabil eingeschätzt wird, um daraus eine ankerbasierte MID für die Veränderung der Symptomatik</p>

Stellungnehmer: Merck Sharp & Dohme (MSD)

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>zuverlässige Validierungsstudie, die eine Minimally Important Difference (MID) von 2 bis 3 Punkten des FKSI-DRS berichtet.</p> <p>Das Responderkriterium von 2 bzw. 3 Punkten für das FKSI-DRS wurde bereits in jüngeren Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation Nierenzellkarzinom (2, 3) berichtet und seitens G-BA als valide MID akzeptiert.</p> <p>MSD ist der Ansicht, dass hier ein konsistentes Vorgehen zu gewährleisten ist und die Quelle von Cella et.al. 2007 (1) als valide Quelle für eine MID bezogen auf das FKSI-DRS zu akzeptieren ist.</p>	<p>abzuleiten.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.</p> <p>Die Ereigniszeitanalysen zeigen eine statistisch signifikante längere Dauer bis zur Verschlechterung der erhobenen Symptomatik in der Cabozantinib-Behandlungsgruppe (5,6 vs. 2,8 Monate; HR 0,67, 95%-KI [0,55; 0,83], p &lt; 0,001).</p>

## Literaturverzeichnis

1. Cella D, Yount S, Brucker PS, Du H, Bukowski R, Vogelzang N, et al. Development and validation of a scale to measure disease-related symptoms of kidney cancer. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2007;10(4):285-93.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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 - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet). 2016. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4021/2016-10-20\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_Nierenzellkarzinom\\_D-230\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4021/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_Nierenzellkarzinom_D-230_TrG.pdf).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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 (Ablauf der Befristung) 2017. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4559/2017-09-21\\_AM-RL-XII\\_Axitinib\\_D-278\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4559/2017-09-21_AM-RL-XII_Axitinib_D-278_TrG.pdf).

#### 5.4 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	01.Februar.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 2017)</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 (Neubewertung nach Fristablauf) betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind.</p> <p><u>Einordnung des Zusatznutzens von Cabozantinib bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie im Vergleich zu Everolimus:</u></p> <p>Im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Cabozantinib zur Behandlung des fortgeschrittenen RCC nach Vortherapie wird in Modul 4 in Abschnitt 4.4.2 bei der Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens die folgende Aussage getroffen: „Die bisher in Deutschland zugelassenen</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung von Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab <u>oder</u> Everolimus.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
<p>zielgerichteten Therapieformen haben keine kurative Wirkung und verlängern das mittlere Gesamtüberleben kaum; die Mortalität bleibt weiterhin hoch. Erst mit Cabozantinib steht (neben Nivolumab) seit kurzem ein Wirkstoff zur Verfügung, welcher eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens in klinischen Studien nachweisen konnte.“</p> <p>Wie schon in der Stellungnahme zur vorausgegangenen Nutzenbewertung zu Cabometyx™ festgestellt, ist diese Aussage nicht korrekt und nicht nachvollziehbar. Für die Kombination von Lenvatinib und Everolimus (Lenvatinib + Everolimus) zeigte sich in der zulassungsrelevanten Studie E7080-G000-205 (nachfolgend Studie 205) ein über drei Datenschnitte hinweg konsistenter, robuster und für die beiden späteren Datenschnitte mit reiferen Daten signifikanter Überlebensvorteil gegenüber Everolimus-Monotherapie. Der absolute Vorteil im medianen Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) beträgt 8,0 Monate (1. Datenschnitt) bzw. 10,1 Monate (2. und 3. Datenschnitt), das Hazard Ratio (HR) liegt für alle drei Datenschnitte unter 0,6 (Tabelle 1) (Eisai 2017).</p>							
<p><b>Tabelle 1: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus der Studie 205</b></p>							
Endpunkt OS	Lenvatinib + Everolimus (N=51)		Everolimus (N=50)		Stratifiziertes Cox-Modell HR <sup>2</sup> [95 %-KI]	p-Werte aus dem stratifizierten Cox-Modell <sup>3</sup>	Absolute Differenz im medianen Überleben (Monate)
	Ereignisse/ N (%)	Median <sup>1</sup> (Monate) [95 %-KI]	Ereignisse/ N (%)	Median <sup>1</sup> (Monate) [95 %-KI]			

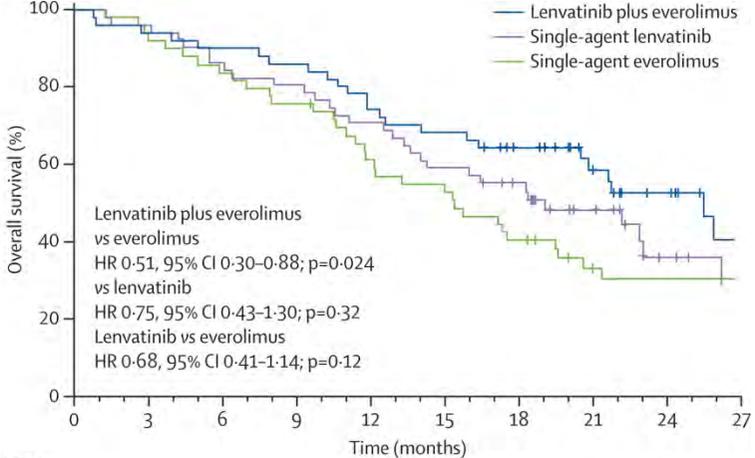
Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Daten-schnitt 13.06. 2014	19/51 (37,3)	25,5 [20,8; 25,5]	26/50 (52,0)	17,5 [11,8; NE]	0,55 [0,30; 1,01]	0,0533	8,0	
Daten-schnitt 10.12. 2014	24/51 (47,1)	25,5 [16,4; NE]	33/50 (66,0)	15,4 [11,8; 19,6]	0,51 [0,30; 0,88]	0,0161	10,1	
Daten-schnitt 31.07. 2015	32/51 (62,7)	25,5 [16,4; 32,1]	37/50 (74,0)	15,4 [11,8; 20,6]	0,59 [0,36; 0,97]	0,0357	10,1	
<p>1: Das mediane OS wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.</p> <p>2: Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (<math>\leq 13</math> g / dL vs. <math>&gt; 13</math> g / dL für Männer und <math>\leq 11,5</math> g / dL vs. <math>&gt; 11,5</math> g / dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (<math>\geq 10</math> mg / dL vs. <math>&lt; 10</math> mg / dL), mit „Therapiearm“ als Kovariate ermittelt.</p> <p>3: Ein zweiseitiger Test für den Behandlungseffekt mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (<math>\leq 13</math> g / dL vs. <math>&gt; 13</math> g / dL für Männer und <math>\leq 11,5</math> g / dL vs. <math>&gt; 11,5</math> g / dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (<math>\geq 10</math> mg / dL vs. <math>&lt; 10</math> mg / dL), mit „Therapiearm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von <math>\alpha = 0,05</math>, berechnet. Berechnung auf Basis der patientenindividuellen Daten, eigene Berechnungen gemäß Vorgehen des IQWiG (Tab. 15 IQWiG Bericht Nr. 473, Seite 21).</p> <p>dL: Deziliter; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: number (Anzahl); NE: not estimable (nicht berechenbar); HR: Hazard Ratio; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben)</p> <p>Quelle: Eisai 2017</p>								
Zum Zeitpunkt der erneuten Dossiereinreichung für Cabozantinib für die								

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Neubewertung nach Fristablauf waren nicht nur die Ergebnisse der Studie von Motzer et al. (Motzer 2015), online publiziert am 15. Oktober 2015, sondern auch das Nutzendossier für Kisplyx<sup>®</sup> veröffentlicht. Zudem waren Vertreter der Firma Ipsen Pharma GmbH bei der Mündlichen Anhörung zu Lenvatinib am 6. Februar 2017 beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) anwesend. Daher sollte davon ausgegangen werden können, dass die Ergebnisse der Studie von Motzer et al. bekannt gewesen sind. In dieser Publikation, ebenso wie im Nutzendossier für Kisplyx<sup>®</sup> wurde der Vorteil der Kombination von Lenvatinib und Everolimus auf das OS im Vergleich zu Everolimus beschrieben, wie die nachfolgende Abbildung (Abbildung 1) aus der Publikation eindrücklich belegt:</p> <p><b>Abbildung 1: Kaplan-Meier Schätzung zum Gesamtüberleben bei der Studie 205 (Datenschnitt 10.12.2014)</b></p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																												
 <p>             Lenvatinib plus everolimus              vs everolimus              HR 0.51, 95% CI 0.30-0.88; p=0.024              vs lenvatinib              HR 0.75, 95% CI 0.43-1.30; p=0.32              Lenvatinib vs everolimus              HR 0.68, 95% CI 0.41-1.14; p=0.12         </p> <table border="1" data-bbox="183 837 1108 933"> <thead> <tr> <th>Number at risk</th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> <th>24</th> <th>27</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Lenvatinib plus everolimus</td> <td>51</td> <td>48</td> <td>46</td> <td>44</td> <td>38</td> <td>35</td> <td>29</td> <td>21</td> <td>14</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Single-agent lenvatinib</td> <td>52</td> <td>50</td> <td>45</td> <td>42</td> <td>37</td> <td>31</td> <td>26</td> <td>16</td> <td>7</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Single-agent everolimus</td> <td>50</td> <td>46</td> <td>42</td> <td>38</td> <td>30</td> <td>27</td> <td>20</td> <td>14</td> <td>8</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table> <p>             CI: Confidence Intervall (Konfidenzintervall); HR: Hazard Ratio; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben)              Quelle: Motzer 2015         </p> <p>             Damit ist aus Sicht von Eisai die auch im aktuellen Dossier zu Cabozantinib erneut vorgenommene Einordnung nicht zutreffend. Mit Kisplyx® in Kombination mit Everolimus steht neben Cabozantinib und Nivolumab eine neue Therapieoption zur Verfügung, die eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens in klinischen Studien zeigen konnte. Der Vorteil im Gesamtüberleben wurde auch vom G-BA in seinem Beschluss vom 16. März 2017 anerkannt, in welchem er der Kombination von Lenvatinib + Everolimus zuspricht, eine „relevant verlängerte Überlebenszeit“ gegenüber Everolimus nachgewiesen zu haben (G-BA 2017).         </p>	Number at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	Lenvatinib plus everolimus	51	48	46	44	38	35	29	21	14	6	Single-agent lenvatinib	52	50	45	42	37	31	26	16	7	4	Single-agent everolimus	50	46	42	38	30	27	20	14	8	2	
Number at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27																																			
Lenvatinib plus everolimus	51	48	46	44	38	35	29	21	14	6																																			
Single-agent lenvatinib	52	50	45	42	37	31	26	16	7	4																																			
Single-agent everolimus	50	46	42	38	30	27	20	14	8	2																																			

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung von Cabozantinib leitet der Hersteller für den Endpunkt OS einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab. Dies begründet er mit einem statistisch signifikanten OS-Vorteil von im Median 4,3 Monaten (HR: 0,70; 95%-KI [0,58; 0,85]; Datenschnitt 2. Oktober 2016 (finale Analyse), Intention-to-Treat [ITT Population) zugunsten von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus und schreibt auf S. 98:</p> <p>„Die mediane Überlebensdauer [95%-KI] lag im Cabozantinib-Arm mit 21,4 [18,6; 23,5] Monaten deutlich über der im Everolimus-Arm (17,1 [14,9; 18,9] Monate)“. Auch die Einschätzung eines erheblichen Zusatznutzens ist für Eisai nicht nachvollziehbar. Wie der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-Nutzen V) §5 Absatz 7 zu entnehmen ist, liegt ein erheblicher Zusatznutzen dann vor, wenn eine „nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens [...] erreicht wird“ (BMJ 2017). Von einer <u>bisher nicht erreichten</u> großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens kann bei Cabozantinib angesichts der in Tabelle 1 aufgeführten Daten, <b>insbesondere zu den absoluten Differenzen im medianen Überleben</b> und der obigen Abbildung 1 nicht ausgegangen werden.</p> <p>Zusammenfassend ist festzuhalten, dass für Cabozantinib ein signifikanter und patientenrelevanter OS-Vorteil gezeigt werden konnte, dass es sich hierbei aber unter Berücksichtigung der Daten für Lenvatinib + Everolimus <i>nicht</i> um eine <u>bisher nicht erreichte</u> Verbesserung des Gesamtüberlebens handelt.</p> <p>Im Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung von Cabozantinib leitet der Hersteller auch für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eisai teilt die Ansicht des Herstellers, dass PFS einen die Morbidität abbildenden patientenrelevanten Endpunkt darstellt (siehe hierzu auch die Ausführungen im spezifischen Teil dieser Stellungnahme).</p> <p>Allerdings ist analog zu den Ausführungen zum OS die Ableitung eines Hinweises auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus für das PFS durch den Hersteller unter Berücksichtigung der auf S. 329 des Moduls 4 aufgeführten Daten nicht nachvollziehbar:</p> <p>„Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben stellt der Datenschnitt der ersten Interimanalyse (22. Mai 2015) die finalen Ergebnisse dar. Diese primär spezifizierte Analyse basierte auf der PITT-Population und zeigte unter Cabozantinib-Behandlung eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Tod oder Progression um 41% (HR [95%-KI]: 0,59 [0,46; 0,76]) [...]. Die mediane progressionsfreie Überlebensdauer [95%-KI] lag im Cabozantinib-Arm bei 7,4 [5,6; 9,1] Monaten und im Everolimus-Arm bei 3,8 [3,7; 5,4] Monaten. Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population bestätigte den signifikanten Vorteil unter Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus. [...] Daraus ergibt sich gemäß AM-NutzenV (§5 Absatz 7 Satz 2; (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2017)) für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus.“</p> <p>Wie erneut dem zitierten AM-Nutzen V §5 Absatz 7 zu entnehmen ist, liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen dann vor, „wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie <u>bisher nicht erreichte</u> deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens [...] erreicht wird“ (BMJ 2017). Von einer <u>bisher nicht erreichten</u> deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens kann bei Cabozantinib angesichts der in der folgenden Tabelle 2 aufgeführten Daten zur Kombinationstherapie Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zur Everolimus-Monotherapie,</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<p><b>insbesondere zur absoluten Differenz im medianen progressionsfreien Überleben</b> nicht ausgegangen werden:</p> <p><b>Tabelle 2: Ergebnisse für PFS: verblindete und unabhängige Bewertung (Independent Imaging Review, IIR) sowie Tumorbewertung durch den Prüfarzt aus der Studie 205 (Datenschnitt: 13.06.2014)</b></p>							
Endpunkt PFS	Lenvatinib + Everolimus (N=51)		Everolimus (N=50)		Stratifiziertes Cox-Modell HR <sup>2</sup> [95 %-KI]	p-Wert aus dem stratifizierten Cox-Modell <sup>3</sup>	Absolute Differenz im medianen progressionsfreien Überleben (Monate)
	Ereignisse/ N (%)	Median <sup>1</sup> (Monate) [95 %-KI]	Ereignisse/ N (%)	Median <sup>1</sup> (Monate) [95 %-KI]			
IIR	24/51 (47,1)	12,8 [7,4; 17,5]	29/50 (58,0)	5,6 [3,6; 9,3]	0,45 [0,26; 0,79]	0,0050	7,2
Tumorbewertung durch den Prüfarzt	26/51 (51,0)	14,6 [5,9; 20,1]	37/50 (74,0)	5,5 [3,5; 7,1]	0,40 [0,24; 0,68]	0,0006	9,1

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1: Das mediane PFS wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI basierte auf der Greenwood-Formel.</p> <p>2: Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (<math>\leq 13</math> g / dL vs. <math>&gt; 13</math> g / dL für Männer und <math>\leq 11,5</math> g / dL vs. <math>&gt; 11,5</math> g / dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (<math>\geq 10</math> mg / dL vs. <math>&lt; 10</math> mg / dL), mit „Therapiearm“ als Kovariate ermittelt.</p> <p>3: Ein zweiseitiger Test für den Behandlungseffekt mittels Cox-Regression für proportionale Hazards, stratifiziert nach „Hämoglobinwert“ (<math>\leq 13</math> g / dL vs. <math>&gt; 13</math> g / dL für Männer und <math>\leq 11,5</math> g / dL vs. <math>&gt; 11,5</math> g / dL für Frauen) und „korrigiertem Serumkalzium“ (<math>\geq 10</math> mg / dL vs. <math>&lt; 10</math> mg / dL), mit „Therapiearm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von <math>\alpha = 0,05</math>, berechnet. Berechnung auf Basis der patientenindividuellen Daten, eigene Berechnungen gemäß Vorgehen des IQWiG zum OS (Tab. 15 IQWiG Bericht Nr. 473, Seite 21).</p> <p>dL: Deziliter; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; IIR: Independent Imaging Review (unabhängige radiologische Bewertung); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: number (Anzahl); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)</p> <p>Quelle: Eisai 2017; Motzer 2015; Motzer 2016</p>	
<p>Angesichts der oben gemachten Ausführungen zu Daten der Kombinationstherapie Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zur Everolimus-Monotherapie ist somit auch die in Modul 2, S.18 gemachte Aussage nicht nachvollziehbar, dass Cabozantinib als einziges Medikament sowohl beim Gesamtüberleben als auch beim progressionsfreien Überleben eine signifikante Überlegenheit gegenüber der bisherigen Standardtherapie Everolimus bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Progress unter TKI zeigt.</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. 39, Z. 9	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Bezüglich der Bewertung der Morbidität, insbesondere dem Ausschluss des progressionsfreien Überlebens verweist das IQWiG in seinem Bericht Nr. 583 auf die bereits in der Dossierbewertung A16-69 gegebene Begründung zur fehlenden Patientenrelevanz.</p> <p><u>Stellungnahme:</u></p> <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 zu der IQWiG-Nutzenbewertung des Dossiers 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</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das als primärer Endpunkt definierte progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in der vorliegenden Studie als Zeit zwischen Randomisierung und dem radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung oder dem Tod durch jegliche Ursache operationalisiert. Die Analyse des PFS erfolgte mit dem Erreichen von 259 Progressen in beiden Studienarmen. Das mediane PFS unterschied sich zwischen den Behandlungsarmen um absolut +3,5 Monate statistisch signifikant voneinander, zugunsten von Cabozantinib (7,4 versus 3,9 Monate; HR 0,52, 95%-KI [0,43; 0,64], p &lt; 0,001).</p> <p>Das PFS ist ein kombinierter Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt Komponente Mortalität wurde in der Studie METEOR über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich anhand bildgebender Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte</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>Erkrankung versterben 40–50 % der RCC Patienten innerhalb eines Jahres im Vergleich zu 14 % der Patienten ohne Metastasen (Cohen 2005; Motzer 2004; TumorregisterMünchen 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 12,8 Monaten bei der Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus (s. Tabelle 2) und 7,4 Monaten bei der Behandlung mit Cabozantinib durch 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 2012). 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><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Eisai bittet den G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung onkologischer Präparate zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms</p>	<p>bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</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)
	Ergebnisse zum PFS als patientenrelevant anzuerkennen und diese entsprechend bei der Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.	

## 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](https://hautkrebs.files.wordpress.com/2012/07/stellungnahme_ado_iqwig_vemurafenib_final.pdf). Aufgerufen am: 24.01.2018.
2. Bundesministerium der Justiz (BMJ) 2017. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), Stand: 04.05.2017. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/index.html>. Aufgerufen am: 24.01.2018.
3. Cohen, H.T. and McGovern, F.J. 2005. *Renal-cell carcinoma*. The New England Journal of Medicine. 353 (23), S. 2477–90.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2013. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Verfügbar unter: [https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho\\_qpsr\\_arzneimittelnutzenbewertung.pdf](https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_qpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf). Aufgerufen am: 24.01.2018 Berlin.
5. 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.
6. Eisai Europe Ltd 2017. Fachinformation Kisplyx® 4/10 mg Hartkapseln. Stand Juni 2017. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). Aufgerufen am: 24.01.2018.
7. 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.
8. European Medicines Agency (EMA) 2012. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf). Aufgerufen am: 24.01.2018.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Tragende Gründe zum 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 – Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom), Stand: 16.03.2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4251/2017-03-16\\_AM-RL-XII\\_Lenvatinib\\_D-257\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4251/2017-03-16_AM-RL-XII_Lenvatinib_D-257_TrG.pdf). Aufgerufen am: 24.01.2018.
10. 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.
11. Motzer, R.J., Hutson, T.E., Glen, H. et al. 2015. *Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial*. Lancet Oncology. 16 (15), S. 1473–82.
12. Motzer, R.J., Hutson, T.E., Ren, M. et al. 2016. *Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma*. The Lancet Oncology. 17 (1), S. e4–e5.
13. 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](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64_G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf). Aufgerufen am: 24.01.2018.

