

Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom; Erstlinienbehandlung)

Beschluss vom: 6. Dezember 2018 / 21. Februar 2019 gültig bis: unbefristet
In Kraft getreten am: 6. Dezember 2018 / 21. Februar 2019
BANz AT 23.01.2019 B3 / BANz AT 14.03.2019 B1

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

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

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Sunitinib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Temsirolimus
oder
- Sunitinib

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

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

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

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

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

² Sofern nicht anders angegeben.

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

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

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

Es liegen keine geeigneten Nachweise zum Zusatznutzen von Cabozantinib vor.

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

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem Risiko (IMDC-Score 1-2)
ca. 1.700 – 1.950 Patienten

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score ≥ 3)
ca. 540 - 620 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

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