## 5.5 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.02.2018
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><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15.01.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Cabozantinib (Cabometyx®) der Ipsen Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Cabozantinib (Cabometyx®) ist zugelassen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor).</p> <p>In der zurückliegenden Nutzenbewertung sah der G-BA für das Arzneimittel einen Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen im Vergleich zu Everolimus. Der Beschluss wurde mit einer kurzen Befristung von 6 Monaten versehen, mit der Auflage weitere Auswertungen für bestimmte Endpunkte zum letzten verfügbaren Datenschnitt der Studie METEOR vorzulegen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA Nivolumab oder Everolimus fest.</p> <p>In der aktuellen Nutzenbewertung sieht das IQWiG einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Die Beurteilung ergibt sich aus der Gesamtabwägung der positiven Effekte bei Mortalität und bei Nebenwirkungen (Anämie, Pneumonitis) sowie der negativen Effekte bei Nebenwirkungen (insb. schwere UE des CTCAE-Grad</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
= 3) im Vergleich zu Everolimus.	
<p><b>Ausschluss des positiven Effekts für die Symptomatik (FKSI-DRS) ist inkonsistent und steht im Widerspruch zur Beschlusspraxis des G-BA</b></p> <p>Im Dossier legt der Hersteller umfassende Ergebnisse zur Symptomatik gemessen anhand des FKSI-DRS vor. Die Ergebnisse werden als Responder-Analyse (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung mit einer Minimal Important Difference (MID) von 3 Punkten) und als MMRM-Analyse (absolute Änderungen zum Ausgangswert) berichtet. Beide Analysen zeigen dabei statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Cabozantinib.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung schließt das IQWiG nur die MMRM-Analyse (absolute Änderungen zum Ausgangswert) ein. Für diese Analyse liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cabozantinib vor. Allerdings läge das 95 %-Konfidenzintervall des Hedges' g nicht vollständig außerhalb des vom IQWiG verwendeten Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2, weswegen der positive Effekt vom IQWiG nicht berücksichtigt wird.</p> <p>Die Responder-Analyse (mit einer MID von 3 Punkten) mit einem ebenfalls statistisch signifikanten positiven Effekt schließt das IQWiG aus. Ursächlich hierfür sei nach Auffassung des IQWiG, dass (1.) die Responderanalyse des FKSI-DRS in der Studie METEOR nicht a priori geplant war und (2.) aus der Publikation von Cella 2007 keine valide MID abgeleitet werden kann.</p>	<p><i>Symptomatik (FKSI-DRS)</i></p> <p>Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde anhand des Fragebogens FKSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms), einer Subskala des FKSI-15, erhoben. Dieser umfasst 9 Fragen, welche auf die spezifischen Symptome von Patienten mit Nierenzellkarzinom abzielen.</p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG wurden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen nicht herangezogen, da das für diese Analyse verwendete Responsekriterium – die MID – als nicht hinreichend validiert bewertet wird. Die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegte Validierungsstudie zur MID für den Fragebogen FKSI-DRS wird vom IQWiG aufgrund aktueller wissenschaftlicher Diskussionen als nicht mehr geeignet angesehen, um die Validität der MID zu belegen. Diese Beurteilung fußt insbesondere darauf, dass der Gesundheitszustand der Studienpopulation im Studienverlauf als zu stabil eingeschätzt wird, um daraus eine ankerbasierte MID für die Veränderung der Symptomatik abzuleiten.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.</p> <p>Die Ereigniszeitanalysen zeigen eine statistisch signifikante längere Dauer bis zur Verschlechterung der erhobenen Symptomatik in der</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Begründung des IQWiG ist jedoch <b>gänzlich inkonsistent zu IQWiG-Allgemeinen Methoden 5.0, zu früheren Nutzenbewertungen des IQWiG sowie zur Bewertungspraxis des G-BA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Die Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgt gemäß den Allgemeinen Methoden 5.0 des IQWiG regelhaft anhand einer Hierarchie. Danach erfolgt die Beurteilung <b>bevorzugt anhand von validierten bzw. etablierten Responsekriterien.</b> Erst wenn diese Responderanalysen nicht vorliegen, wird auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) zurückgegriffen. Das Vorliegen einer a priori-Planung für die Responder-Analysen stellt keine Voraussetzung für die regelhaft zu bevorzugende Responder-Analyse dar. Die Argumentation des IQWiG ist damit <b>weder nachvollziehbar, noch konsistent zur eigenen Methodik.</b></li><li>• Auch die Argumentation des IQWiG zur Publikation von Cella 2007 ist nicht nachvollziehbar. Zu dieser Publikation behauptet das IQWiG, dass daraus „<i>keine valide MID abgeleitet</i>“ werden könne. Es ist allerdings festzustellen, dass die aktuelle Argumentation des IQWiG <b>gänzlich inkonsistent zur eigenen Bewertungspraxis</b> ist. So wird in der erst vor wenigen Monaten veröffentlichten Dossierbewertung (A17-12) zu, Wirkstoff Axitinib auf Basis der gleichen Publikation von Cella 2007 vom IQWiG</li></ul>	<p>Cabozantinib-Behandlungsgruppe (5,6 vs. 2,8 Monate; HR 0,67, 95%-KI [0,55; 0,83], p &lt; 0,001).</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>festgehalten, dass darin eine MID von 2 bis 3 Punkten ermittelt wurde. Daher wurde der <b>Verwendung des MID-Trennwerts von 3 Punkten für FKSI-DRS gefolgt</b>. Durch das Vorliegen geeigneter Responderanalysen für diesen Endpunkt, wurden die MMRM-Analysen nicht herangezogen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schließlich steht der Ausschluss der Responder-Analyse (MID von 3 Punkten) für den Endpunkt FKSI-DRS im <b>Widerspruch zur Beschlusspraxis des G-BA</b>. Eine solche Analyse (Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung der Krankheitssymptomatik um mindestens 3 Punkte) wurde erst vor wenigen Monaten im Beschluss vom 21.09.2017 zum Wirkstoff Axitinib vom G-BA herangezogen.</li> </ul> <p>Insgesamt ist damit festzuhalten, dass der Ausschluss der statistisch signifikanten positiven Effekte in der Symptomatik (FKSI-DRS) im <b>deutlichen Widerspruch</b> zu Allgemeinen Methoden sowie zur eigenen Bewertungspraxis des IQWiG steht. Diese <b>auffällige Inkonsistenz</b> suggeriert Willkür oder gar eine ergebnisgesteuerte Bewertung des IQWiG.</p> <p>Nach Auffassung des vfa sind die positiven Effekte für die Symptomatik (FKSI-DRS) in der Nutzenbewertung, auch im Einklang mit der Beschlusspraxis des G-BA, heranzuziehen.</p>	

(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:	

## 5.6 Stellungnahme der DGHO / DGU

Datum	5. Februar 2018
Stellungnahme zu	Cabozantinib
Stellungnahme von	DGHO / DGU

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Cabozantinib (Cabometyx®) betrifft das vierte neue Arzneimittel zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC). Cabozantinib war bereits 2016/2017 bewertet worden. Der G-BA hatte allerdings festgestellt, dass die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise zum Nutzen und zu unerwünschten Ereignissen sowohl im Umfang als auch in der Aussagesicherheit nicht ausreichend waren. Deshalb wurde eine Befristung von nur 6 Monaten bis zur Vorlage weiterer Unterlagen festgelegt. Der G-BA hatte die zweckmäßige Vergleichstherapie und die Subgruppenbildung im Laufe von Beratungen und im Kontext anderer Verfahren angepasst. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1" data-bbox="147 995 1473 1283"> <thead> <tr> <th></th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> <th>G-BA</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Festlegung am 20. 04. 2017</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>nach Vortherapie mit einer gegen VEGF gerichteten Therapie</td> <td>Everolimus oder Nivolumab</td> <td>erheblich</td> <td>-</td> <td>gering</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht quantifizierbar – Anhaltspunkt</td> </tr> </tbody> </table>		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		G-BA	Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Festlegung am 20. 04. 2017	nach Vortherapie mit einer gegen VEGF gerichteten Therapie	Everolimus oder Nivolumab	erheblich	-	gering	Hinweis	nicht quantifizierbar – Anhaltspunkt	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		G-BA																
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Festlegung am 20. 04. 2017																
nach Vortherapie mit einer gegen VEGF gerichteten Therapie	Everolimus oder Nivolumab	erheblich	-	gering	Hinweis	nicht quantifizierbar – Anhaltspunkt																

Stellungnehmer: DGHO 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"><li>• Cabozantinib ist ein weiterer Multikinase-Inhibitor ab der Zweitlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und Refraktarität oder frühem Progress nach der vorhergehenden Anti-VEGF-Therapie.</li><li>• Gegenüber dem ersten Verfahren hat sich die Datenlage nicht, die Qualität des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers aber deutlich verbessert.</li><li>• Basis der frühen Nutzenbewertung ist METEOR, eine große zweiarmige Phase 3-Studie bei 658 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und Refraktarität oder frühem Progress &lt;6 Monate nach einer Anti-VEGF-Therapie. METEOR ist noch nicht abgeschlossen.</li><li>• Cabozantinib führt gegenüber Everolimus zur Verlängerung der Überlebenszeit, des progressionsfreien Überlebens, zur Steigerung der Remissionsrate und zur Verlängerung der Zeit bis zum symptomatischen Progress.</li><li>• Die Rate schwerer Therapie-assoziiertes Nebenwirkungen ist unter Cabozantinib deutlich höher als unter Everolimus, auch die Rate von Dosisreduktionen.</li></ul> <p>Erfreulicherweise gibt es beim Nierenzellkarzinom inzwischen eine Vielzahl wirksamer Arzneimittel. Für Patienten mit ungenügendem Ansprechen auf eine Anti-VEGF-Therapie ist Cabozantinib eines der Medikamente der ersten Wahl.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <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</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
<p>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><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist fast immer palliativ. Einen deutlichen Fortschritt mit signifikanter Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber dem früheren Standard Interferon alpha konnte mit Angiogenese-hemmenden Multityrosinkinase-Inhibitoren (TKI), mTOR – Inhibitoren, der Kombination Interferon alpha und dem VEGF-Antikörper Bevacizumab sowie aktuell durch neuere TKIs und Checkpoint-Inhibitoren erreicht werden.</p> <p>Die Liste zugelassener Arzneimittel zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ist in Tabelle 2 zusammengestellt.</p> <p><b>Tabelle 2: Arzneimittel beim Nierenzellkarzinom</b></p> <table border="1"> <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 rowspan="3">Immuntherapie</td> <td>Interferon alpha</td> <td>X</td> <td>ab Erstlinie</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Interleukin-2</td> <td>X</td> <td>ab Erstlinie</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Nivolumab</td> <td>X</td> <td>ab Zweitlinie</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Multikinase-Inhibitoren</td> <td>Axitinib</td> <td>X</td> <td>ab Zweitlinie</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Cabozantinib</td> <td>X</td> <td>ab Zweitlinie</td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table>		Substanzklasse	Arzneimittel	Zulassung			EMA		FDA	Immuntherapie	Interferon alpha	X	ab Erstlinie	X	Interleukin-2	X	ab Erstlinie	X	Nivolumab	X	ab Zweitlinie	X	Multikinase-Inhibitoren	Axitinib	X	ab Zweitlinie	X	Cabozantinib	X	ab Zweitlinie	X	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>		
Substanzklasse	Arzneimittel			Zulassung																														
		EMA		FDA																														
Immuntherapie	Interferon alpha	X	ab Erstlinie	X																														
	Interleukin-2	X	ab Erstlinie	X																														
	Nivolumab	X	ab Zweitlinie	X																														
Multikinase-Inhibitoren	Axitinib	X	ab Zweitlinie	X																														
	Cabozantinib	X	ab Zweitlinie	X																														

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lenvatinib + Everolimus	X	ab Zweitlinie	X	
	Pazopanib	X	ab Erstlinie	X	
	Sorafenib	X	ab Zweitlinie	X	
	Sunitinib	X	ab Erstlinie	X	
	Tivozanib	X	ab Erstlinie		
mTOR-Inhibitoren	Everolimus	X	ab Zweitlinie	X	
	Temsirolimus	X	ab Erstlinie	X	
Angiogenese-Inhibitoren	Bevacizumab + IFN $\alpha$	X	ab Erstlinie	X	
<p>Der aktuelle Therapiealgorithmus für Patienten mit fortgeschrittenem und metastasiertem Nierenzellkarzinom ist in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p><b>Abbildung 2: Algorithmus für die medikamentöse Erstlinientherapie</b></p>					

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>niedriges Risiko<sup>1</sup></b> in alphabetischer Reihenfolge: Bevacizumab + IFN <math>\alpha</math> oder Pazopanib oder Sunitinib oder Tivozanib</p> <p><b>intermediäres Risiko<sup>1</sup></b> in alphabetischer Reihenfolge: Bevacizumab + IFN <math>\alpha</math> oder Pazopanib oder Sunitinib oder Tivozanib</p> <p><b>hohes Risiko<sup>1</sup></b> nach Evidenzlevel Temsirolimus oder Sunitinib</p> <p>Nicht-Ansprechen, Rezidiv, Progress, Nebenwirkungen</p> <p>Erste Wahl (nach Evidenzlevel) Nivolumab oder Cabozantinib oder Lenvatinib + Everolimus</p> <p>Zweite Wahl (alphabetische Reihenfolge) 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> <p>Legende:  kurative Intention;  palliative Intention;</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																									
<p>Daten neuerer randomisierter Studien zur Zweitlinientherapie im Vergleich mit Everolimus sind in Tabelle 3 zusammengestellt.</p> <p><b>Tabelle 3: Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Risikogruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>RR<sup>2</sup></th> <th>PFÜ<sup>4</sup> (HR<sup>3</sup>)</th> <th>ÜLZ<sup>5</sup> (HR<sup>3</sup>)</th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Motzer, 2015 [2]</td> <td>nach antiangiogenetischer Therapie</td> <td>Everolimus</td> <td>Nivolumab</td> <td>812</td> <td>5 vs 25 p &lt; 0,001</td> <td>4,4 vs 4,6 n. s.</td> <td>19,6 vs 25,0 0,73 p = 0,002</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Motzer, 2015 [3, 4]</td> <td>nach antiangiogenetischer Therapie</td> <td>Everolimus</td> <td>Everolimus + Lenvatinib</td> <td>101</td> <td>0 vs 35 p &lt; 0,0001</td> <td>5,6 vs 12,8 0,45 p = 0,0029</td> <td>15,4 vs 25,5 0,51 p = 0,024</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Choueiri, 2016 [5]</td> <td>nach antiangiogenetischer Therapie,</td> <td>Everolimus</td> <td>Cabozantinib</td> <td>658</td> <td>3 vs 17 p &lt; 0,0001</td> <td>3,9 vs 7,4 0,52 p &lt; 0,001</td> <td>16,5 vs 21,4 0,67 p = 0,0003</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>								Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )			Motzer, 2015 [2]	nach antiangiogenetischer Therapie	Everolimus	Nivolumab	812	5 vs 25 p < 0,001	4,4 vs 4,6 n. s.	19,6 vs 25,0 0,73 p = 0,002			Motzer, 2015 [3, 4]	nach antiangiogenetischer Therapie	Everolimus	Everolimus + Lenvatinib	101	0 vs 35 p < 0,0001	5,6 vs 12,8 0,45 p = 0,0029	15,4 vs 25,5 0,51 p = 0,024			Choueiri, 2016 [5]	nach antiangiogenetischer Therapie,	Everolimus	Cabozantinib	658	3 vs 17 p < 0,0001	3,9 vs 7,4 0,52 p < 0,001	16,5 vs 21,4 0,67 p = 0,0003				
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )																																										
Motzer, 2015 [2]	nach antiangiogenetischer Therapie	Everolimus	Nivolumab	812	5 vs 25 p < 0,001	4,4 vs 4,6 n. s.	19,6 vs 25,0 0,73 p = 0,002																																										
Motzer, 2015 [3, 4]	nach antiangiogenetischer Therapie	Everolimus	Everolimus + Lenvatinib	101	0 vs 35 p < 0,0001	5,6 vs 12,8 0,45 p = 0,0029	15,4 vs 25,5 0,51 p = 0,024																																										
Choueiri, 2016 [5]	nach antiangiogenetischer Therapie,	Everolimus	Cabozantinib	658	3 vs 17 p < 0,0001	3,9 vs 7,4 0,52 p < 0,001	16,5 vs 21,4 0,67 p = 0,0003																																										
<p><sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR - Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit oder TTP – Zeit bis zum Progress, in Monaten;  <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> DOI - Digital Object Identifier: System zur Identifizierung der Publikation im Internet, PMID - System zur Identifizierung der Publikation in Pubmed; <sup>8</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ; <sup>9</sup> n.s. –</p>																																																	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht signifikant; <sup>10</sup> <b>Hazard Ratio für Kontrolle;</b></p> <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 Zweitlinie als Monotherapie in einer Dosierung von 60 mg/Tag.</p>	

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO 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><b>4. Dossier und Bewertung von Cabozantinib</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</b></p> <p>Für vortherapierte Patienten wurden vom G-BA der mTOR-Inhibitor Everolimus und der Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das ist nur eingeschränkt nachvollziehbar. Lenvatinib + Everolimus ist wirksamer als Everolimus, auch in der frühen Nutzenbewertung wurde ein (geringer) Zusatznutzen gegenüber Everolimus festgelegt. Zweckmäßige Vergleichstherapie beim aktuellen Stand des Wissens ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lenvatinib + Everolimus</li> <li>- Nivolumab</li> </ul> <p>Da es mehrere, gleichwertige und zugelassene Therapieoptionen für die Erstlinientherapie gibt, orientiert sich die Zweitlinientherapie im wesentlichen an der Vortherapie, dem Ansprechen, der Toxizität und der Komorbidität. Alternative als beste zweckmäßige Vergleichstherapie ist</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Therapie nach Wahl des Arztes.</li> </ul>	<p>Für die Therapiesituation nach einer vorangegangenen gegen VEGF gerichteten Therapie stellen nach Zulassungsstatus und entsprechenden Empfehlungen in den Leitlinien bzw. der vorliegenden Evidenz grundsätzlich der Immun-Checkpoint-Inhibitor Nivolumab, der mTOR-Inhibitor Everolimus sowie die VEGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren Axitinib (nach Vortherapie mit Sunitinib) und Lenvatinib in Kombination mit Everolimus geeignete Behandlungsoptionen für den Vergleich mit Cabozantinib dar.</p> <p>Laut Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35 a SGBV vom 21. September 2017 ist ein Zusatznutzen von Axitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Für die Nutzenbewertung standen keine geeigneten Ergebnisse im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Verfügung.</p> <p>In der Nutzenbewertung von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus (Beschluss vom 16. März 2017) hatte sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ergeben. Die Geltungsdauer des Beschlusses wurde bis zum 31. Dezember 2020 befristet, da die vorgelegten Nachweise sowohl im Umfang als auch in der Aussagesicherheit als nicht ausreichend bewertet</p>

Stellungnehmer: DGHO 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>wurden.</p> <p>Insgesamt ist der therapeutische Stellenwert der Behandlungsoptionen Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und Axitinib noch nicht abschließend beurteilbar, weshalb die Wirkstoffe Lenvatinib und Axitinib nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen werden.</p> <p>Für Nivolumab wurde in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt (Beschluss vom 20. Oktober 2016). In der vorgelegten Studie führte Nivolumab nach antiangiogenetischer Vortherapie gegenüber Everolimus zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens bei gleichzeitig bestehenden Vorteilen in den Endpunktkategorien Morbidität sowie in der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen. Zudem wird in den neueren, aktuellen Leitlinien Nivolumab als eine Therapie der ersten Wahl empfohlen.</p> <p>Allerdings lässt sich nicht ableiten, dass ausschließlich Nivolumab den derzeitigen Therapiestandard in der Behandlung von Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie adäquat abbilden würde.</p> <p>Unter Gesamtschau der vorliegenden Evidenz und der Ergebnisse der Nutzenbewertungen wurden daher sowohl</p>

Stellungnehmer: DGHO 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)
		Nivolumab als auch Everolimus als zweckmäßige Vergleichstherapien für Patienten nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF bestimmt.
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Studie METEOR zum Vergleich von Cabozantinib versus Everolimus beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom in der Zweitlinie. Alle Patienten hatten radiologisch dokumentierten Krankheitsprogress während oder innerhalb von 6 Monaten nach der vorangehenden Anti-VEGF-Therapie. Etwa die Hälfte der Studienpatienten kam aus Europa. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [4].</p> <p>Daten randomisierter Studien zum Vergleich von Cabozantinib versus Nivolumab oder versus Everolimus + Lenvatinib liegen nicht vor.</p>	Für den Nachweis des Zusatznutzens zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Zulassungsstudie METEOR heran. Bei der Studie METEOR handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie, in welcher Cabozantinib gegenüber Everolimus verglichen wurde.

Stellungnehmer: DGHO 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><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom. Er war sekundärer Endpunkt der METEOR-Studie. Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch Cabozantinib gegenüber Everolimus mit <b>21,4</b> vs <b>16,5</b> Monaten signifikant verlängert (Hazard Ratio 0,70; Median 4,9 Monate). Ein Switching (Crossover) war im Studiendesign nicht erlaubt.</p> <p>Daten zur Postprogressionstherapie fehlen. Die Postprogressionstherapie, insbesondere der Einsatz von Anti-PD-1-Antikörpern, kann einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben.</p>	<p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>Für die Behandlung mit Cabozantinib zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber der Behandlung mit Everolimus (Hazard Ratio (HR): 0,70, 95%-KI [0,58; 0,85], p &lt; 0,001). In der Cabozantinib-Gruppe betrug die mediane Überlebenszeit 21,4 Monate gegenüber 17,1 Monaten in der Everolimus-Gruppe, welches einer Verlängerung der Überlebenszeit um 4,3 Monate entspricht.</p>
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</b></p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie wurde durch Cabozantinib gegenüber Everolimus signifikant verlängert (Hazard Ratio 0,51; Median 3,5 Monate). Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wird zwischen einer Primary-Endpoint-Intention-to-Treat (PITT)- und einer Intention-to-Treat (ITT)-</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das als primärer Endpunkt definierte progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in der vorliegenden Studie als Zeit zwischen Randomisierung und dem radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung oder dem Tod durch jegliche Ursache operationalisiert. Die Analyse des PFS erfolgte mit dem Erreichen von 259 Progressen in beiden Studienarmen. Das mediane PFS unterschied sich zwischen den Behandlungsarmen um absolut +3,5 Monate statistisch signifikant voneinander, zugunsten von Cabozantinib (7,4</p>

Stellungnehmer: DGHO 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>Population unterschieden. Die PITT-Gruppe umfasst nur die ersten 375 randomisierten Patienten. Die Ergebnisse unterscheiden sich nicht wesentlich.</p> <p>Die Remissionsrate wurde durch Cabozantinib von 3 auf 17% gesteigert, alle Remissionen waren partiell.</p>	<p>versus 3,9 Monate; HR 0,52, 95%-KI [0,43; 0,64], <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>Das PFS ist ein kombinierter Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie METEOR über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich anhand bildgebender Verfahren.</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.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Daten zum Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcome wurden mittels der Fragebögen FKSI-DRS (FACT Kidney Symptom Index (FKSI-19 und FKSI-15) und EQ-5D erfasst. Diese Instrumente sind validiert.</p> <p>Bei den Skelett-assoziierten Ereignissen zeigt sich ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Unterschied zugunsten von Cabozantinib. Bei Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik ergibt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Cabozantinib.</p>	<p>Zudem zeigen sich für die Behandlung mit Cabozantinib positive Effekte auf die unter beiden Therapien zunehmende krankheitsspezifische Symptomatik. Zur Bewertung der Lebensqualität liegen keine validen Daten vor, wobei den Aussagen zu diesem Endpunkt insbesondere in der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen wird.</p>

Stellungnehmer: DGHO 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><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Nebenwirkungen waren stärker im Cabozantinib- als im Everolimus-Arm. Die Zeit bis zum Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse war länger im Cabozantinib- als im Everolimus-Arm. Bei 60% der Patienten unter Cabozantinib und bei 25% der Patienten unter Everolimus war eine Dosisreduktion erforderlich.</p> <p>Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten ebenfalls häufiger im Cabozantinib-Arm (68%) als im Everolimus-Arm (58%) auf. Nebenwirkungen im Grad 3/4, die häufiger als im Everolimus-Arm auftraten, waren Hypertonie (15%) und Fatigue (9%). Die häufigsten, zu Dosisreduktion führenden Nebenwirkungen unter Cabozantinib waren Diarrhoe (16%), palmoplantare Erythrodyästhesie (11%) und Fatigue (10%) [4].</p>	<p>In Bezug auf die Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigt Cabozantinib relevante Nachteile im Vergleich zu Everolimus, insbesondere durch eine Zunahme von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4), wohingegen die Daten zu spezifischen Nebenwirkungen sowohl Vor- als auch Nachteile aufweisen.</p>
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Er wurde ohne Beteiligung von Patienten erstellt. Der Bericht übernimmt die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Parameter der Morbidität (progressionsfreies Überleben, Remissionsrate) werden nicht bewertet. Im Vorschlag wird eine direkte Abwägung von Überlebenszeit versus Nebenwirkungen vorgenommen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO 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><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Cabozantinib ist ein weiterer Multikinase-Inhibitor ab der Zweitlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und Refraktarität oder frühem Progress nach der vorhergehenden Anti-VEGF-Therapie.</p> <p>Gegenüber dem ersten Verfahren hat sich die Datenlage nicht, die Qualität des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers aber deutlich verbessert.</p> <p>Cabozantinib führt gegenüber Everolimus zur Verlängerung der Überlebenszeit, der progressionsfreien Überlebenszeit und zur Steigerung der Remissionsrate. Der Parameter Überlebenszeit ist wegen des Fehlens von Daten zur Postprogressionstherapie nur eingeschränkt bewertbar.</p> <p>Die Symptom-bezogene Lebensqualität ist zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht unterschiedlich, allerdings ist die Zeit bis zum Auftreten belastender Symptome unter Cabozantinib deutlich länger.</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist unter Cabozantinib deutlich höher als unter Everolimus. Das zeigt sich auch in der Rate der erforderlichen Dosisreduktionen. Die Nebenwirkungen erfordern engmaschige Überwachung, ggf. Dosisreduktion bzw. angemessene Therapie. Die Nebenwirkungen sind als Substanzklasseneffekte dieser Multikinase-</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung stehen positive Effekte beim Gesamtüberleben und der Symptomatik überwiegend negativen Effekten bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die vorliegenden Daten ermöglichen keine Aussage zu Effekten auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p> <p>In einer Abwägungsentscheidung stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor.</p>

Stellungnehmer: DGHO 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>Inhibitoren einzustufen.</p> <p>Erfreulicherweise gibt es beim Nierenzellkarzinom inzwischen eine Vielzahl wirksamer Arzneimittel. Für Patienten mit ungenügendem Ansprechen auf eine Anti-VEGF-Therapie ist Cabozantinib eine wirksame Alternative.</p>	

## 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. Motzer RJ et al.: Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 373:1803-1813, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1510665](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510665)
3. Motzer RJ et al.: Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol 16:1473-1482, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00290-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00290-9)
4. Motzer RJ et al.: Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. Lancet Oncol 17:e4-e5, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00543-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00543-4)
5. Choueiri, T.K., et al., Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 17: 917-927, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30107-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30107-3)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Cabozantinib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 19. Februar 2018  
von 10.00 Uhr bis 10.57 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 Brecht  
Herr Dr. Engelbrecht

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

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

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Sahakyan  
Herr Weissflog

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. Roigas

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** So, meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zu unserer regelmäßigen Anhörungs-session, die uns montags irgendwie fehlt, wenn sie nicht stattfindet. Wir beginnen heute mit Cabozantinib, Neubewertung nach Fristablauf. Ihnen allen ist bekannt die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. Januar 2018. Zu dieser Dossierbewertung des IQWiG haben Stellungnahmen abgegeben zum einen Ipsen Pharma GmbH, die DGHO und die DGU, dann Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Eisai, MSD Sharp & Dohme und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller. Ich muss fürs Protokoll wieder die Anwesenheit feststellen. Es müssten da sein für Ipsen Herr Dr. Eitel, Frau Dr. Heßler, Herr Dr. Schwenke und Herr Dr. Wilke, für Bristol Frau Kucka und Herr Dr. Staudigl, für die DGHO Herr Professor Wörmann, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Roigas, für Eisai Frau Brecht und Herr Dr. Engelbrecht, für MSD Frau Dr. Sahakyan und Herr Weissflog sowie Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner für den vfa. – Dann haben wir Sie alle erfasst.

Zum Ablauf üblicher Hinweis: Wortprotokoll, deshalb bitte Mikrofon benutzen, entsendendes Unternehmen oder Gesellschaft nennen. Wir müssen uns heute insbesondere über die Frage unterhalten, wie das Auftreten der schweren Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verlängerung des Gesamtüberlebens gewertet wird, insbesondere vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit weiterer wirksamer Arzneimittel; das ist ja hier der eigentliche Spannungspunkt in der Bewertung. In diesem Zusammenhang sollten wir uns auch unterhalten über den Schwellenwert und die Relevanz der Fragebögen FKSI-DRS und FKSI-15, wie insbesondere die Einstufung und die eben daraus resultierende Relevanz dieser Fragebögen gesehen wird.

Ich würde aber zunächst gerne dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der Stellungnahme zur Dossierbewertung des IQWiG vorzutragen; dann würden wir das übliche Frage-und-Antwortspiel anschließen. – Wer macht das? – Herr Dr. Eitel bitte.

**Herr Dr. Eitel (Ipsen):** Vielen Dank. – Gestatten Sie mir zunächst eine kurze Anmerkung zum Protokoll. Ich bin gerne bereit, die Einleitung als Ausdruck im Anschluss zur Verfügung zu stellen. Das ist dann vielleicht für das Protokollieren ein bisschen einfacher.

Sehr geehrter Herr Vorsitzender Professor Hecken, vielen Dank für die einleitenden Worte. Meine sehr verehrten Damen und Herren, wir bedanken uns für die Einladung und die Möglichkeit, näher auf Cabometyx in der Indikation fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF einzugehen und über den patientenrelevanten Zusatznutzen von Cabometyx zu sprechen. Der Beschluss nach der letzten Nutzenbewertung war befristet und Ipsen wurde aufgefordert, bis zum 15. Oktober 2017 erneut ein Dossier einzureichen. Dieser Aufforderung sind wir gefolgt und haben die geforderten Daten des finalen Datenschnitts der METEOR-Studie eingereicht.

Bevor ich fortfahre, möchte ich gerne meine Kollegin und Kollegen vorstellen. Herr Dr. Carsten Schwenke für Fragen zur Methodik und Statistik, Frau Dr. Sybill Heßler aus unserer medizinischen Abteilung und 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 Therapieoptionen in der Klasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren sehen, dann möchte ich kurz auf die Studie METEOR 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. 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-Gruppe und 22 Monate bei günstigem Risikoprofil. In anderen Worten ausgedrückt, versterben knapp die Hälfte aller Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom binnen eines Jahres.

Gezielte VEGFR-Inhibitoren sowie mTOR-Inhibitoren und seit kurzem PD-1-Checkpoint-Inhibitoren sind wichtige Neuerungen bei der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms in den letzten zehn Jahren. Mit Ausnahme von Cabozantinib konnte keines der zugelassenen Arzneimittel in der Monotherapie im Indikationsgebiet bislang eine signifikante Verbesserung gegenüber den drei in der Klinik relevanten Endpunkten Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und objektive Ansprechrate zeigen.

Trotz der Verfügbarkeit von mehreren Behandlungsmöglichkeiten bleibt das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom unheilbar, und die Patienten durchlaufen meist mehrere Behandlungslinien, da die Patienten üblicherweise Resistenzen gegen die gängigen Behandlungsmethoden ausbilden. Es besteht somit ein klarer Bedarf an neuen Behandlungsansätzen, die auf andere Signalwege zielen, um so die oft auftretenden Resistenzen des Tumors gegen die VEGFR-Hemmung 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 VEGFR-1, 2- und 3-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 Überwindung von vorhandenen Resistenzen maßgeblich und könnte die überlegene Wirksamkeit in den drei klinisch relevanten Endpunkten erklären.

Dieser einmalige Wirkmechanismus und die überzeugenden klinischen Daten haben dazu geführt, dass unmittelbar nach der EMA-Zulassung mehrere Leitlinien auf nationaler, europäischer und internationaler Ebene aktualisiert wurden und nun als Empfehlungen für die Zweitlinien-Behandlung von fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom Cabozantinib und Nivolumab angeben.

Für die Nutzenbewertung liegt die Zulassungsstudie von Cabozantinib zugrunde. Die METEOR-Studie ist eine randomisierte, offene Phase-III-Studie mit einer Population von

insgesamt 658 Patienten. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus, einer der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien, bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom untersucht. Der primäre Endpunkt war progressionsfreies Überleben, sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Ansprechrate und Sicherheit. Die METEOR-Studie wurde vom IQWiG als relevant eingestuft und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Im Dossier wurden Ergebnisse zu allen Endpunktdimensionen – Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit – dargestellt.

Betrachtet man den Endpunkt Gesamtmortalität, so zeigt sich eine mediane Überlebensdauer im Cabozantinib-Arm von 21,4 Monaten, die damit signifikant über der im Everolimus-Arm mit 17,1 Monaten lag. Cabozantinib zeigte gegenüber Everolimus eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 30 Prozent. Für diesen zentralen Endpunkt zeigte sich ein signifikanter Vorteil im Hazard Ratio mit einem absoluten Überlebensvorteil von 4,3 Monaten und konsistenten Ergebnissen in allen drei Datenschnitten, sodass sich hier ein erheblicher patientenrelevanter Zusatznutzen ableiten lässt.

In der Morbidität zeigen sich im FKSI-DRS signifikante und relevante Vorteile zugunsten von Cabozantinib. Die Lebensqualität wurde anhand des FKSI-15 und FKSI-19 erhoben, die zusätzlich zum FKSI-DRS Fragen explizit zur Lebensqualität enthalten. Dort zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Wie vom Gemeinsamen Bundesausschuss gefordert, haben wir die Auswertungen des 3. Datenschnitts für den FKSI-15 vorgelegt.

In den Sicherheitsendpunkten zeigten sich Nachteile in den UEs mit Grad  $\geq 3$ , Vorteile in den SUEs und Abbrüchen wegen UE sowie Vor- und Nachteile in einzelnen unerwünschten Ereignissen.

Zusammenfassend in der Gesamtschau kann man hinsichtlich des patientenrelevanten Zusatznutzens von Cabozantinib festhalten, dass der Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus für Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben über alle Subgruppen hinweg konsistent war. Cabozantinib ist die einzige Substanz in der Monotherapie, die in der Zweitlinie sowohl das progressionsfreie als auch das Gesamtüberleben signifikant verlängert. Die Nebenwirkungen von Cabozantinib, die erwartungsgemäß dem typischen Nebenwirkungsprofil von Tyrosinkinase-Inhibitoren entsprechen, waren mit Dosisreduktion und weiteren gängigen Maßnahmen sehr gut behandelbar. Im zentralen Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich ein signifikanter Vorteil bei vergleichbarer Sicherheit und stabiler Lebensqualität. Deshalb sehen wir in dieser Substanz die beste therapeutische Alternative für die betroffenen Patienten.

Insgesamt ergibt sich damit ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus. – Vielen Dank für die Gelegenheit, Ihnen einen kurzen Überblick über das Krankheitsbild und über die Bedeutung von Cabozantinib für Patienten mit Nierenzellkarzinom geben zu dürfen. Wir freuen uns auf die anschließende Diskussion mit Ihnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Dr. Eitel. – Ich hätte eine erste Frage an die beiden Kliniker, also an Herrn Professor

Wörmann und Herrn Professor Roigas. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, das, was wir hier auch gerade gehört haben, dass die Rate schwerer Nebenwirkungen unter Cabozantinib deutlich höher als unter Everolimus sei. Das zeigt sich in der Rate der erforderlichen Dosisreduktionen. Sie weisen darauf hin, dass die Nebenwirkungen engmaschige Überwachung, gegebenenfalls auch Dosisreduktion bzw. angemessene Therapie erfordern und sagen, die Nebenwirkungen seien Substanzklasseneffekte. Dann kommt die entscheidende Aussage, die ich gern ein bisschen spezifiziert hätte. Sie sagen dann nämlich, dass es erfreulicherweise beim Nierenzellkarzinom inzwischen eine Vielzahl wirksamer Arzneimittel gebe für Patienten mit ungenügendem Ansprechen auf eine Anti-VEGF-Therapie, weshalb Cabozantinib eines der Medikamente der ersten Wahl sei – das ist ja schön gesagt –; aber wie kann man das spezifizieren, wie sehen Sie wirklich das Verhältnis der Nebenwirkungen hier, die als Substanzklasseneffekte einzustufen sind? Sind die so wie auch bei den anderen Wirkstoffen in dieser Klasse? Oder gibt es hier signifikante Unterschiede? – Herr Wörmann bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Dann fange ich an, anschließend kann Herr Roigas fortsetzen. – Wir sehen in dieser jetzigen Evidenzlage drei Präparate, die wir als Differentialtherapie betrachten nach Vorbehandlung, unter anderem mit VEGF-Medikamenten. Das erste ist Nivolumab – da haben Sie einen beträchtlichen Zusatznutzen zuerkannt –, gut verträglich, aber völlig andere Substanzklasse, das Zweite ist Cabozantinib – haben wir auch an die zweite Stelle gesetzt – und an dritter Stelle haben wir Lenvatinib plus Everolimus gesetzt. Sie hatten für Lenvatinib und Everolimus einen geringen Zusatznutzen zuerkannt. Wir haben damit ein bisschen Probleme, weil da nur eine Phase-II-Studie mit relativ dünnen Daten war und eine noch bestätigende Studie aussteht. Da haben wir Cabozantinib dazwischen gesetzt. Was für uns für Cabozantinib spricht, ist, dass es eine verlängerte Überlebenszeit macht, in einer Studie mit von einer Patientenzahl angemessenen Patienten, so wie es aussieht. Die Nebenwirkungen – schwere Diarrhoe – waren 15 Prozent Grad 3 und 4 und Fatigue knapp 10 Prozent, das sind typische Substanzklasseneffekte, die wir bei allen Tyrosinkinase-Inhibitoren und Multikinase-Inhibitoren in dieser Substanzklasse sehen. Wir haben gerade das Verfahren laufen zu Tivozanib, da geht es ein bisschen höher, dafür liegt es für andere ein bisschen niedriger. Das Problem ist für uns nicht mehr, dass wir dabei überrascht sind, es ist diese Hypertonien, weil es eben gefäßaktive Substanzen gibt, sind erwartet, die Patienten sind regelhaft ja in der Vorphase schon mit ähnlichen Substanzen behandelt, das kommt überhaupt nicht überraschend, der Patient kommt in der Regel schon mit Antihypertensiva an und auch die Fatigue ist für ihn gut einstellbar.

Was für uns leise relevant ist: Wir haben durchaus den Eindruck, dass Patienten, die in der Erstlinie sehr gut auf die TKIs ansprechen, zum Beispiel zwei Jahre progressionsfreies Überleben haben, auch von einer erneuten TKI-Therapie wieder profitieren und wir dann die Immuntherapie nach hinten stellen können; während die, die ganz wenig ansprechen, eher nicht profitieren, wo wir dann wechseln sollten. Deswegen haben wir jetzt unsere Empfehlung mit einem „Oder“ verknüpft, wir sagen nicht, jeder muss mit Nivolumab anfangen, und darüber Cabozantinib, man kann auch durchaus mit Cabozantinib anfangen, gerade wenn Nebenwirkungen von den Patienten überhaupt nicht als belastend erlebt wurden oder gar nicht aufgetreten waren. – Das ist zurzeit unser Algorithmus.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Roigas.

**Herr Prof. Dr. Roigas (DGU):** Herr Wörmann, da fällt es mir fast schon schwer, das noch substanzuell zu ergänzen. Letzten Endes hat Herr Wörmann die wesentlichen Punkte zusammengefasst. Ich denke auch, dass die onkologischen Ergebnisse der METEOR-Studie ziemlich gut sind. Sie sind deutlich besser als die von Lenvatinib/Everolimus, weil es eben halt einen Evidenzunterschied auch gibt. Aus meiner wirklich klinischen Erfahrung kann ich nur bestätigen, dass die Patienten, die ja in aller Regel eine Tyrosinkinase-Inhibition in der Erstlinie haben, auch gut mit dem Nebenwirkungsmanagement in der Zweitlinie unter Cabozantinib zurechtkommen; das hatten Sie schon angedeutet. Das ist also letztlich auch aus diesem Grunde, glaube ich, relativ im Patientengespräch einfach, den Patienten die Therapie mit Cabozantinib zu vermitteln. Das trifft ja nicht alle Patienten, es trifft in aller Regel – auch das hat Herr Wörmann schon gesagt – die Patienten, die gut auf ein Firstline-TKI ansprechen. Ich glaube, mit diesen Daten im Hintergrund und auch diesem Management von Nebenwirkungen, was man gut steuern kann, hat das Präparat schon einen hohen Stellenwert in der Zweitlinie. Das macht die anderen jetzt nicht schlechter, und die Wahl ist eben durch den Arzt mit dem Patienten zu treffen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Wieseler, Frau Müller, Frau Teupen.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielen Dank. – Gleich eine Rückfrage zu Ihrem Statement! Sie sagen, wir sehen ja in den Studiendaten ganz ausgeprägte Raten an durchaus auch schweren unerwünschten Ereignissen. Wenn ich Ihr Statement jetzt richtig verstanden habe, sehen Sie das auch in der Praxis. Sie sagen, es ist gut zu vermitteln und es ist gut zu managen. Aber diese Ereignisse sind erst einmal da. Also, die Nebenwirkungen sind erst einmal da und betreffen den Patienten; jetzt einmal unabhängig davon, ob Sie das dem Patienten vermitteln können, dass die zu erwarten sind und wie Sie die managen, oder nicht?

**Herr Prof. Dr. Roigas (DGU):** In der klinischen Situation ist es häufig so, dass man Patienten hat, die mit der Substanz ziemlich gut zurechtkommen und relativ wenig Nebenwirkungen aufweisen, wo ich also die Führung des Patienten in Bezug auf das Nebenwirkungsmanagement relativ überschaubar und einfach halten kann, und dann gibt es Patienten, die erheblichere Nebenwirkungen haben; das stimmt. Ich möchte jetzt nicht sagen, ob das jetzt bezogen auf die ganze Patientengruppe, die ich auch aus der Klinik überschaue und um die 70 Prozent sind; aber es gibt Patienten, die haben schwerere Nebenwirkungen, Grad 3, Grad 4, Diarrhö, klassisches Beispiel. Das ist so, aber auch diese Patienten kann man in aller Regel damit gut führen. Das meine ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller und dann Frau Teupen bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Darf ich? – Wir haben es ja schon einmal hier diskutiert. Wir sehen da die Aufgabe hinsichtlich der Patienten in einer anderen Reihenfolge. Wir klären zunächst mit dem Patienten, was der relevante Endpunkt für ihn ist; dann ist die Frage, ist es die Überlebenszeit, was relevant ist, und dann kommen die Präparate in Frage, die ich eben diskutiert habe, da gehört Cabozantinib dazu. Diese Patienten sind nicht naiv, das heißt jetzt nicht therapienaiv, die wissen, worauf sie sich einlassen mit Nebenwirkungen. Wenn es für

den Patienten wichtig ist, keine Nebenwirkungen zu haben, dann ist Cabozantinib nicht die erste Wahl und Lenvatinib und Everolimus auch nicht. Dann kommt zum Beispiel Nivolumab eher infrage. Wenn aber mit Blick auf TKI gute Erfahrungen da sind und Lebenszeit an erster Stelle ist, dann kommt das Zweite an zweiter Stelle und dann muss das Management der Nebenwirkungen diskutiert werden. Wir haben es nicht so ganz auf derselben Ebene, wie Sie es machen, dass wir das am Anfang diskutieren, sondern bei diesen Patienten, die die Präparate kennen, diskutieren wir es konsequentiv.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielen Dank, Herr Wörmann, das ist unbenommen und das ist sicherlich auch adäquat, das im Patientengespräch so zu klären. Nichtsdestotrotz geht es für uns ja darum, das Präparat in seinem Zusatznutzen zu charakterisieren. Da finde ich es nach wie vor wichtig, auch zu beschreiben, dass es diese Nebenwirkungen gibt, das ist ein Charakteristikum dieses Präparats und fließt dann natürlich so in die Entscheidungsfindung ein, aber erst einmal sind diese schweren Nebenwirkungen ein Charakteristikum dieses Präparats.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich glaube, das hat Herr Wörmann jetzt auch nicht infrage stellen wollen, sondern er hat nur gesagt, wenn es halt darauf ankommt und das Überleben steht im Vordergrund, dann muss man das eben in Kauf nehmen. – Dann haben wir jetzt Frau Müller bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ein Teil der Fragen, die ich stellen wollte, ist schon beantwortet worden, insbesondere über die Therapiesequenz Checkpoint-Inhibitoren und TKIs. Da hätte ich vielleicht noch eine ganz kleine Nachfrage zu dem Punkt, und zwar die Frage: Herr Professor Wörmann, Sie haben eben darauf hingewiesen, dass wenn – oder auch Sie, Herr Professor Roigas – ein gutes Ansprechen in der Firstline auf TKIs ist und als zweites Kriterium sozusagen mit dem Patienten individuell absprechen, welchen Schwerpunkt die Nebenwirkungen und welche die Erwartungen eines guten Survival bildet, dass man dann sozusagen Nivolumab unter Umständen für die Thirdline aufspart; so habe ich Sie ein bisschen verstanden. Da ist einfach meine Frage: Was ist der Sinn, das ist ja ein ganz anderes Wirkprinzip, dass man sozusagen, wenn es geht, und vom Patienten mitgemacht wird aufgrund des Nebenwirkungsprofils, TKI und dann TKI und dann Nivolumab gibt und nicht anders herum? TKI – Nivolumab – TKI, das ist die eine Frage.

Die andere Frage, die ich hätte, betrifft auch Nebenwirkungen, und zwar die Dosisreduktionen. Sie hatten ja darauf hingewiesen, dass es eine deutlich erhöhte Rate von Dosisreduktionen gab, das waren, glaube ich, 60 vs. 25 Prozent, aber man sieht ja trotz alledem einen Vorteil beim Gesamtüberleben. Wenn Sie vielleicht dazu etwas sagen könnten und dann auch vielleicht vonseiten des pU, dann würde bei mir erst einmal ein Fragezeichen kommen: Ist die Dosis eventuell zu hoch gewählt, wenn man sie in dem Umfang reduzieren kann, und trotzdem noch einen Benefit beim Gesamtüberleben hat? – Das wären die beiden Fragen.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Erste Frage: Wie entscheidet man sich? Wir haben keine randomisierte Studie, sequenzmäßig Nivolumab erst und Cabozantinib zweit oder umgekehrt, deswegen können wir uns nur auf indirekte Evidenzen verlassen. Es ist heute wirklich ganz wesentlich eine Patientenentscheidung. Also konkret habe ich einen Patienten, der hat sich völlig entschieden, er will jetzt keine iv-Therapie, er möchte erst einmal oral weiterbehandelt werden. Aktiv im Beruf, ein aktiver Arzt, passt ihm besser, hat Zweitlinientherapie jetzt Cabozantinib bekommen. Dann hat er Nivolumab als zweite; aber es ist eben nur eine nur unterschiedliche Art und er möchte nicht gebunden sein, dass er alle drei oder alle zwei Wochen für eine Therapie kommen muss intravenös, die er dann als PD-1-Inhibitor bekommt. Das sind Patientenentscheidungen. Oder Autoimmuntyp Diarrhö unter Immuntherapie. Das ist ja durchaus belastend, die Patienten werden darüber aufgeklärt und entscheiden sich dann in der einen oder anderen Sequenz. Diese Freiheit genießen wir, muss ich ehrlicherweise sagen, können uns aber sehr an dem Patienten orientieren, für uns mangels direkt vergleichender Daten gehen wir so vor, dass wir Patienten aufklären und dann solche Entscheidungen fällen.

Das Zweite ist, ob die Dosis insgesamt etwas niedriger sein könnte, kommt ja sehr nahe an die Diskussion, die wir beim Schilddrüsenkarzinom mit demselben Präparat gehabt haben; ja, könnte schon sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dr. Heßler zur Dosisreduktion.

**Frau Dr. Heßler (Ipsen):** Zur optimalen Dosierung möchte ich noch dazu beitragen, dass wir aus der Pharmakokinetik wissen, dass die optimale Dosiswirkungsbeziehung bei 60 mg liegt. Wir haben einen hohen Prozentsatz an Dosisreduktionen, wie von Ihnen schon angeführt, aber man muss hierbei festhalten, dass die mediane Zeit bis zur ersten Dosisreduktion bei 57 Tagen lag, das heißt die Patienten haben fast zwei Monate die optimale Dosierung bekommen, und es finden dann auch wieder nach Kupierung der Nebenwirkung Dosisescalationen statt, sodass wir vermeiden wollen, auf Kosten der optimalen Wirkung eine Unterdosierung zu erreichen, indem man mit einer reduzierten Dosis anfangen würde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ist das okay? – Frau Teupen bitte.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Ich hätte noch einmal eine Frage. Sie haben ja ausgeführt, dass die Lebensqualität sich bei den Patienten nicht unterscheidet in den Gruppen. Jetzt ist ja der FKSI von Ihnen angegeben worden als das Instrument zum Messen. Jetzt hat das IQWiG ja das nicht akzeptiert als ein Instrument zur Messung der Lebensqualität. Vielleicht können Sie noch etwas ausführen, warum das nach Ihrer Ansicht nach doch so ist?

Eine zweite Frage wäre folgende: Sie haben ja zwei Instrumente benutzt, den FKSI-19 und den FKSI-15 –: Bei dem FKSI-19 haben wir keine Unterschiede und bei dem anderen geringe Unterschiede. Können Sie einmal bitte die Rationale dahinter kurz beschreiben, wieso zwei ähnliche Instrumente? Das wären meine Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Bitte schön, Herr Eitel.

**Herr Dr. Eitel (Ipsen):** Ja, sie haben Recht, es wurden letztlich sowohl Daten zum FKSI-19 als auch zum FKSI-15 erhoben. Hintergrund ist der, dass bei der METEOR-Studie ursprünglich der FKSI-19-Bogen verwendet wurde. Dazu muss man wissen, dass der FKSI-

15 genau die gleichen Fragen beinhaltet wie der FKSI-19; beim 19er kommen noch einmal vier Fragen zur Lebensqualität dazu. Wir wurden dann aber gebeten, nach der ersten Nutzenbewertung eben für den FKSI-15 in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität diese Daten für den finalen Datenschnitt noch einmal aufzubereiten – das haben wir gemacht –, wir haben das entsprechend in das Dossier einfließen lassen, und das war sozusagen auch eine der Auflagen vom Gemeinsamen Bundesausschuss gewesen. Also, das erklärt die Tatsache, dass wir sowohl Daten zum FKSI-19 als auch zum FKSI-15 in dem Dossier eingereicht haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz konkret, Frau Teupen, der 15er war bei uns Befristungsaufgabe, wenn ich das richtig sehe. – Wen haben wir jetzt? Herrn Rasch, Sie hatten sich gemeldet, dann Frau Wieseler.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Also, wir hadern auch mit diesem Aspekt einmal, dass die Nutzenbewertung, aber auch der erste Beschluss zu Cabozantinib zu der Feststellung kommt, die recht simpel klingt, dass keine relevanten Lebensqualitätsdaten erhoben wurden. Wir haben ja gerade gehört, dass das eben so einfach nicht ist, der FKSI-19 wurde erhoben, dieses Instrument der zu erwartenden Lebensqualität wurde auch von der EMA anerkannt als solche, auch von anderen HTA-Institutionen als Lebensqualitätsinstrument. FKSI-15, genau, wurde dann bevorzugt angefragt. Auch hier kommt allerdings das IQWiG zu der Feststellung, dass sei kein Lebensqualitätsinstrument, das können wir auch nicht nachvollziehen, weil hier die Validierungsstudie vom IQWiG eben als nicht gut genug befunden wurde, das ist komplett widersprüchlich zu der eigenen Bewertung im Verfahren zu Axitinib, wo anhand der exakt gleichen Validierungsstudie das IQWiG sagt, es ist ein Lebensqualitätsinstrument. Insofern liegen hier offensichtlich Lebensqualitätsdaten vor, und es wäre, glaube ich, auch sachgerecht und konsistent, diese zu berücksichtigen.

Der zweite Punkt. Der Hersteller hat ja auch den FKSI-DRS berichtet, das ist unbestritten Symptomatik, das ist keine Lebensqualität, allerdings wurden die signifikanten Vorteile, die hier vorliegen, in den Responderanalysen vom IQWiG auch nicht herangezogen, und zwar hier mit dem Hinweis einerseits, die Responder-schwellen waren nicht präspezifiziert, und zweitens sei die Validierungsstudie von Cella hier auch nicht gut genug, um die MIDs, die minimal relevanten Differenzen, zu differenzieren. Auch das ist komplett widersprüchlich zu der Nutzenbewertung des IQWiG und zum Beschluss des G-BA vor wenigen Monaten im Beschluss zum Axitinib-Verfahren, wo exakt die gleiche Publikation und exakt dieselben Responder-schwellenwerte vom IQWiG akzeptiert und herangezogen wurden. Die andere Argumentation, präspezifiziert oder nicht, in all den Verfahren, die wir bislang kennen, auch im IQWiG-Methodenpapier, ist das überhaupt keine Voraussetzung. Wenn es validierte Responder-schwellenwerte gibt, dann werden die bevorzugt herangezogen und nicht die Hedges' g-Analysen. Insofern können wir hier überhaupt nicht nachvollziehen, warum auch diese Vorteile in der Morbidität nicht herangezogen wurden, also auch hier ist noch einmal festzuhalten, es wäre sachgerecht und konsistent, diese Vorteile heranzuziehen. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wieseler und dann Frau Müller.

**Frau Dr. Wieseler:** Ja, vielen Dank, das sind zwei Punkte. Zum einen der Stellenwert des FKSI-15 und zum anderen diese Frage der Responderanalysen. Beide sind darauf zurückzuführen, denke ich, dass wir im Bereich der Lebensqualitätsforschung und der

Nutzung von Lebensqualitätsdaten für Nutzenbewertung in den letzten Jahren jetzt eine intensive Entwicklung sehen. Ich glaube, das hängt auch mit den Anforderungen dieses Verfahrens zusammen, dass Lebensqualität hier im Gegensatz zur Zulassung einen anderen Stellenwert hat. Weil Zulassung bisher eher sparsam auf Lebensqualitätsendpunkte zugegriffen hat, ist und war die Methodik da noch nicht so besonders weit entwickelt. Es gab auch keine intensive methodische Diskussion darum; das hat sich, wie gesagt, jetzt geändert, weil generell in den Nutzenbewertungsverfahren nicht nur in Deutschland, sondern auch in anderen Ländern Lebensqualität einen anderen Stellenwert hat. Das heißt, wir haben ja jetzt eine intensive Methodendiskussion.

Kommen wir zu der Frage FKSI-15 ist das Lebensqualität ja oder nein? Es ist richtig, dass wir den Fragebogen 2012 der Lebensqualität zugeordnet haben, wir haben das dann seit Anfang 2017 nicht mehr gemacht, wir haben die gleiche Frage schon diskutiert hier in der Anhörung zu Axitinib; das können Sie nachlesen in dem Wortprotokoll – das ist ja alles sehr schön transparent hier –, also dieser Fragebogen, den ordnen wir nicht mehr als Lebensqualitätsfragebogen ein. Wenn wir intensiv in die Analyse der einzelnen Fragen gehen, dann sehen wir, dass hier primär Symptomatik abgefragt wird; die Fragebogenentwickler beschreiben den Bogen auch explizit als Kidney Symptom Index und diese wenigen Fragen, die zu der reinen Symptomatik zusätzlich erhoben werden, also eine einzelne Frage zum Beispiel, die da beschreibt: Ich befürchte, dass mein Zustand sich verschlechtern wird, so einzelne Fragen sind aus unserer Sicht nicht ausreichend, das Konzept der Lebensqualität abzubilden. Aus diesem Grund haben wir, wie auch schon im Verfahren zu Axitinib diskutiert und in unserer Bewertung umgesetzt, diesen Fragebogen jetzt nicht mehr in Gänze als Lebensqualitätsfragebogen eingestuft. Davon unbenommen ist, dass wir die Symptomkomponente des Fragebogens, diesen FKSI-DRS, zur Abbildung der krankheitsspezifischen Symptomatik verwenden. Also hier konsistentes Vorgehen zu der methodischen Entwicklung, die wir bei Axitinib schon gesehen haben.

Jetzt kommen wir zu der Frage der MID für diesen Symptomteil dieses Fragebogens. Da ist es richtig, dass wir auch da eine intensive Diskussion geführt haben während der Bewertung, inwieweit diese Studie ausreichend valide ist, um eine MID zu begründen. Wir haben das im Zusammenhang mit der damaligen Datenlage in Axitinib noch anders beantwortet als jetzt. Auch dazu muss man sagen, dass es da ganz intensive Diskussionen der Methodik aktuell gibt, zum Beispiel im letzten Jahr im September auf dem Cochrane-Kongress, wo ganz klar wurde, dass wir noch intensiv arbeiten müssen an der Methodik, die MIDs zu spezifizieren. Es werden da gerade Qualitätsstandards entwickelt für die Studien, die tatsächlich valide MIDs festlegen können. Wir sehen die Unsicherheit diesbezüglich auch hier in dieser Bewertung. In dieser Literatur, die wir unter der heutigen methodischen Diskussion nicht mehr für adäquat halten, um eine MID festzulegen, wird von einer MID von 2 bis 3 Punkten gesprochen. Herr Cella selbst hat ja in Ihrem Auftrag diese Studie ausgewertet und hat das publiziert jetzt, die Daten des DRS, und arbeitet da mit einer MID von 4 Punkten. Also, da sehen Sie, dass das Ganze im Fluss ist und wir eben aus diesem Grund die Studie, die zur MID gemacht wurde, nicht mehr für ausreichend halten. Also wir halten es für notwendig, da eine neue valide MID zu etablieren, empirisch, aus diesem Grund haben wir auf den Hedges' g zugegriffen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dazu Herr Dr. Schwenke, dann Frau Müller.

**Herr Dr. Schwenke (Ipsen):** Vielleicht erst einmal zu dem FKSI-15, der ja den FKSI-DRS enthält; das sind ja neun der 16 Fragen, wenn Sie schon richtig sagen, dass eine Frage, die dazugekommen ist, zur Lebensqualität zählt, sind es immer noch fünf Fragen, die die Symptomatik betreffen. Das heißt, diesen FKSI-15 komplett zu ignorieren, nur weil da eine Frage dabei ist, die wir in der Tat und auch Herr Cella der Lebensqualität zuordnen, fanden wir überraschend, ich will es einmal so sagen. Zum anderen sehen wir im FKSI-15, egal, wo man ihn nun hinsteckt, einen signifikanten Vorteil. Zum anderen sehen wir im FKSI-DRS für alle MIDs, die man in diesem Range von 2 bis 4 Punkten sich anschauen kann, signifikante Vorteile.

Das heißt, egal, ob man die MID von 2 Punkten, 3 Punkten oder 4 Punkten nimmt, es gibt konsequent durch die Bank signifikante Vorteile für Cabozantinib in diesen Symptomskalen. Von daher ist es für mich in der Tat nicht nachvollziehbar, warum dann hier die MIDs, wo man ja auch bei anderen Fragebögen häufig ein Range hat, siehe den EQ-5D-VAS, wo man auch den Range von 7 bis 10 mm hat, haben wir hier auch ein Range von 2 bis 4 Punkten. In der Tat, es ist noch nicht exakt durchvalidiert, ob es nun genau 2 sind, 3 sind oder 4 sind. Was wir aber sehr schön sehen, ist, dass, egal welchen MID wir nun wählen, wir einen signifikanten Vorteil haben. Von daher ist es für mich nicht ganz nachvollziehbar, warum dann die Responderanalyse nicht akzeptiert wird. Wir gehen davon aus, dass die Responderanalyse adäquat ist und dass hier ein Vorteil besteht.

Vielleicht noch ein Punkt zu den Nebenwirkungen oder den unerwünschten Ereignissen, weil das eben untergegangen ist: Wir sehen bei Cabozantinib in der Tat mehr unerwünschte Ereignisse mit Grad 3 oder 4. Was wir in der Studie allerdings auch sehen, ist, dass weniger Patienten die Studienmedikation abbrechen wegen unerwünschter Ereignisse. Das heißt, hier sehen wir sogar einen Vorteil, was dem entspricht, was Herr Wörmann vorhin gesagt hat: Die Patienten sind sich der Behandlung und des TKI und dieses Sicherheitsprofils bewusst und gehen explizit in diese Studie hinein, weil sie wissen, dass sie einen Überlebensvorteil haben werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dazu noch einmal Frau Wieseler und dann Frau Müller.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielleicht zunächst zu dem letzten Punkt, zu den UEs. Das war auch eine Frage, die ich nach dem Statement von Herrn Eitel habe. Herr Eitel, Sie haben auch gesagt, und Herr Schwenke, Sie haben das jetzt noch einmal vorgetragen, dass es Vorteile bei den SUEs und den Abbrüchen wegen UE gibt, das sehen wir in unseren Daten nicht.

**Herr Dr. Schwenke (Ipsen):** Bei den unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch führen, sehen wir einen signifikanten Vorteil.

**Frau Dr. Wieseler:** Wir nicht. Da gab es ja auch eine Unsicherheit in den Daten, die Sie jetzt korrigiert haben. Wir hatten widersprüchliche Ergebnisse insbesondere zu den Daten, die Sie für das Addendum bei der letzten Bewertung eingereicht haben, das konnten Sie aufklären, und da sind die Raten jetzt identisch, was den Abbruch wegen UE angeht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Schwenke und dann Herr Wilke.

**Herr Dr. Schwenke (Ipsen):** Ja, in der Tat, die Raten sind dieselben. Wenn man sich aber anschaut, dass unter Cabozantinib die Beobachtungszeit doppelt so lang ist und man sich dann das Hazard Ratio anschaut, hat man einen deutlich signifikanten Vorteil für Cabozantinib, weil die Ereignisse, das heißt wirklich der Abbruch, sehr viel später passiert unter Cabozantinib als unter Everolimus.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Herr Wilke.

**Herr Dr. Wilke (Ipsen):** Ich habe eigentlich eher eine generelle Frage. Frau Wieseler, Sie haben jetzt gesagt, es ist gerade eine Menge Methodik und wir untersuchen neu, und wir erforschen neu, was ja zunächst einmal ganz toll ist, dass die Patientenqualitätsdaten jetzt mehr Berücksichtigung finden; aber wir müssen auch davon ausgehen, dass wir mit der bestverfügbaren Evidenz ins Rennen gehen. Im Moment haben wir im Methodenpapier keine anderen Ansätze, keine anderen Methodiken. Mich würde jetzt einmal interessieren, wie wir es denn anders hätten erheben sollen. Im Moment haben Sie gesagt, Sie entwickeln neue Methodiken, es wird darüber nachgedacht, neue Erkenntnisse einzubeziehen und neue Lebensqualitätsforschung einzubeziehen, wie gesagt, super, aber wir mussten ja mit der bestverfügbaren Evidenz agieren.

**Frau Dr. Wieseler:** Also, unser Vorgehen ist konsistent mit unserem Methodenpapier. In dem Methodenpapier beschreiben wir, dass wir validierte MIDs heranziehen und wenn wir die nicht haben, dann greifen wir auf das Hedges' g zurück, und das haben wir eben hier auch gemacht, diese Daten lagen ja vor. Also, das ist unser generelles Vorgehen.

Herr Schwenke, Sie haben darauf hingewiesen, dass, egal, ob ich 2, 3 oder 4 Punkte nehme, immer ein Effekt herauskommt. Unser Problem ist, weder 2 noch 3 noch 4 ist validiert. Das ist unsere Einschätzung deshalb, weil wir nicht diesen validierten MID haben, da haben wir gemäß Methodenpapier auf das Hedges' g zurückgegriffen und sind somit konform mit unserem Methodenpapier.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke bitte. – Herr Rasch, wenn Sie mit dem Kopf schütteln, das kommt nicht ins Protokoll, das bringt deshalb nichts, deshalb würde ich die Energie sparen, – der Tag ist noch lang – oder mich zu Wort melden. – Bitte schön, Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Ipsen):** Das habe ich ja jetzt gemacht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, Sie habe ich ja nicht gemeint, ich habe Herrn Rasch gemeint.

**Herr Dr. Schwenke (Ipsen):** Genau, ich weiß, aber ich habe auch mit dem Kopf geschüttelt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Aber Sie haben sich dazu gemeldet. Das ist der feine Unterschied, ja.

**Herr Dr. Schwenke (Ipsen):** Genau. – Also, wir sehen in der Tat die MID von 3 sehr wohl als validiert. Wir haben eine Validierungsstudie von Cella. Diese MID wurde auch schon akzeptiert in einem früheren Verfahren, und das war nicht vor sechs, sieben Jahren, sondern gerade vor ein paar Monaten mit Axitinib. Von daher sehen wir jetzt hier keinen Grund, auf

Hedges' g zurückzugehen, sondern bleiben bei der Methodik des IQWiG und gehen auf die MID.

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

**Frau Dr. Müller:** Da hatte ich auch eine Frage. Zum Teil haben Sie das jetzt schon in der Diskussion beantwortet zu diesen MIDs. Also, ich habe das jetzt so verstanden, dass das IQWiG sagt, früher haben wir immer MID 3 akzeptiert, jetzt akzeptieren wir die nicht mehr, weil es sozusagen eine neue Diskussion gibt, die sich jetzt entwickelt hat, und ich habe das IQWiG so verstanden, dass Sie jetzt eigentlich gar keine validierte MID mehr sehen und deshalb Hedges' g heranziehen, was natürlich erst anspringt, wenn wir einen riesigen Unterschied haben. Sie dagegen sagen, MID 3 ist aus Ihrer Sicht validiert mit der Cella-Studie, und Sie haben als Sensitivitätsanalysen noch 2 und 4 gerechnet. Jetzt ist meine Frage: Haben Sie das jetzt vorgelegt mit der Stellungnahme, diese Sensitivitätsanalysen? Dann hätte ich noch eine Frage zu den stratifizierten Analysen bei den skelettassoziierten Ereignissen. Aber das können wir danach ansprechen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Erster Teil Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Ipsen):** Vielleicht kann ich auch den zweiten Teil gleich mitklären. Zum ersten Teil! Im Dossier sind dargestellt die MIDs mit dem Schnitt 3 und 4 Punkten. Die zwei Punkte haben wir nachträglich jetzt zwischen der Stellungnahme und der Anhörung noch einmal gerechnet, um einfach zu schauen: Wie sieht es denn da aus, weil zwischendurch ja Herr Cella angemerkt hatte, zwei Punkte könnten auch relevant sein. Deswegen finden Sie das nicht im Dossier, Entschuldigung, das war vielleicht missverständlich ausgedrückt. Wir haben einfach noch einmal geschaut, wie sähe es denn mit zwei Punkten aus, damit wir auf der sicheren Seite sind, und da nichts verpassen.

Zu dem Punkt mit den skelettalen Ereignissen: Da wurde eine Analyse ohne Stratifizierung gerechnet; das war schlichtweg ein Fehler. Wir haben dann die stratifizierte Analyse noch einmal nachgezogen, damit das auch konsistent ist in sich, das hat ja auch dankenswerterweise das IQWiG gesehen, dass hier die stratifizierte Analyse nötig gewesen wäre. Wir haben sie nachgezogen, die ist in der Stellungnahme drin, man sieht keinen Unterschied, wie man das auch erwarten würde, weil die Stratifizierung ja explizit für die Balancierung zwischen den Behandlungsgruppen da ist und diese stratifizierte Analyse, also die Einbeziehung der Strata in die Analyse ja nur eine Prüfung ist, ob die Randomisierung gut funktioniert hat, und in diesem Fall ist alles wunderbar.

(Frau Dr. Müller: Okay, vielen Dank!)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Nur noch einmal ganz kurz zu der MID. Also, die Tatsache, dass eine Studie vorliegt, heißt ja noch nicht, dass wir eine gut validierte MID haben. Es ist tatsächlich so, dass diese MID zunehmend kritisch diskutiert wird und die Standards, die es gibt, um diese MIDs zu validieren, einfach weil da ein ziemlicher Wildwuchs ist. Es gibt Fragebögen, für die bis zu 100 MIDs vorliegen, weil jeder einmal irgendwie irgendetwas gemessen hat. Das haben wir zum Anlass genommen, eben in diese Studie noch einmal hineinzugehen; einfach nur so ein paar Punkte: Da sind 140 Patienten in der Studie, bei denen hat sich

überhaupt nur bei zehn die Lebensqualität verbessert. Auf Basis dieser zehn Patienten soll dann eine MID festgelegt werden. Also, die ganze Population ist in der Änderung ihrer Erkrankung überhaupt nicht geeignet, um eine MID festzulegen. Weil das so wenige Patienten sind, hat man auch jetzt alle Änderungseinstufungen von kleiner Änderung bis großer Änderung irgendwie zusammengefasst, weil man aus diesen zehn Patienten sonst überhaupt nichts machen konnte. Also, das nur, um ganz kurz anzureißen, welche Schwächen diese Studie hat und um noch einmal deutlich zu machen, dass die Tatsache, dass diese MIDs an Bedeutung gewinnen, weil wir stärker auf diese Daten gucken und die Tatsache, dass es da einen relativen Wildwuchs gibt im Moment, uns einfach veranlasst hat, diese Arbeit noch einmal im Detail zu prüfen und dass wir deshalb zu dieser abweichenden Einschätzung gekommen sind von früheren Bewertungen.

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

**Herr Dr. Schwenke (Ipsen):** Ja, ich sehe die Diskussion natürlich auch überall, dass eben immer wieder zu Fragebögen sehr viele MIDs auftauchen. Hier ist es aber so, dass diese MID von 3 Punkten schon akzeptiert wurde, auch von Ihnen. Wir sehen, dass die Diskussion rund um die Methodik entbrannt ist, dass auch in der Konferenz von Cochrane das diskutiert wurde. Es gibt aber noch keine Outcomes; oder habe ich das übersehen? Das heißt, es gibt noch keine Empfehlung, wie man in Zukunft MIDs validieren soll. Vielleicht können Sie mir da Nachhilfe geben. Aber ich will das jetzt nicht zu lange ausführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, ich wollte nur gucken. Wir fangen jetzt mit der Nachhilfe an, jede Minute kostet 100 €, also bitte schön, Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich glaube schon, dass man Ideen hat, wie man das macht. Vielleicht kann man die Nachhilfe darauf beschränken, zu sagen: So nicht! Also, weil die Studie einfach nicht geeignet ist, die zeigt überhaupt keine Veränderung in der Population; damit ist dieser Datensatz nicht gut geeignet, eine Veränderung zu validieren. Das ist ein Hauptproblem. Also, man muss mit einer Population in so eine Studie hineingehen, für die man auch eine Änderung erwartet, zum Beispiel unter einer Therapie, das war hier nicht der Fall, das ist ein wesentlicher Punkt. Sie haben Recht, wir haben diese Validierung schon einmal akzeptiert, auch zusammen mit der Tatsache, dass das damals präspezifiziert war, und wir schätzen das unter der aktuellen Diskussion dieser Methodik jetzt anders ein. Also, ich glaube, wir müssen diesem Verfahren zugestehen, dass wir die aktuelle wissenschaftliche Diskussion abwägen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke. – Also, es hat bis jetzt nichts gekostet.

**Herr Dr. Schwenke (Ipsen):** Also, bisher noch kein neuer Erkenntnisgewinn, nein. – Ich kann mich eigentlich nur wiederholen: Wir sehen die MID, die wurde schon einmal akzeptiert vor nicht allzu langer Zeit. Ich habe immer noch nicht ganz verstanden, welcher Erkenntnisgewinn jetzt in diesen Monaten zustande gekommen ist, dass die Studie jetzt plötzlich überhaupt gar nicht mehr akzeptiert werden kann, aber mehr möchte ich auch nicht sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Eine kurze Nachfrage. Also, hier wurde ja auch der Punkt von Ihnen am Anfang aufgeführt vom pU, mit der Frage, dass diese MID nicht präspezifiziert gewesen wäre. Jetzt ist die Frage: Sie haben ja selber gesagt, es findet im Moment eine intensive methodische Diskussion statt, und es wurde ja auch vom IQWiG hier begründet, warum Sie im Unterschied zu früheren Bewertungen jetzt diese Validierungsstudie anders einschätzen, also die Maßstäbe werden sozusagen in der Diskussion jetzt potenziell höher gehängt. Jetzt ist meine Frage folgende: Sie haben das nicht präspezifiziert gehabt; es ist natürlich auch schwierig –: Sie hätten ja wahrscheinlich nicht die Möglichkeit gehabt, jetzt die aktuelle Diskussion, die jetzt geführt wird, selbst wenn die nun schon soweit wäre, dass man eine neue allgemein anerkannte MID hätte mit einer feineren Methodik präspezifizieren können für eine Studie, die vor Jahren aufgelegt wäre? Das ist so meine Frage, ja, wie gehen Sie denn damit um als Methodiker?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Ipsen):** In der Tat wird hier im Moment diskutiert, wie man überhaupt an die MIDs herankommt. Wir sind ja noch dann weit entfernt davon, die MIDs zu etablieren und dann auch noch zu validieren. Es wird ja diskutiert, wie man die MIDs validiert, nicht wie man genau zu einer MID für den FKSI-DRS oder -15 kommt. Das ist ja noch einmal ein zweiter Schritt. Das heißt, die grundsätzliche Diskussion wird gerade geführt, richtig, Frau Wieseler, sodass man hier eben auf die Sachen zurückgreift, die man bisher kennt, weiß und zur Verfügung hat, bestmögliche Validierung sozusagen, um dann sagen zu können: Wenn ich eine MID nehme – und so haben wir es ja auch gemacht –, wir nehmen die MID, die auch schon akzeptiert wurde, machen noch eine Sensitivitätsanalyse, weil eben diese Studie nicht die endgültige Weisheit ist, das wissen wir auch, sehen aber, wenn man darum herum schaut, genau den gleichen Effekt, sodass wir eben davon ausgehen, dass eine MID irgendwo in diesem Bereich sicherlich absolut sinnvoll ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Ah, doch. Bitte schön, Herr Nell.

**Herr Nell:** Ich habe noch zwei Fragen, und zwar einmal zur Postprogressionstherapie und zum Einfluss auf das Überleben. Wenn man sich das so anguckt, ist es bei Nivolumab zwischen den Armen ziemlich ausgewogen bei den TKIs, es ist etwas weniger im Verum-Arm, und dann interessant war noch, dass knapp 5 Prozent der Patienten dann auch im Kontroll-Arm Everolimus wieder bekommen haben. Könnten Sie uns dazu noch kurz etwas sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön, Frau Heßler.

**Frau Dr. Heßler (Ipsen):** Wir sehen, dass der Anteil der Patienten, die eine weiterfolgende Therapie bekommen haben, ausgeglichen war und bei fast 60 Prozent lag, natürlich haben die Patienten aus dem Cabozantinib-Arm in einem höheren Prozentsatz auch Everolimus bekommen, während, wie Sie richtig sagen, auch im Everolimus-Arm eine geringe Anzahl an Patienten noch einmal mit Everolimus therapiert worden ist. Das liegt daran, dass es dann natürlich einzig und allein in der Entscheidung des Investigators war, welche weiterführende Therapie er einsetzt und bei Therapieunterbrechung oder -abbruch aufgrund von Nebenwirkungen oder welchen Ereignissen auch immer es dann in der Entscheidung des

Investigators ist nach Studienabschluss, welche weiterfolgende Therapie der Patient bekommt. Insgesamt sehen wir aber ein ausgewogenes Verhältnis in den weiter folgenden Therapielinien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Nell.

**Herr Nell:** Das ist aber eine Postprogression, also nicht jetzt Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen?

**Frau Dr. Heßler (Ipsen):** Richtig, das ist Postprogression, aber es kann natürlich sein, wir können es nicht ausschließen, dass ein Patient eine Therapie abgebrochen hat im Everolimus-Arm aufgrund von Nebenwirkungen, irgendwann in die Progression gekommen ist und in irgendeiner weiterfolgenden Linie dann doch noch einmal auf das Everolimus zurückgegriffen worden ist. Das haben wir nicht vorgeschrieben, das war einzig und allein in der Entscheidung des Investigators. Wir können hier nur vorlegen, was wir entsprechend der Verlaufsbögen dokumentiert haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Nell.

**Herr Nell:** Ich habe da noch eine Frage, und zwar zu den Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom. Dazu ist im letzten Jahr von der Firma Ipsen gesagt worden, dass eine Studie aufgelegt worden sei, und da wollte ich nur fragen, ob es jetzt neue Erkenntnisse schon zu dieser Patientengruppe gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Heßler bitte.

**Frau Dr. Heßler (Ipsen):** Die erwähnte Studie ist in Planung, sie ist noch nicht initiiert, weil es sich einfach um eine sehr große Studie handeln soll, die auch eventuell auf europäischer Ebene durchgeführt werden soll, das heißt, da sind wir in der wissenschaftlichen Diskussion mit den entsprechenden Anwendern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Keine.

Dann würde ich Ihnen noch einmal die Möglichkeit geben, Herr Eitel, wenn Sie möchten, kurz zusammenzufassen. Bitte schön.

**Herr Dr. Eitel (Ipsen):** Herr Vorsitzender, meine Damen, meine Herren! Ich möchte mich bei allen Beteiligten für die ausführliche Diskussion bedanken. Ich bin überzeugt, wir konnten den innovativen Charakter von Cabozantinib darlegen. Cabozantinib ist die einzige Substanz in der Monotherapie, die für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in drei klinisch relevanten Endpunkten signifikante Vorteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt hat, ohne dabei die Lebensqualität der Patienten negativ zu beeinflussen. Wir sind der festen Überzeugung, dass Cabozantinib für viele Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Zweitlinie eine wichtige Therapieoption darstellt, die eine wesentliche Lebensverlängerung mit einer adäquaten Lebensqualität verknüpft. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, auch dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das jetzt zu werten haben und in unsere Entscheidung einbeziehen. Danke, dass Sie da waren. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 10.57 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: Cabozantinib**

Stand: Dezember 2016

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

**Cabozantinib**

**zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF**

**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

Axitinib: Beschluss über die Nutzenbewertung nach §35a SGB V vom 21.03.2013  
Nivolumab: Beschluss über die Nutzenbewertung nach §35a SGB V vom 20.10.2016

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 prüfendes Arzneimittel:	
Cabozantinib L01XE26 CABOMETYX™	CABOMETYX ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor).
<b>Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (TKI)</b>	
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.
Sorafenib L01XE05 Nexavar®	Nexavar ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen eine vorherige Interferon-alpha- oder Interleukin-2-basierte Therapie versagt hat oder die für solch eine Therapie nicht geeignet sind.
Lenvatinib L01XE29 Kispix®	Kispix 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.
Axitinib L01XE17 Inlyta®	Inlyta® ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell cancer (RCC) bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin.
<b>Immun-Checkpoint-Inhibitoren</b>	
Nivolumab L01XC17 Opdivo®	<u>Nierenzellkarzinom (RCC)</u> OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.
<b>mTOR-Inhibitoren</b>	
Everolimus L01XE10 Afinitor®	<u>Nierenzellkarzinom</u> Afinitor ist zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom indiziert, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt.

<b>Zytokine</b>	
Interferon alfa-2a L03AB04 Roferon®-A	Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet: - Fortgeschrittenes Nierenzell-Karzinom.
Aldesleukin L03AC01 PROLEUKIN® S	Zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Risikofaktoren, die zu reduziertem Ansprechen und mittlerem Überleben führen, sind: – 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.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

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

### **Inhalt**

Indikation für die Synopse: .....	1
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: .....	1
Systematische Recherche:.....	1
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse .....	3
Cochrane Reviews.....	5
Systematische Reviews .....	8
Leitlinien .....	11
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren .....	30
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	32
Anhang.....	35
Literatur.....	37

### **Indikation für die Synopse:**

Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom nach vorangegangener Therapie.

### **Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:**

siehe: Übersicht Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

### **Systematische Recherche:**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation Nierenzellkarzinom durchgeführt. Die Suche erfolgte in folgenden 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. Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw.

Internetseiten folgender Organisationen gesucht: 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 wurde am 30.03.2016 beendet (Suchzeitraum eingeschränkt auf die letzten 5 Jahre) und ergab 942 Quellen. Eine Folgerecherche, die am 17.11.2016 beendet wurde (Suchzeitraum eingeschränkt auf 31.03.2016 bis 17.11.2016), ergab 178 Quellen. Die Treffer wurden in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Für die Synopse wurden nur die Quellen aus den letzten 5 Jahren berücksichtigt. Insgesamt ergab dies 15 Dokumente, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen:

Akdae	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
CCO	Cancer Care Ontario
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DoR	Duration of response
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
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
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
LoE	Level of evidence
mRCC	metastatic renal cell carcinoma
mTOR	Mammalian target of rapamycin inhibitors
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	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
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><b>G-BA, 2016 [5].</b></p> <p>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 – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet)</p> <p><i>siehe ergänzend auch:</i> <b>IQWiG, 2016 [9,10].</b></p> <p><b>Nivolumab (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</b> (IQWiG-Berichte – Nr. 415)</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 04.04.2016):</b> <u>Nierenzellkarzinom (RCC)</u> OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.</p> <p><b>1) Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie</b> <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Everolimus <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Everolimus:</u> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p><b>2) Patienten nach Vortherapie mit Temsirolimus</b> <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Sunitinib <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sunitinib:</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p><b>G-BA, 2013 [7].</b></p> <p>Zusammenfassende Dokumentation Zusammenfassende Dokumentation Stand: 10. September 2013 über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Axitinib</p> <p><i>siehe ergänzend auch:</i> <b>IQWiG, 2012 [8].</b></p> <p><b>Axitinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</b> (IQWiG-Berichte – Nr. 149)</p>	<p><b>Fazit:</b> <u>Zugelassenes Anwendungsgebiet von Axitinib (Inlyta®) gemäß Fachinformation1 (Stand: September 2012):</u> Inlyta® ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> a) Nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib: Everolimus</p> <p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u> a) Nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib: Ein Zusatznutzen von Axitinib nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus ist <b>nicht belegt</b>.</p>
<p><b>G-BA, 2009 [6].</b></p>	<p><b>Fazit:</b></p>

<p>Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XI - Besondere Arzneimittel Besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V bei der Behandlung des metastasierten und/oder fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms: Everolimus</p>	<p>Everolimushaltige Arzneimittel werden als besondere Arzneimittel gemäß § 73d SGB V in Anlage XI aufgenommen, weil Sie die Kriterien des § 73d SGB V erfüllen.</p> <p>Bei Everolimus bezieht sich das Verfahren zur Verordnung besonderer Arzneimittel auf die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt.</p>
--	--

## Cochrane Reviews

<p><b>Coppin C et al., 2011 [3].</b></p> <p>Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To provide a systematic and regularly updated review of randomized studies testing targeted agents in advanced renal cell cancer.</p> <p>To identify the type and degree of clinical benefit of targeted agents over the prevailing standard of care</p> <hr/> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><u>Population:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Adults with metastatic or locally inoperable renal cell carcinoma, histologically verified at presentation or relapse.</li> <li>– Patients may or may not have received prior systemic therapy [FB-Med: Hier nur Ergebnisse von Studien dargestellt, in denen die Mehrzahl der Patienten vorbehandelt wurden]</li> </ul> <p><u>Intervention:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Agents with known or presumed molecular targets and known or presumed anti-angiogenesis agents</li> <li>– Classic immunotherapy agents, including recombinant cytokines and their predecessors, were excluded from this definition of targeted therapy, but may have been included as part of the regimen in any study arm.</li> </ul> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– different dose and/or schedule of the same agent(s)</li> <li>– placebo or hormonal control</li> <li>– cytokine control (interferon-alfa)</li> <li>– targeted agent</li> </ul> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– achievement of tumour shrinkage or disease stabilization according to commonly recognized criteria</li> <li>– overall survival or progression-free survival</li> <li>– quality-of-life outcomes</li> <li>– adverse events</li> </ul> <p><u>Suchzeitraum:</u></p> <p>January 2000 to June 2010.</p> <p><u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> 28 eligible trials were identified, 26 RCTs (n=8603)</p> <p><u>Qualitätsbewertung der Studien:</u></p> <p style="text-align: center;">Cochrane Risk of Bias</p>
--	---

### 3. Ergebnisdarstellung

*In Synopse nur Ergebnisse zum second-line treatment dargestellt:*

#### Pazopanib

The study of pazopanib 800 mg daily vs placebo (2:1 randomisation) included 202 patients after prior cytokine...The primary outcome of PFS was significantly improved in both cytokine-pretreated and treatment-naïve patients (all patients median PFS 9.2 vs 4.2 months, HR 0.46; cytokine-pretreated HR 0.54, and treatment-naïve patients HR 0.40; all  $P < 0.001$ , overlapping 95% CIs). OS was similar for pazopanib-assigned and placebo-assigned patients (median OS 22.9 vs 20.5 months, HR 0.91,  $P = 0.22$ ) but 54% of the latter received pazopanib after progression.

#### Axitinib

Axitinib is the most recently reported active oral VEGFR inhibitor from the second-line phase III AXIS study (FB Med: vs. Sorafenib) of 723 patients who had received one prior agent reflecting the range of current choices for first-line therapy (sunitinib 54%, cytokine 35%, other 11%)...PFS was significantly better for axitinib than sorafenib regardless of prior treatment (median PFS for all patients was 6.7 vs 4.7 months, HR 0.67,  $P < 0.001$ ; HR 0.74 after prior sunitinib, HR 0.46 after cytokine).

AE: Axitinib had more all-grade hypertension (40 vs 29%) and hypothyroidism (19 vs 8%) than sorafenib, considered on-target effects and consistent with axitinib having more selective action against VEGFRs. Axitinib also had more fatigue and dysphonia but less hand-foot syndrome, rash, and alopecia.

#### Everolimus

RECORD-1 compared everolimus 10 mg daily with placebo in 410 patients with progressive disease  $\leq 6$  months of sunitinib and/or sorafenib treatment. The primary endpoint of PFS by independent central review was improved (median PFS 4.9 vs 1.9 months, HR 0.33,  $P < 0.001$ ).

#### **Second-line targeted agent after VEGFR inhibitor failure**

After first-line cytokine: based on preliminary data, axitinib may be superior to sorafenib. Pazopanib is an available alternative. After first-line sunitinib: everolimus; axitinib appears to have a higher response rate. After first-line sorafenib: everolimus yields prolonged PFS, but few objective responses, and unchanged overall HRQL. After first-line temsirolimus or BEV + IFN- $\alpha$  : no trials available.

#### Referenzen

13. 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

	<p>Renal cancer Global Evaluation Trial . J Clin Oncol 2009 ; 27 :3312 – 8.</p> <p>21. 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 – 8.</p> <p>23. Rini BI , Escudier B , Tomczak P et al .Axitinib versus sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma: results of phase III AXIS trial. J Clin Oncol 2011 ; 29 ( Suppl. ); abstract 4503</p> <p>26. Motzer RJ , Escudier B , Oudard S et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial . Lancet 2008 ; 372 : 449 – 56</p>
	<p><b>4. Fazit der Autoren</b></p> <p><i>Several trials examined agents in the second-line setting. After cytokine therapy, sorafenib (one study) and pazopanib (one study) prolonged PFS over placebo. A preliminary report of the investigational VEGF receptor inhibitor axitinib gave superior PFS to sorafenib after either prior cytokine or prior sunitinib treatment. After cancer progression ≤ 6 months of sunitinib and/or sorafenib therapy, everolimus prolonged PFS.</i></p> <p><u>FB Med:</u> direkter Vergleich nur für Axitinib vs. Sorafenib.</p>

## Systematische Reviews

<p><b>Albiges L et al., 2015 [1].</b></p> <p><b>EAU – European Association of Urology</b></p> <p>A Systematic Review of Sequencing and Combinations of Systemic Therapy in Metastatic Renal Cancer</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To systematically review relevant literature comparing the clinical effectiveness and harms of different sequencing and combinations of systemic targeted therapies for mRCC.</p>
	<p><b>2. Methodik</b></p> <p>Population: keine näheren Angaben</p> <p>Intervention: combining or sequencing systemic targeted therapies</p> <p>Komparator: aktive Substanz oder Placebo</p> <p>Endpunkt: primary endpoints: PFS, OS,</p> <p>Suchzeitraum: the original EAU search was updated (covering the period from January 1, 2000, to September 30, 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> <p>Datenbanken: Medline, Medline In- Process, Embase, Cochrane Controlled Trials Register (Cochrane Library, Issue 8, 2013), and the Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information System. The search was complemented by additional sources including systematic reviews from the Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Library, Issue 8, 2013), recent conference proceedings of the American Society of Clinical Oncology and European Society of Medical Oncology, ongoing trials from clinicaltrials.gov and the World Health Organisation International Clinical Trials Registry</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): n=24 RCTs (n= 9589 Patienten) für qualitative Betrachtung, n=4 für metaanalytische Auswertung</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool</p>
	<p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><u>RoB</u>: There were generally low risks of bias across studies; however, clinical and methodological heterogeneity prevented pooling of data for most studies.</p> <p><u>Cytokine pretreated patients</u></p> <p>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.</p> <p>Sunitinib, or other VEGF/VEGFR inhibiting therapies, have widely become the</p>

standard of care in the first-line setting.

post-VEGF/VEGFR inhibition setting

studies investigating sequencing beyond the first-line setting had broad inclusion criteria and no stratification based on prognostic criteria!

RCTs support the use of both mTOR inhibitors and VEGFR inhibition in the VEGFR TKI-resistant setting.

AXIS trial is the only RCT comparing two TKIs (axitinib vs. sorafenib) following first-line VEGF inhibition: difference in PFS was significant in the favour of axitinib versus sorafenib, the gain in PFS was short, and no difference in OS was detected in the final analysis.

INTORSECT study: direct comparison between different classes of agents (temsirolimus, ie, an mTOR inhibitor, vs sorafenib, ie, a VEGFR TKI) following progression on sunitinib, but it failed to define an optimal sequence because there was no statistical significant difference in PFS.

RECORD-1 phase 3 RCT, designed to evaluate the mTOR inhibitor everolimus as second-line treatment versus placebo, have to be interpreted with caution because only 21% of the patients (53% received two previous treatments including one VEGFR inhibition plus cytokine) were purely second-line post sunitinib.

Kurzzusammenfassung der Studien siehe Table 1:

**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
<b>Cytokine pretreated</b>				
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
<b>VEGF inhibition refractory</b>				
Everolimus vs placebo RECORD-1 [7,12,24]	Phase 3	Overall population: 416 Pure second-line setting after one TKI: 21% (n = 89) Following cytokine and one TKI: 53% (n = 219)	Overall population: 4.6 vs 1.8 Post one TKI: 5.2 vs 1.8 Post sunitinib: 4.6 vs 1.8	Overall population: 14.8 vs 14.4 Survival corrected for crossover was 1.9-fold longer with everolimus
Axitinib vs sorafenib AXIS [4,43]	Phase 3	723 Sunitinib pretreated: 54% (n = 389)	Overall population: 8.3 vs 5.7 Postsunitinib: 4.8 vs 3.4	Overall population: 20.1 vs 19.2
Temsirolimus vs sorafenib INTORSECT [11]	Phase 3	512	4.3 vs 3.9	12.3 vs 16.6
Sunitinib/Everolimus vs Everolimus/Sunitinib RECORD-3 [21]	Phase 3	471 51.6% and 53.7% of patients, respectively, received second line within the clinical trial	PFS1: 10.7 vs 7.9 Combined PFS 1 + 2: 25.8 vs 21.1	32 vs 22.4
Sorafenib/Sunitinib vs Sunitinib/Sorafenib SWITCH-1 [12]	Phase 3	365 57% and 42% of patients, respectively, received second line within the clinical trial	PFS 1: NS HR: 1.19; p = 0.92 Combined PFS 1 + 2: NS HR: 1.01; p = 0.54	NS HR: 0.997; p = 0.49
<b>Third line</b>				
Everolimus vs placebo RECORD-1 [7,12,24]	Phase 3	Pure third line after two TKIs: 26% (n = 108)	4 vs 1.8	-
Dovitinib vs sorafenib GOLD [22]	Phase 3	570	3.7 vs 3.6	11.1 vs 11.0 Interim analysis

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:** Summarizing the available evidence, it can be concluded that both everolimus and axitinib are valid options after first-line VEGF/VEGFR inhibition failure. Sorafenib, in view of the recent OS results of the INTORSECT trial, might be considered as an alternative option. However, current PFS of second-line treatment is limited, with a median of 4–5 mo.

#### 5. Hinweise durch FB Med

RCTs hatten häufig inhomogen vorbehandelte Studienpopulationen, siehe Tabelle 1 (oben); Aussagen sind somit einem hohen Verzerrungsrisiko unterworfen

## Leitlinien

<p><b>NCCN, 2016 [15].</b></p> <p><b>Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)</b></p> <p>Kidney Cancer. Version 02.2017</p>	<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology</p>
	<p><b>Methodik</b></p> <p><u>Grundlage der Leitlinie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Update der LL-Version von 1.2017</li> <li>• Suchzeitraum: 07/15/15 until 07/15/16 in PubMed</li> </ul> <p>LoE / GoR</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"> <li>- Extent of data (e.g., number of trials, size of trials, clinical observations only),</li> <li>- Consistency of data (e.g., similar or conflicting results across available studies or observations), and</li> <li>- 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).</li> </ul> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p><b>NCCN Categories of Evidence and Consensus</b></p> <p><b>Category 1:</b> Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 2A:</b> Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 2B:</b> Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 3:</b> Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</p> <p><b>All recommendations are category 2A unless otherwise noted.</b></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><b>Empfehlungen</b></p> <p>Siehe Anhang Abbildung 1 und Abbildung 2.</p>

### **Targeted Therapy**

Targeted therapy utilizing tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and anti-VEGF antibodies is widely used in first- and second-line treatments. To date, seven such agents have been approved by the FDA for the treatment of advanced RCC: sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, temsirolimus, everolimus, and bevacizumab in combination with interferon.

### **Subsequent Therapy for Patients with Predominantly Clear Cell Carcinoma**

#### **Cabozantinib**

with everolimus). The longer PFS and increased OS with cabozantinib when compared to everolimus makes cabozantinib a preferred choice in the second-line setting for advanced RCC.

Based on the METEOR trial results,<sup>131,132</sup> the NCCN Panel has included cabozantinib as a category 1 preferred subsequent therapy option.

#### **Referenzen**

131. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*

2015;373:1814-1823. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406150>.

132. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*

2016;17:917-927. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27279544>.

#### **Nivolumab**

Based on the results of the CheckMate 025<sup>133</sup> trial demonstrating superior OS with nivolumab compared with everolimus, the NCCN Panel has included nivolumab as a category 1, preferred subsequent therapy option

#### **Referenzen**

133. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*

2015;373:1803-1813. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406148>.

#### **Lenvatinib**

Lenvatinib plus everolimus is listed as a category 1 recommendation for subsequent therapy by the NCCN Kidney Cancer Panel.

#### **Referenzen**

137. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26482279>.

138. Motzer RJ, Hutson TE, Ren M, et al. Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Lancet Oncol* 2016;17:e4-5. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26758760>.

### Axitinib

Axitinib is listed as a category 1 recommendation as a subsequent therapy option by the NCCN Kidney Cancer Panel.

### Referenzen

140. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931-1939. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056247>.

141. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, 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;14:552-562. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23598172>.

142. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23391371>.

### Everolimus

Everolimus is listed as a category 2A subsequent therapy option in the NCCN Guidelines. It is important to note that two recent randomized phase III trials (discussed in sections above) compared the efficacy of everolimus with nivolumab and cabozantinib. The results of the CheckMate 025<sup>133</sup> trial demonstrated superior OS with nivolumab compared with everolimus. The METEOR trial<sup>131</sup> demonstrated longer PFS and OS with cabozantinib when compared to everolimus. Based on the results of these two phase III trials, eligible patients should preferentially receive either nivolumab or cabozantinib over everolimus.

### Referenzen

131. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*

133. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803-1813. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406148>.

143. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449-456. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653228>.

144. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116:4256-4265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20549832>.

### Sorafenib

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.<sup>147,148</sup> Sorafenib is listed as a category 2A subsequent therapy option.

### Referenzen

145. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125-134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215530>.

146. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451442>.

147. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652053>.

148. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20806321>.

### **Sunitinib**

one agent over another.<sup>150-154</sup> Sunitinib is considered a category 2A subsequent therapy option.

### **Referenzen**

149. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295:2516-2524. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16757724>.

150. Dudek AZ, Zolnierek J, Dham A, et al. Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009;115:61-67. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19051290>.

151. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18692304>.

152. Sablin MP, Negrier S, Ravaud A, et al. Sequential sorafenib and sunitinib for renal cell carcinoma. *J Urol* 2009;182:29-34; discussion 34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19447417>.

153. 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:Abstract 5123. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15\\_suppl/5123](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/5123).

154. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19321976>.

### **Pazopanib**

Based on the above data, the NCCN Kidney Cancer Panel considers pazopanib a category 2A subsequent therapy option.

### **Referenzen**

108. Stemberg 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20100962>.

	<p>155. Hainsworth JD, Rubin MS, Arrowsmith ER, et al. Pazopanib as second-line treatment after sunitinib or bevacizumab in patients with advanced renal cell carcinoma: a Sarah Cannon Oncology Research Consortium Phase II Trial. Clin Genitourin Cancer 2013;11:270-275. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23665131">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23665131</a>.</p> <p>156. Matrana MR, Duran C, Shetty A, et al. Outcomes of patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with pazopanib after disease progression with other targeted therapies. Eur J Cancer 2013;49:3169-3175. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23810246">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23810246</a>.</p> <p><b><u>Temsirolimus</u></b></p> <p>shortened response to first-line TKI, mTOR inhibition may be considered as second-line therapy.<sup>160</sup> The NCCN Panel considers temsirolimus a category 2B subsequent therapy option.</p> <p><b><u>Referenzen</u></b></p> <p>160. Hwang C, Heath EI. The Judgment of Paris: treatment dilemmas in advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2014;32:729-734. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24516012">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24516012</a>.</p> <p><b><u>IL-2</u></b></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>
<p><b>Ljungberg B, 2016 [14].</b></p> <p><b>European Association of Urology (EAU)</b></p> <p>Guidelines on renal cell carcinoma.</p>	<p>The European Association of Urology (EAU) Renal Cell Cancer (RCC)</p> <p><b>Methodik</b></p> <p><b><u>Grundlage der Leitlinie</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Update of the 2015 publication</li> <li>• Suchzeitraum: 1st January 2013 to 30th July 2015</li> <li>• The search was limited to studies representing high levels of evidence only (i.e. systematic reviews (SRs) with meta-analysis, randomised controlled trials (RCTs), and prospective non-randomised comparative studies only) published in the English language.</li> </ul> <p>LoE / GoR</p> <p>References used in this text are assessed according to their level of evidence (LE) and Guidelines are given a grade of recommendation (GR), according to a classification system modified from the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence.<sup>1</sup></p> <p><b>Empfehlungen</b></p> <p><b><u>Systemic therapy for advanced/metastatic RCC</u></b></p> <p><i>Summary of evidence and recommendations for immunotherapy in</i></p>

<sup>1</sup> <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>

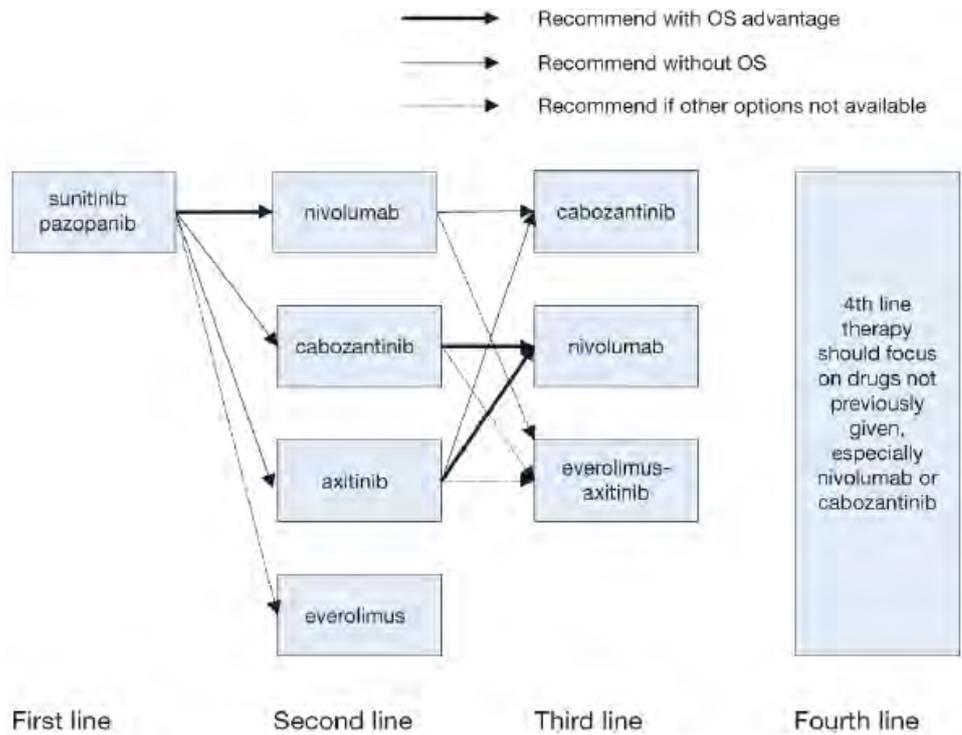
**mRCC**

Summary of evidence	LE
intermediate-risk tumours.	
Vaccination therapy with tumour antigen 5T4 showed no survival benefit over first-line standard therapy.	1b
Cytokine combinations, with or without additional chemotherapy, do not improve OS compared with monotherapy.	1b
Nivolumab leads to superior OS compared to everolimus in patients failing one or two lines of VEGF-targeted therapy.	1b

Recommendations	GR
Nivolumab is strongly recommended after one or two lines of VEGF-targeted therapy in metastatic RCC.	A
Monotherapy with IFN- $\alpha$ or HD bolus IL-2 is not routinely recommended as first-line therapy in metastatic RCC.	A

*HD=high-dose; IL=interleukin; INF=interferon; OS=overall survival; PFS=progression-free survival; PS=performance status; VEGF=vascular endothelial growth factor.*

**Recommendations for patients with metastatic ccRCC who have failed one or more lines of VEGF targeted therapy**



Siehe auch Anhang, Abbildung 3.

	<p><i>7.4.6.3. Summary of evidence and recommendations for systemic therapy in mRCC</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="475 226 1337 259">Summary of evidence</th> <th data-bbox="1337 226 1406 259">LE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="475 259 1337 327">VEGF TKIs increase PFS and/or OS as both first-line and second-line treatments for clear-cell mRCC.</td> <td data-bbox="1337 259 1406 327">1b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="475 327 1337 394">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.</td> <td data-bbox="1337 327 1406 394">1b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="475 394 1337 427">Sunitinib is more effective than IFN-<math>\alpha</math> in treatment-naïve patients.</td> <td data-bbox="1337 394 1406 427">1b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="475 427 1337 495">Bevacizumab plus IFN-<math>\alpha</math> is more effective than IFN-<math>\alpha</math> in treatment-naïve low-risk and intermediate-risk patients.</td> <td data-bbox="1337 427 1406 495">1b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="475 495 1337 562">Pazopanib is superior to placebo in both naïve mRCC patients and post-cytokine patients.</td> <td data-bbox="1337 495 1406 562">1b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="475 562 1337 595">Pazopanib is not inferior to sunitinib in clear-cell mRCC patients.</td> <td data-bbox="1337 562 1406 595">1b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="475 595 1337 629">Temsirolimus monotherapy prolongs OS compared to IFN-<math>\alpha</math> in poor-risk mRCC.</td> <td data-bbox="1337 595 1406 629">1b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="475 629 1337 696">Nivolumab is superior to everolimus in terms of OS and adverse events in patients failing one or two lines of VEGF-targeted therapy.</td> <td data-bbox="1337 629 1406 696">1b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="475 696 1337 763">Cabozantinib is superior to everolimus in terms of PFS in patients failing one or more lines of VEGF-targeted therapy.</td> <td data-bbox="1337 696 1406 763">1b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="475 763 1337 831">Everolimus prolongs PFS in patients who have previously failed or are intolerant of VEGF-targeted therapy.</td> <td data-bbox="1337 763 1406 831">1b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="475 831 1337 920">Sorafenib has broad activity in a spectrum of settings in clear-cell renal cancer patients previously treated with cytokine or targeted therapies. It is inferior to axitinib in both sunitinib or cytokine pre-treated patients.</td> <td data-bbox="1337 831 1406 920">4</td> </tr> <tr> <td data-bbox="475 920 1337 987">Both mTOR inhibitors (everolimus and temsirolimus) and VEGF-targeted therapies (sunitinib or sorafenib) can be used in non-clear cell RCC.</td> <td data-bbox="1337 920 1406 987">3</td> </tr> <tr> <td data-bbox="475 987 1337 1021">No combination has proven to be better than single-agent therapy.</td> <td data-bbox="1337 987 1406 1021">1a</td> </tr> </tbody> </table>	Summary of evidence	LE	VEGF TKIs increase PFS and/or OS as both first-line and second-line treatments for clear-cell mRCC.	1b	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.	1b	Sunitinib is more effective than IFN- $\alpha$ in treatment-naïve patients.	1b	Bevacizumab plus IFN- $\alpha$ is more effective than IFN- $\alpha$ in treatment-naïve low-risk and intermediate-risk patients.	1b	Pazopanib is superior to placebo in both naïve mRCC patients and post-cytokine patients.	1b	Pazopanib is not inferior to sunitinib in clear-cell mRCC patients.	1b	Temsirolimus monotherapy prolongs OS compared to IFN- $\alpha$ in poor-risk mRCC.	1b	Nivolumab is superior to everolimus in terms of OS and adverse events in patients failing one or two lines of VEGF-targeted therapy.	1b	Cabozantinib is superior to everolimus in terms of PFS in patients failing one or more lines of VEGF-targeted therapy.	1b	Everolimus prolongs PFS in patients who have previously failed or are intolerant of VEGF-targeted therapy.	1b	Sorafenib has broad activity in a spectrum of settings in clear-cell renal cancer patients previously treated with cytokine or targeted therapies. It is inferior to axitinib in both sunitinib or cytokine pre-treated patients.	4	Both mTOR inhibitors (everolimus and temsirolimus) and VEGF-targeted therapies (sunitinib or sorafenib) can be used in non-clear cell RCC.	3	No combination has proven to be better than single-agent therapy.	1a
Summary of evidence	LE																												
VEGF TKIs increase PFS and/or OS as both first-line and second-line treatments for clear-cell mRCC.	1b																												
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.	1b																												
Sunitinib is more effective than IFN- $\alpha$ in treatment-naïve patients.	1b																												
Bevacizumab plus IFN- $\alpha$ is more effective than IFN- $\alpha$ in treatment-naïve low-risk and intermediate-risk patients.	1b																												
Pazopanib is superior to placebo in both naïve mRCC patients and post-cytokine patients.	1b																												
Pazopanib is not inferior to sunitinib in clear-cell mRCC patients.	1b																												
Temsirolimus monotherapy prolongs OS compared to IFN- $\alpha$ in poor-risk mRCC.	1b																												
Nivolumab is superior to everolimus in terms of OS and adverse events in patients failing one or two lines of VEGF-targeted therapy.	1b																												
Cabozantinib is superior to everolimus in terms of PFS in patients failing one or more lines of VEGF-targeted therapy.	1b																												
Everolimus prolongs PFS in patients who have previously failed or are intolerant of VEGF-targeted therapy.	1b																												
Sorafenib has broad activity in a spectrum of settings in clear-cell renal cancer patients previously treated with cytokine or targeted therapies. It is inferior to axitinib in both sunitinib or cytokine pre-treated patients.	4																												
Both mTOR inhibitors (everolimus and temsirolimus) and VEGF-targeted therapies (sunitinib or sorafenib) can be used in non-clear cell RCC.	3																												
No combination has proven to be better than single-agent therapy.	1a																												
<p><b>Benahmed N et al., 2015 [2].</b></p> <p><b>Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)</b></p> <p>Renal cancer in adults: diagnosis, treatment and follow-up</p>	<p>Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)</p> <p>Diagnosis, staging, treatment and follow-up of patients with confirmed renal cancer</p> <p><b>Methodik</b></p> <p><u>Grundlage der Leitlinie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Firstly, clinical questions were developed in collaboration with members of the Guideline Development Group. Secondly a literature review was conducted (including a search for recent, high quality guidelines). Thirdly, on the basis of the results of the literature review, recommendations were formulated and graded according to the GRADE approach.</li> <li>• This guideline was developed as a result of a collaboration between multidisciplinary groups of practising clinicians and KCE experts. Guideline development and literature review expertise, support, and facilitation were provided by the KCE Expert Team.</li> <li>• Search period for guidelines: <math>\geq</math> 2009-2014</li> <li>• We first looked for high quality guidelines based on a valid and sufficiently documented systematic search and reporting of the underlying evidence; in some cases, comprehensive guidelines are only based on a systematic review for a part of the clinical questions, as resources often are not sufficient to cover all clinical recommendations. In this case, we only took over recommendations based on a systematic search of the evidence. We mentioned this per</li> </ul>																												

clinical question. Recommendations from foreign guidelines were submitted to the GDG to validate their applicability in the Belgian context. If no high-quality, recent guidelines relevant to the research question are available, the general approach began with the search for systematic reviews. In addition to a search in OVID Medline, the National Guideline Clearinghouse and the GIN database were searched to identify relevant guidelines.

- For each research question, a search for systematic reviews was conducted in MEDLINE, Embase and the Cochrane Library (Cochrane Database of Renal cancer in adults Systematic Reviews, DARE and HTA database). If a recent high quality systematic review was available, a search for primary studies published after the search date of the review was performed in MEDLINE, Embase and CENTRAL
- Quality appraisal: Critical appraisal of each study was performed by a single KCE expert. In case of doubt, a second KCE expert was consulted. The AGREE II instrument was used to evaluate the methodological quality of the identified international guidelines. Selected (systematic) reviews were critically appraised using the AMSTAR checklist<sup>2</sup>. Retrieved diagnostic studies were assessed for the risk of bias by means of the QUADAS-2 tool.
- The quality appraisal of RCTs for therapeutic interventions was performed using the "Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias".

### LoE

**Table 1 – A summary of the GRADE approach to grading the quality of evidence for each outcome**

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 3. Indirectness 4. Imprecision 5. Publication bias	1. Large effect 2. Dose-response 3. All plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect or would suggest a spurious effect if no effect was observed	High (⊕⊕⊕⊕) Moderate (⊕⊕⊕⊖) Low (⊕⊕⊖⊖) Very low (⊕⊖⊖⊖)
Observational studies	Low			

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. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1311-6.

**Table 2 – Levels of evidence according to the GRADE system**

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 or case series.
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.	

Source: Balsheim H, Helfand M, Schönemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-6.

### GoR

The strength of each recommendation was assigned using the GRADE system.

**Table 4 – Strength of recommendations according to the GRADE system**

Grade	Definition
<b>Strong</b>	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> ).
<b>Weak</b>	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
<b>Balance between desirable and undesirable effects</b>	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.
<b>Quality of evidence</b>	The higher the quality of evidence, the higher the likelihood that a strong recommendation is warranted.
<b>Values and preferences</b>	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.
<b>Costs (resource allocation)</b>	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

### Second-line Treatment

#### Conclusion

- 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 one prior chemotherapy or immune/hormonal therapy, Cediranib improves PFS, partial response rate, stable disease rate or tumour size in mRCC patients in comparison with placebo.

- After systemic treatment other than VEGF pathway targeted therapy, Tivozanib improves PFS in mRCC patients in comparison with placebo.
- After immunotherapy, chemotherapy or hormonal therapy, improvement by Tivozanib in PFS in mRCC patients in comparison with sorafenib is not statistically significant. Only pooled results (naïve and previous therapy) were reported for OS, ORR and HRQoL.
- After VEGF-pathway therapy (sunitinib, sorafenib or both), IFN, IL-2, chemotherapy or bevacizumab, Everolimus improves PFS in mRCC patients in comparison with placebo. This advantage is maintained in elderly and in patients previously intolerant to sorafenib. However, it is not the case for patients previously intolerant to sunitinib. In addition, Everolimus does not improve OS in CC mRCC patients.
- After previous treatment with sunitinib, bevacizumab plus IFN- $\alpha$ , temsirolimus or cytokine, Axitinib improved PFS in comparison with Sorafenib in CC mRCC but no statistically significant difference in OS and QoL is observed.
- After sunitinib, Temsirolimus does not improve PFS, OS or ORR in mRCC patients in comparison with sorafenib.
- After cytokine treatment, there are no statistically significant difference in PFS and OS in patients treated with lapatinib or hormones.

Recommendations	Strength of Recommendation	Level of Evidence
• Sorafenib can be considered as second-line treatment in clear cell metastatic renal cell carcinoma.	Strong	High
• Pazopanib, sunitinib or sorafenib can be considered in metastatic renal cell carcinoma patients previously treated with cytokines (IFN- $\alpha$ , IL-2).	Strong	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- $\alpha$ , IL-2).	Strong	Low
• Axitinib is recommended in metastatic renal cell carcinoma patients previously treated with VEGF-pathway targeted therapy or cytokines.	Strong	Low

*Note: Axitinib is reimbursed after a failure of first line treatment with TKI or cytokine.*

### Referenzen

#### 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

	<p>safety of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: follow-up of patients from phase III TARGET. <i>European journal of cancer (Oxford, England : 1990)</i>. 2010;46(13):2432-40.</p> <p>Everolimus:</p> <p>119. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Porta C, Hutson TE, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. <i>Lancet</i>. 2008;372:449-56.</p> <p>165. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: Final results and analysis of prognostic factors. <i>Cancer</i>. 2010;116(18):4256-65.</p> <p>166. White DA, Camus P, Endo M, Escudier B, Calvo E, Akaza H, et al. Noninfectious pneumonitis after everolimus therapy for advanced renal cell carcinoma. <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i>. 2010;182(3):396-403.</p> <p>167. Beaumont JL, Butt Z, Baladi J, Motzer RJ, Haas T, Hollaender N, et al. Patient-reported outcomes in a phase iii study of everolimus versus placebo in patients with metastatic carcinoma of the kidney that has progressed on vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy. <i>Oncologist</i>. 2011;16(5):632-40.</p> <p>168. Tsukamoto T, Shinohara N, Tsuchiya N, Hamamoto Y, Maruoka M, Fujimoto H, et al. Phase III trial of everolimus in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of Japanese patients from RECORD-1. <i>Japanese journal of clinical oncology</i>. 2011;41(1):17-24.</p> <p>169. Bracarda S, Hutson TE, Porta C, Figlin RA, Calvo E, Grunwald V, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma patients intolerant to previous VEGFr-TKI therapy: A RECORD-1 subgroup analysis. <i>Br. J. Cancer</i>. 2012;106(9):1475-80.</p> <p>170. Calvo E, Escudier B, Motzer RJ, Oudard S, Hutson TE, Porta C, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. <i>Eur. J. Cancer</i>. 2012;48(3):333-9.</p> <p>171. Porta C, Calvo E, Climent MA, Vaishampayan U, Osanto S, Ravaud A, et al. Efficacy and safety of everolimus in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma: an exploratory analysis of the outcomes of elderly patients in the RECORD-1 Trial. <i>European urology</i>. 2012;61(4):826-33.</p> <p>172. Blesius A, Beuselinck B, Chevreau C, Ravaud A, Rolland F, Oudard S, et al. Are tyrosine kinase inhibitors still active in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with a tyrosine kinase inhibitor and everolimus? Experience of 36 patients treated in France in the RECORD-1 Trial. <i>Clinical genitourinary cancer</i>. 2013;11(2):128-33.</p> <p>Axitinib:</p> <p>173. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczyluk C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. <i>Lancet</i>. 2011;378(9807):1931-9.</p> <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>
<p><b>Leitlinienprogramm Onkologie, 2015</b></p>	<p>Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH); Federführende Fachgesellschaften: DGU, DGHO</p>

<p><b>[12].</b></p> <p>S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms</p> <p>Version 1.0 – 09.2015</p> <p>sowie</p> <p><b>Leitlinienprogramm Onkologie, 2015 [13].</b></p> <p>Leitlinienreport S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms</p> <p>Version 1.0 – 09.2015</p>	<p><b>Methodik</b></p> <p><u>Grundlage der Leitlinie<sup>2</sup></u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für die Erstellung der Leitlinie wurden zunächst durch die Leitliniengruppe prioritäre Fragestellungen definiert, relevante Fragestellungen gesammelt und beim Kick-off-Treffen der Leitliniengruppe am 29.10.2012 konkretisiert und konsentiert.</li> <li>• Leitlinienadaption: Die Suche nach publizierten Leitlinien zu Diagnostik und Therapie des Nierenzellkarzinoms wurde im August 2012 durchgeführt und mittels DELBI Auswahl getroffen</li> <li>• Diagnostik, direkter Vergleich systemischer Therapien wurde durch das Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie der Donau-Universität Krems durchgeführt und Literaturstellen ausgewählt und mittels GRADE-Methodik bewertet</li> <li>• 3 Konsensuskonferenzen mit TED-Abstimmung, finale schriftliche Abstimmung</li> </ul> <p><u>Literaturrecherche:</u> Januar 2013, Systematische Aktualisierungsrecherche mit Pubmed für den Zeitraum von Januar 2013 bis Januar 2014, durchgeführt am 26.01.2014</p> <p>LoE: Verwendung von System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</p> <p><b>Tabelle 3: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Grad</th> <th>Beschreibung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1++</td> <td>Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)</td> </tr> <tr> <td>1+</td> <td>Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)</td> </tr> <tr> <td>1-</td> <td>Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)</td> </tr> <tr> <td>2++</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>2+</td> <td>Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist</td> </tr> <tr> <td>2-</td> <td>Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Expertenmeinung</td> </tr> </tbody> </table>	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
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																		

<sup>2</sup> Leitlinienreport S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: [http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx\\_sbdownloader/LL\\_Nierenzell\\_LLReport\\_1.0.pdf](http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Nierenzell_LLReport_1.0.pdf)

## GoR

**Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung**

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

**Tabelle 5: Konsensusstärke**

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

### 2.2.3. 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.

### 2.2.4. Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Experten-konsens (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.

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 3 Jahre geschätzt.

## Empfehlungen

*Zielgerichtete Therapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms (Die Empfehlungen basieren auf einer systematischen Literaturrecherche (Suchdatum: Januar 2013).)*

### 7.5.2. Zweitlinientherapie

In der Zweitlinientherapie nach Sunitinib oder Zytokinen soll Axitinib verwendet werden. Für Axitinib nach Bevacizumab, Pazopanib oder Temsirolimus liegen keine ausreichenden Daten vor. (*Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 1+, Konsens*)

Referenzen:

320. 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. *(Empfehlungsgrad 0, Level of Evidence 1+, Konsens)*

Referenzen:

321. 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.  
 322. 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>

Nur nach Versagen von mindestens einem VEGF-Inhibitor soll Everolimus eingesetzt werden. *(Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 1+, Konsens)*

Referenzen:

323. Motzer, R.J., et al., Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet, 2008. 372(9637): p. 449-56. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653228>

**Tabelle 6: VEGF-Inhibitoren**

VEGF-Inhibitoren	Anwendungsgebiete
Axitinib	Zweitlinie nach Sunitinib oder Zytokinen
Bevacizumab	Erstlinie
Pazopanib	Erstlinie oder nach Zytokinen
Sorafenib	nach Zytokinen
Sunitinib	Erstlinie

**Tabelle 7: mTOR-Inhibitoren**

mTOR-Inhibitoren	Zulassung
Everolimus	nach VEGF-Versagen
Temsirolimus	Erstlinie, ungünstiges Risikoprofil

**Tabelle 11: Systemtherapieoptionen gemäß Vortherapie in der Zweitlinientherapie**

Therapielinie	Vortherapie	Standard	Option
Zweitlinie	nach Zytokinen	Axitinib	Pazopanib Sorafenib
	nach VEGF-Versagen	Everolimus	
	nach Sunitinib	Axitinib Everolimus	
	nach Temsirolimus	Axitinib Pazopanib Sorafenib Sunitinib	

**Hintergrund:**

Nach einer Vortherapie mit Sunitinib stehen Axitinib und Everolimus für die Folgetherapie zur Verfügung. Auch hier gilt, dass aufgrund eines fehlenden direkten Vergleichs keine Priorisierung der Therapiewahl

erfolgen kann, sodass beide Substanzen als Optionen in der Folgetherapie zugelassen sind. Da die Zulassungsstudie für Everolimus mehr als eine Vortherapie erlaubte, wird die Substanz generell nach Versagen der VEGF-Inhibition empfohlen, wohingegen der Einsatz von Axitinib auf die Zweitlinie beschränkt bleibt. Beide Substanzen stellen damit probate Optionen für vorbehandelte Patienten dar.

Einschränkungen für den Einsatz ergeben sich aus der Zulassung. So ist Axitinib lediglich nach einer Vorbehandlung mit Sunitinib oder Zytokinen zugelassen. Everolimus hingegen ist nur auf eine Vorbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor beschränkt.

Das signifikant verbesserte progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) für Axitinib vs. Sorafenib in der AXIS-Studie (6,7 vs. 4,7 Monate; HR 0,665) konnte zwar keine Verbesserung für das Gesamtüberleben erzielen (20,1 vs. 19,2 Monate; HR 0,97), die Ergebnisse sind allerdings konsistent mit einer Netzwerkanalyse (verbessertes PFS: HR 0,67) und unterstützen damit die Empfehlung für Axitinib in dieser Therapiesituation. Die Qualität der Evidenz, dass Axitinib und Sorafenib ein ähnliches Gesamtüberleben erzielen, ist moderat. Die Qualität der Evidenz, dass Axitinib zu einem längeren PFS bei ähnlicher Lebensqualität führt, ist niedrig.

Der Einsatz von Zytokinen in der Erstlinientherapie findet praktisch nicht mehr statt... Die Wahl in der Zweitlinie richtet sich damit nach der in der Erstlinie eingesetzten Substanz. Nach Temsirolimus in der Erstlinie ist formal keine weitere Therapie durch randomisierte kontrollierte Studien gesichert, prinzipiell wird jedoch eine Folgetherapie mit einem VEGFR-TKI empfohlen. Die Beobachtung wird durch die Daten der RECORD-3-Studie unterstützt, die den sequenziellen Einsatz von Sunitinib und Everolimus untersucht hat und Effektivität in der Zweitlinienbehandlung mit Sunitinib aufzeigen konnte. Für Temsirolimus fehlen prospektive Daten.

Mit der GOLD-Studie stehen mittlerweile auch Daten zur Drittlinientherapie zur Verfügung. Die Studie testete Dovitinib und Sorafenib nach Versagen eines mTOR- und eines VEGFR-Inhibitors. Das PFS war mit 3,7 und 3,6 Monaten ähnlich, ein Unterschied im Gesamtüberleben konnte nicht generiert werden (11,1 vs. 11,0 Monate). Diese Daten stützen die Fortsetzung der Tumorthherapie mit dem Einsatz eines Tyrosinkinaseinhibitors in der Drittlinie, da die Daten zur fortgesetzten Therapie effektiver erscheinen als in der Placebo-Kontrolle der RECORD-1-Studie (nach VEGF-Versagen: 1,9 Monate).

Referenzen:

323. Motzer, R.J., et al., Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*, 2008. 372(9637): p. 449-56. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653228>

324. 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.

325. 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.															
<p><b>Dutch Dieticians Oncology Group, 2012 [4].</b></p> <p>Renal cell carcinoma</p>	<p>Integraal kankercentrum Nederland (iKNL) / Urological Tumours National Working Group. Renal cell carcinoma</p> <p><b>Methodik</b></p> <p><u>Grundlage der Leitlinie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Update of the 2006 guideline and revision of the 2010 guideline</li> <li>- Validity The period of validity of the guideline (maximum of 5 years) is being monitored by the VIKC programme office. For various reasons, it may be necessary to revise the guideline earlier than intended. The national working group Urological tumors will check the validity annually. Sections of the guideline will be amended in the interim, when required. At the latest, in 2014 a guideline working group will be installed to revise the guideline.</li> <li>- October 2009 search in Medline and the Cochrane database of systematic reviews for articles in English and Dutch. A search was also made in CINAHL regarding the clinical question concerning a fixed point of contact. A separate search strategy was used for each clinical question, publications in the English or Dutch language. Articles were also selected from reference lists of articles that had already been found.</li> </ul> <p>LoE</p> <p><b>Table 1: Level of evidence for conclusions based on the evidence underlying the conclusions</b></p> <table border="1" data-bbox="475 1220 1326 1496"> <thead> <tr> <th>Level of evidence</th> <th>Conclusion based on</th> <th>Formulation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>1 systematic review (A1) or at least 2 independently conducted A1- or A2-level studies</td> <td>There is proof that.. you must...</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>At least 2 independently conducted B-level studies</td> <td>It is plausible that... you should...</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>At least 1 A2-, B-, or C-level study</td> <td>There are indications... you could</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Expert opinion from, for example, working group members</td> <td>It is the opinion of the guideline development group that...</td> </tr> </tbody> </table> <p>GoR</p>	Level of evidence	Conclusion based on	Formulation	1	1 systematic review (A1) or at least 2 independently conducted A1- or A2-level studies	There is proof that.. you must...	2	At least 2 independently conducted B-level studies	It is plausible that... you should...	3	At least 1 A2-, B-, or C-level study	There are indications... you could	4	Expert opinion from, for example, working group members	It is the opinion of the guideline development group that...
Level of evidence	Conclusion based on	Formulation														
1	1 systematic review (A1) or at least 2 independently conducted A1- or A2-level studies	There is proof that.. you must...														
2	At least 2 independently conducted B-level studies	It is plausible that... you should...														
3	At least 1 A2-, B-, or C-level study	There are indications... you could														
4	Expert opinion from, for example, working group members	It is the opinion of the guideline development group that...														

Table Checklist for grading of recommendations

<i>Conclusion on level of evidence</i>	<i>Remaining considerations</i>	<i>Type of recommendation</i>	<i>Formulation</i>
1 or 2 High level of evidence	Strengthened conclusion or is neutral	Strong recommendation	There should....
1 or 2 High level of evidence	Weakened conclusion	Recommendation	It is recommended...
3 or 4 Low level of evidence	Strengthened conclusion or is neutral	Recommendation	It is recommended...
3 or 4 Low level of evidence	Weakened conclusion	No recommendation	A recommendation cannot be made. Optional: the development group is of the opinion that...

In practice, there may be multiple conclusions per clinical question, with different levels of evidence. If multiple conclusions have been formulated for a clinical question, the level of evidence of the conclusion that is of most importance to formulation of the recommendation has been included in the checklist 'Grading of Recommendations'.

### **Treatment of local recurrence/metastases**

#### Systemic therapy - Second-line therapy

Recommendations:

In the case of patients with a good or intermediate prognosis metastatic clear cell renal cell carcinoma according to MSKCC criteria who have previously undergone first-line systemic therapy with a TKI (sunitinib or sorafenib), treatment should commence with second-line systemic therapy with the mTOR inhibitor everolimus.

In the case of patients with good or intermediate prognosis metastatic clear cell renal cell carcinoma according to MSKCC criteria who have previously undergone cytokine therapy, treatment should commence with systemic therapy in the form of the TKI sorafenib. An alternative is pazopanib.

The guideline development group is of the opinion that a metastatic non-clear cell renal cell carcinoma should be treated within a research context.

Table 1 Summary recommendations systemic therapy with metastatic renal cell carcinoma

RCC type	MSKCC risk group	1 <sup>st</sup> line therapy*	2 <sup>nd</sup> line therapy*	3 <sup>rd</sup> line therapy
Clear cell	Good or intermediate	sunitinib IFN- $\alpha$ +bevacizumab pazopanib	everolimus after prior TKI	everolimus after prior TKI(s)
			sorafenib after prior cytokine therapy pazopanib after prior cytokine therapy	
	Poor	temsirolimus		
Non-clear cell	Good	**		
	Intermediate	**		
	Poor	**		
Remaining non-clear cell		**		

\* Doses: IFN- $\alpha$  9 MU 3 times per week subcutaneously, bevacizumab 10mg/kg biweekly intravenously; sunitinib 50 mg daily orally for a duration of 4 weeks, followed by 2 weeks of rest (37.5 mg continuously may be considered if the classic schedule is not tolerated as well); sorafenib 2 times daily 400 mg orally; temsirolimus 25 mg weekly intravenously; pazopanib 800 mg daily orally.

### Conclusions:

It has been demonstrated that treatment with sorafenib for progression during or after immunotherapy results in an improvement in PFS in patients. (Level 1: A1)

#### Referenzen

465 Coppin C, Le L, Porzolt F, Wilt T. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 2008 Apr 16;(2):CD006017.

475 Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007 Jan 11a;356(2):125-34.

It is plausible that treatment with pazopanib results in an improvement in PFS compared to placebo with good or intermediate risk (according to MSKCC criteria) clear cell renal cell carcinoma patients. (Level 2: A2)

#### Referenzen

560 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. J Clin Oncol 2010 Jan 25.

It is plausible that treatment with everolimus for progression during or after 1 or 2 tyrosine kinase inhibitors results in an improvement in PFS in patients. (Level 2: A2)

#### Referenzen

522 Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet 2008 Aug 9;372(9637):449-56.

There are currently no study results regarding second-line treatment of non-clear cell RCC. Level 4: Opinion of guideline development group members



## Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p><b>Kang SK et al., 2016 [11].</b></p> <p>Efficacy and Safety of Selective Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibitors Compared with Sorafenib for Metastatic Renal Cell Carcinoma: a Meta-analysis of Randomised Controlled Trials</p>	<p><b>Fragestellung</b></p> <p>Selective vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) inhibitors have the potential for greater potency and less off-target toxicity compared with multikinase tyrosine kinase inhibitors in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. We carried out a meta-analysis to determine quantitatively the differences in comparative efficacy and tolerability between these newer, selective agents and the multikinase inhibitors.</p> <p><b>Methodik</b></p> <p>Population: patients with metastatic (stage IV) renal cell carcinoma</p> <p>Intervention und Komparator: selective VEGFR agents versus multitargeted tyrosine kinase inhibitors (sunitinib, sorafenib or pazopanib)</p> <p>Endpunkt: PFS, objective response rate (ORR), overall survival (OS) and Discontinuation due to Adverse Events (DAE) and quantitatively summarised the side-effect profiles of selective VEGFR agents versus multitargeted tyrosine kinase inhibitors.</p> <p>Suchzeitraum: No date restrictions were applied. The search was updated until 1 February 2015.</p> <p>Datenbanken: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews and Web of Science. Reviewarticles were also used to identify any additional references of trials and specific selective VEGFR agents that may have been tested in trials. In addition, non-published trials were searched using the conference proceedings of the American Society of Clinical Oncology for abstracts presented at meetings. We also searched clinical trial registries for additional trials that may have been conducted.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 trials were included in qualitative and quantitative analyses. These four trials included 2098 patients, 553 receiving axitinib, 260 treated with tivozanib and 284 treated with dovitinib.</p> <p>Trials involving comparison of a selective, targeted VEGFR inhibitor with a placebo were excluded.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: methodological quality of included clinical trials were assessed according to criteria established by the Cochrane Collaboration.</p>
--	---

## Ergebnisse

RoB: low

- Treatment with one of the more potent VEGFR drugs was used as a first-, second-line or third-line therapy in the included trials.
- When the selective VEGFR inhibitor was received as a second-line treatment, patients previously underwent a VEGF-targeted therapy (i.e. sunitinib, bevacizumab), temsirolimus or cytokine therapies.
- Quantitative pooling showed a 22% reduction in the hazard of disease progression with the use of newer VEGFR inhibitors (four trials, 2098 patients, relative risk 0.78; 95% confidence interval 0.69e0.87; Figure 2). A subgroup analysis was carried out for PFS based on whether the selective VEGFR drug was used as a first-line versus a second- or third-line agent. There was a 21% reduction in the risk of disease progression with use of the newer drug as a first-line agent (two trials, 452 patients, relative risk 0.79; 95% confidence interval 0.67e0.92) and a 22% reduction in the relative risk for disease progression with use of the newer drug as a second- or third-line agent (two trials, 645 patients, relative risk 0.78; 95% confidence interval 0.59e0.98).

### Fazit der Autoren

Although selective VEGFR inhibitors are associated with similar overall survival as multikinase inhibitor sorafenib, they show significant improvement in progression-free survival, regardless of first-line or later use, and ORR compared with sorafenib. Tolerability due to toxicities is similar.

**Hinweis FB Med:** Pooling von first-, second- und third-line.

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library** (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 30.03.2016**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees
2	(renal and cell) or kidney* or nephroid* or hypernephroid* or grawitz* or (collecting next duct):ti,ab,kw
3	cancer* or tumor* or tumour* or neoplas* or carcinoma* or adenocarcinoma* or malignan*:ti,ab,kw
4	#2 and #3
5	hypernephroma* or rcc:ti,ab,kw
6	#1 or #4 or #5
7	#1 or #4 or #5 Publication Year from 2011 to 2016

**SR, HTAs in Medline (PubMed) am 30.03.2016**

#	Suchfrage
1	carcinoma, renal cell[MeSH Terms]
2	(((((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	(((((cancer*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR neoplas*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR malignan*[Title/Abstract])
4	(#2) AND #3
5	(hypernephroma*[Title/Abstract]) OR rcc[Title/Abstract]
6	((#1) OR #4) OR #5
7	((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapie[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 treat*[Title/Abstract]) OR drug*[Title/Abstract])
8	(#6) AND #7
9	"Carcinoma, Renal Cell/therapy"[Mesh]
10	(#8) OR #9
11	(Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
12	(((((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])))
13	(#11) OR #12
14	(#10) AND #13
15	(#14) AND ("2011/03/01"[PDAT] : "2016/03/30"[PDAT])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 30.03.2016

#	Suchfrage
1	carcinoma, renal cell[MeSH Terms]
2	"Kidney Neoplasms"[Mesh:NoExp]
3	(((((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	(((((cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR neoplas*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract] OR malignan*[Title/Abstract])
5	(#3) AND #4
6	(hypernephroma*[Title/Abstract] OR rcc[Title/Abstract])
7	((#1) OR #2) OR #5) OR #6
8	(((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title] OR recommendation*[Title])
9	(#7) AND #8
10	(#9) AND ("2011/03/01"[PDAT] : "2016/03/30"[PDAT])

### Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 15.11.2016

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees
2	(renal and cell) or kidney* or nephroid* or hypernephroid* or grawitz* or (collecting next duct):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	cancer* or tumor* or tumour* or neoplas* or carcinoma* or adenocarcinoma* or malignan*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
4	#2 and #3
5	hypernephroma* or rcc:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
6	#1 or #4 or #5
7	#1 or #4 or #5 Publication Year from 2016 to 2016, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments

### SR, HTAs in Medline (PubMed) am 15.11.2016

#	Suchfrage
1	carcinoma, renal cell[MeSH Terms]
2	(((((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	(((((cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR neoplas*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract] OR malignan*[Title/Abstract])
4	(#2) AND #3
5	(hypernephroma*[Title/Abstract] OR rcc[Title/Abstract])
6	((#1) OR #4) OR #5

7	((((((((((((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 treat*[Title/Abstract]) OR drug*[Title/Abstract]
8	(#6) AND #7
9	"Carcinoma, Renal Cell/therapy"[Mesh]
10	(#8) OR #9
11	(Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
12	(((((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])))
13	(#11) OR #12
14	(#10) AND #13
15	(#14) AND ("2016/03/31"[PDAT] : "2016/11/15"[PDAT])
16	(#15) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 15.11.2016

#	Suchfrage
1	carcinoma, renal cell[MeSH Terms]
2	"Kidney Neoplasms"[Mesh:NoExp]
3	((((((((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	((((((((cancer*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR neoplas*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR malignan*[Title/Abstract]
5	(#3) AND #4
6	(hypernephroma*[Title/Abstract]) OR rcc[Title/Abstract]
7	(((#1) OR #2) OR #5) OR #6
8	(((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]) OR recommendation*[Title]
9	(#7) AND #8
10	(#9) AND ("2016/03/31"[PDAT] : "2016/11/15"[PDAT])

## Anhang

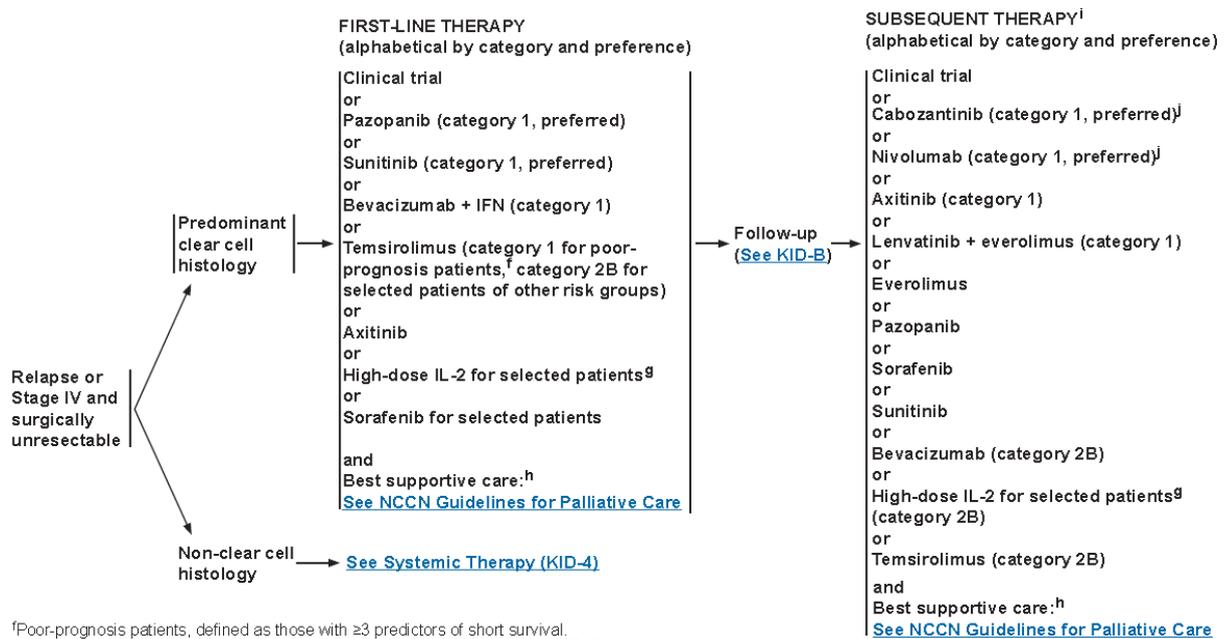


Abbildung 1: NCCN Guidelines. Kidney Cancer Version 2.2017 – Treatment (1)

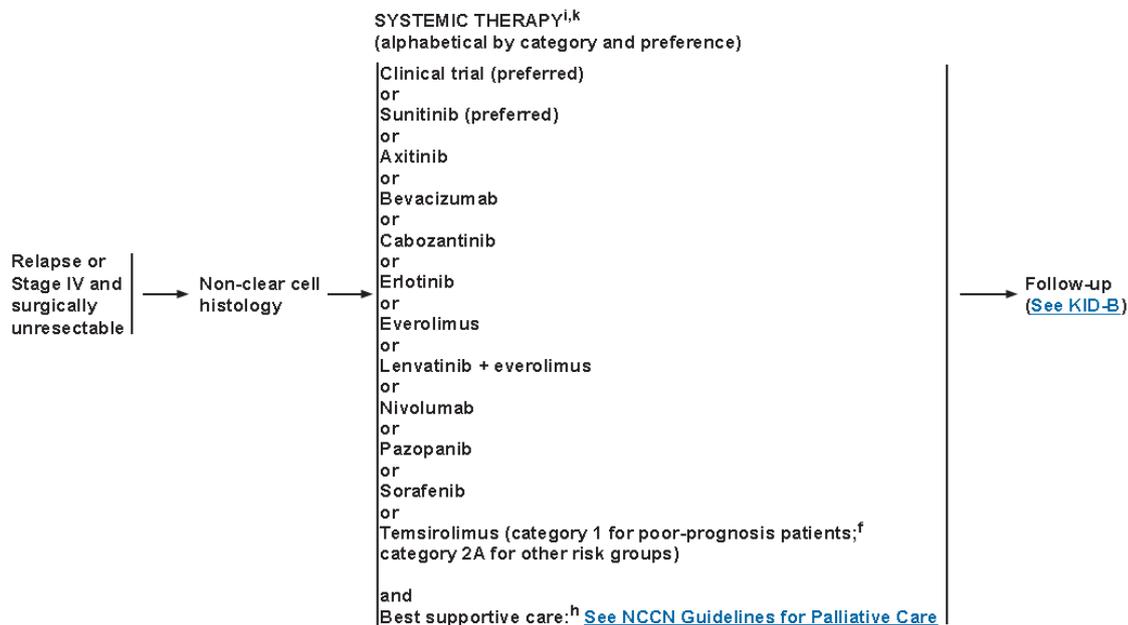


Abbildung 2: NCCN Guidelines. Kidney Cancer Version 2.2017 – Treatment (2)

**Table 7.3: EAU 2015 evidence-based recommendations for systemic therapy in patients with mRCC**

RCC type	MSKCC risk group [319]	First-line	LE <sup>^</sup>	Second-Line after VEGF therapy*	LE <sup>^</sup>	Third-line*	LE <sup>^</sup>	Later lines	LE
Clear cell*	Favourable, intermediate	sunitinib pazopanib	1b	based on OS:	2a	after VEGF therapy:	2a	any targeted	4

RCC type	MSKCC risk group [319]	First-line	LE <sup>^</sup>	Second-Line after VEGF therapy*	LE <sup>^</sup>	Third-line*	LE <sup>^</sup>	Later lines	LE
	and poor	bevacizumab + IFN- $\alpha$ (favourable-intermediate only)	1b 1b	nivolumab based on PFS: cabozantinib axitinib sorafenib# everolimus&	2a 2a 2a 2a	nivolumab cabozantinib everolimus& after VEGF and mTOR therapy: sorafenib after VEGF and nivolumab: cabozantinib axitinib everolimus	2a 2a 1b 4 4 4	agent	
Clear cell*	poor <sup>¶</sup>	temsirolimus	1b	any targeted agent	4				
Non-clear cell §	any	sunitinib everolimus temsirolimus	2a 2b 2b	Any targeted agent	4				

IFN- $\alpha$ =interferon alpha; MSKCC=Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; mTOR=mammalian target of rapamycin inhibitor; RCC=renal cell carcinoma; TKI=tyrosine kinase inhibitor.

\* Doses: IFN- $\alpha$  - 9 MU three times per week subcutaneously, bevacizumab 10 mg/kg biweekly intravenously; sunitinib 50 mg daily orally for 4 weeks, followed by 2 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 [319] 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 [351].

^ Level of evidence was downgraded in instances when data were obtained from subgroup analysis within an 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.

Abbildung 3: EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma (Ljungberg B et al. 2016)

## Literatur

1. **Albiges L, Kube U, Eymard JC, Schmidinger M, Bamias A, Kelkoui N, et al.** Everolimus for patients with metastatic renal cell carcinoma refractory to anti-VEGF therapy: results of a pooled analysis of non-interventional studies. *Eur J Cancer* 2015;51(16):2368-2374.
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: 30.03.2016]. (KCE Reports; Band 253). URL: [https://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/KCE\\_253\\_Renal\\_cancer\\_Report.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_253_Renal_cancer_Report.pdf).
3. **Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, Porzolt F, Wilt TJ.** Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU Int* 2011;108(10):1556-1563.
4. **Dutch Dieticians Oncology Group.** Renal cell carcinoma. Nation-wide guideline, Version: 2.0 [online]. Utrecht (NED): Integraal Kankercentrum Nederland; 2012. [Zugriff: 29.03.2016]. URL: <http://www.oncoline.nl/renal-cell-carcinoma-nutrition>.
5. **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 – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet), vom 20. Oktober 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 16.11.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2731/2016-10-20\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_Nierenzellkarzinom\\_D-230.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2731/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_Nierenzellkarzinom_D-230.pdf).
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XI -Besondere Arzneimittel: Besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V bei der Behandlung des metastasierten und/oder fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms: Everolimus vom 17. Dezember 2009 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2009. [Zugriff: 29.03.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1097/2009-12-17-AMR11-SN-Everolimus\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1097/2009-12-17-AMR11-SN-Everolimus_TrG.pdf).
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation über die 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; 2013. [Zugriff: 29.03.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2367/2013-03-21\\_AM-RL-XII\\_Axitinib\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2367/2013-03-21_AM-RL-XII_Axitinib_ZD.pdf).
8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Axitinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-14 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2012. [Zugriff: 29.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 149). URL: [https://www.iqwig.de/download/A12-14\\_Axitinib\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-14_Axitinib_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf).
9. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Nivolumab (Nierenzellkarzinom) - Addendum zum Auftrag A16-24; Addendum; Auftrag A16-56 [online]. Köln (GER): IQWiG; 22.09.2016. [Zugriff: 16.11.2016].

(IQWiG-Berichte; Band 438). URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-56\\_Nivolumab\\_Addendum-zum-Auftrag-A16-24.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-56_Nivolumab_Addendum-zum-Auftrag-A16-24.pdf).

10. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Nivolumab (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-24 [online]. Köln (GER): IQWiG; 28.07.2016. [Zugriff: 16.11.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 415). URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-24\\_Nivolumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-24_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
11. **Kang SK, Volodarskiy A, Ohmann EL, Balar AV, Bangalore S.** Efficacy and Safety of Selective Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibitors Compared with Sorafenib for Metastatic Renal Cell Carcinoma: a Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Clin Oncol* 2016;28(5):334-341.
12. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe).** S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. Langversion 1.0 [online]. AWMF-Registernummer 043/017OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 09.2015. [Zugriff: 29.03.2016]. URL: [http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx\\_sbdownloader/LL\\_Nierenzell\\_Langversion\\_1.0.pdf](http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Nierenzell_Langversion_1.0.pdf).
13. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe).** S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. Leitlinienreport 1.0 [online]. AWMF-Registernummer 043/017OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 09.2015. [Zugriff: 29.03.2016]. URL: [http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx\\_sbdownloader/LL\\_Nierenzell\\_LLReport\\_1.0.pdf](http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Nierenzell_LLReport_1.0.pdf).
14. **Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S, Giles RH, Hora M, et al.** Guidelines on renal cell carcinoma [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology; 2016. [Zugriff: 17.11.2016]. URL: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>.
15. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer, Version 2.2017 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2016. [Zugriff: 16.11.2016]. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf).