



(20708) CABOMETYX, Future Health Pharma GmbH

Neuaufnahme nach Befristung in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Mai 2020

1 Zulassung Swissmedic

CABOMETYX wurde von Swissmedic per 15. Dezember 2017 mit folgender Indikation zugelassen:

„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 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkstoffklasse, Wirkmechanismus:

Cabozantinib ist ein kleines Molekül, das mehrere Rezeptortyrosinkinasen (RTK) hemmt, die an Tumorstrom und Angiogenese, am pathologischen Knochenumbau, an Arzneimittelresistenz und der Entwicklung von Metastasen bei der Krebserkrankung beteiligt sind. Die Hemmwirkung von Cabozantinib wurde an verschiedenen Kinasen untersucht. Cabozantinib wurde dabei als Inhibitor von MET (Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein)- und VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)- Rezeptoren identifiziert. Darüber hinaus hemmt Cabozantinib auch andere Tyrosinkinasen wie den GAS6-Rezeptor (AXL), RET, ROSI, TYR03, MER, den Stammzellfaktor-Rezeptor (KIT), TRKB, Fms-artige Tyrosinkinase-3 (FLT3) und TIE-2.

Beschreibung der Indikation und kurz der bisher in dieser Indikation eingesetzten Therapien:

Das Nierenzellkarzinom (RCC=renal cell carcinoma) ist der häufigste maligne Nierentumor und für ca 90% aller Malignome der Niere verantwortlich. Das RCC wird in verschiedene histologische Subtypen eingeteilt: klarzelliges Nierenzellkarzinom (ca. 75-80%), papilläres Nierenzellkarzinom, chromophobes Nierenzellkarzinom und Sammelrohr-RCC. Ein Drittel der Patienten weist bei der Diagnosestellung bereits eine fortgeschrittene und/oder nicht rezidierbare Erkrankung auf und bis zu einem Drittel der Patienten haben ein Rezidiv nach einer chirurgischen Tumorentfernung mit kurativer Absicht. Für die Behandlung des fortgeschrittenen RCC stehen folgende Therapien zur Verfügung:

- TKI gegen VEGFR: Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib und Axitinib
- Monoklonaler Antikörper gegen VEGF: Bevacizumab in Kombination mit Interferon-alpha
- mTOR Inhibitoren: Everolimus und Temsirolimus
- Monoklonaler Antikörper gegen PD-1: Nivolumab

Neu eingereichte Daten zur Wirksamkeit sind die finale OS-Analyse METEOR Studie (Motzer et al 2018) sowie Real-world Daten (Procopio et al. 2018 und Stukalin et al. 2019)

Studie 1 (bisherige Daten)

Die Ergebnisse der Phase 3 METEOR-Studie wurden in zwei Publikationen veröffentlicht: Chouiri TK et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. NEJM

2015;373(19):1814-1823 und Choueiri TK et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, openlabel phase 3 trial. Lancet Oncology 2016;17(7):917-927.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CABOMETYX wurden in einer randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-3-Studie untersucht. Patienten (N=658), die ein fortgeschrittenes RCC mit einer Klarzellkomponente aufwiesen und die zuvor mindestens einen VEGF-Rezeptor-Tyrosin-Kinase-Inhibitor (VEGFR TKI) erhalten hatten, wurden randomisiert (1:1) mit CABOMETYX (N=330) oder Everolimus (N=328) behandelt. Die Patienten konnten schon andere Vortherapien, einschliesslich Zytokinen und Antikörper, die gegen VEGF oder den „Programmed-Death-1“ (PD-1)-Rezeptor bzw. seine Liganden gerichtet sind, erhalten haben. Patienten mit behandelten Hirnmetastasen waren zugelassen. Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde als primärer Endpunkt verblindet von einem unabhängigen radiologischen Expertengremium (IRC) ausgewertet; die primäre Analyse wurde nach den ersten 375 randomisierten Patienten durchgeführt. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte umfassten die objektive Ansprechrate (ORR) und das Gesamtüberleben (OS). Tumorbewertungen wurden alle 8 Wochen für die ersten 12 Monate durchgeführt, im weiteren Verlauf alle 12 Wochen.

Die Ausgangswerte bezüglich Demographie und Krankheitsmerkmale waren zwischen den CABOMETYX- und Everolimus-Armen ähnlich. In der Mehrzahl waren die Patienten männlich (75%) mit einem Durchschnittsalter von 62 Jahren. 71% erhielten nur eine VEGFR-TKI-Vortherapie; 41 % der Patienten erhielten Sunitinib als einzige VEGFR-TKI-Vortherapie. Gemäss der Prognose-Risikofaktorendes Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) wiesen 46% eine günstige (0 Risikofaktoren), 42% eine mittlere (1 Risikofaktor) und 13% eine schlechte (2 oder 3 Risikofaktoren) Prognose auf. Bei 54% der Patienten lagen Metastasen in drei oder mehr Organen vor, darunter Lunge (63%), Lymphknoten (62%), Leber (29 %) und Knochen (22 %). Die mittlere Behandlungsdauer betrug 7,6 Monate (Bereich: 0,3 - 20,5) für Patienten, die CABOMETYX und 4,4 Monate (Bereich: 0,21 - 18,9) für Patienten, die Everolimus erhielten.

Das PFS für die mit CABOMETYX randomisiert behandelten Patienten wies eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber Everolimus auf. Das mediane PFS tag für die mit CABOMETYX behandelten Patienten in der primären PFS-Analysen-Population bei 7,4 Monaten (95% KI: 5,6; 9,1) im Vergleich zu 3,8 Monaten (95% KI: 3,7; 5,4) bei den mit Everolimus behandelten Patienten; (HR=0,58 [95% KI: 0,45; 0,74], $p < 0,0001$). Die Analyse der Intent-to-Treat-Population bestätigte die statistisch signifikante Verbesserung des medianen PFS von mit CABOMETYX behandelten Patienten im Vergleich zu mit Everolimus behandelten Patienten (Median: 7,4 Monate [95% KI: 6,6; 9,1] gegenüber 3,9 Monaten [95% KI: 3,7; 5,1]; HR=0,51 [95% KI: 0,41; 0,62], $p < 0,0001$). Das PFS wurde durch ein IRC bestimmt.

Zum Zeitpunkt der PFS-Analyse wurde eine geplante Zwischenanalyse zum OS durchgeführt; bei dieser wurde die Grenze zur statistischen Signifikanz (HR=0,68 [0,51; 0,90], $p = 0,006$) noch nicht erreicht. In einer nachfolgenden ungeplanten Zwischenanalyse zum OS wurde im Vergleich zu Everolimus für die mit CABOMETYX randomisiert behandelten Patienten eine statistisch signifikante Verbesserung nachgewiesen (Median: 21,4 Monate gegenüber 16,5 Monate; HR=0,66 [0,53; 0,83], $p = 0,0003$). Die Followup- Ergänzungsanalyse nach 9 Monaten (beschreibend) zum OS zeigte einen Unterschied für die mit CABOMETYX randomisiert behandelten Patienten im Vergleich zu Everolimus; HR=0,70 (95% KI: 0,58; 0,85)

Die ORR als sekundärer Endpunkt wurde gemäss RECIST vom IRC und Prüfarzt ausgewertet. Die primäre ORR-Analyse wurde vom IRC in der ITT-Population zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse durchgeführt. Die ORR betrug in der ITT-Population im CABOMETYX- bzw. Everolimus-Arm 17% (95% KI: 13; 22) bzw. 3% (95% KI: 2; 6) (nicht stratifizierter p-Wert $< 0,0001$). Alle Antworten umfassten partielles Ansprechen. Ferner zeigte CABOMETYX eine niedrige Inzidenz für das Fortschreiten der Erkrankung als bestes Ansprechen (12% vs. 27%). Die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen betrug 1,91 Monate (1,6; 11,0) für CABOMETYX und 2,14 Monate (1,9; 9,2) für Everolimus.

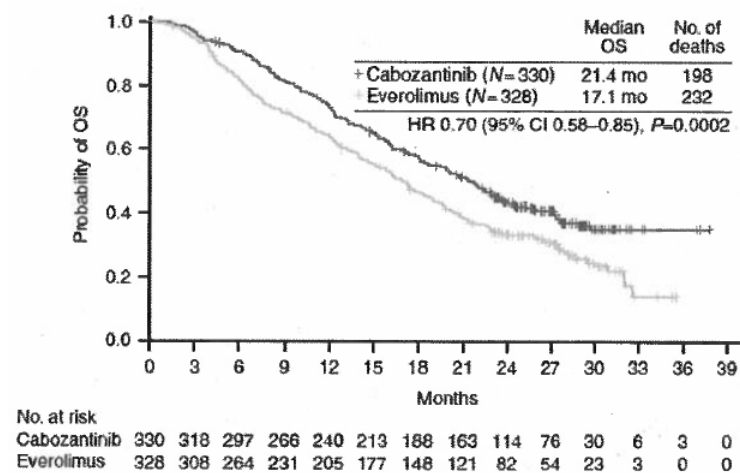
Die vom Prüfarzt bestimmte ORR betrug für die ITT-Population für CABOMETYX 24 % (95% KI: 19; 29) und für Everolimus 4% (95% KI: 2; 7) (nicht stratifizierter p-Wert $< 0,0001$).

Studie 2

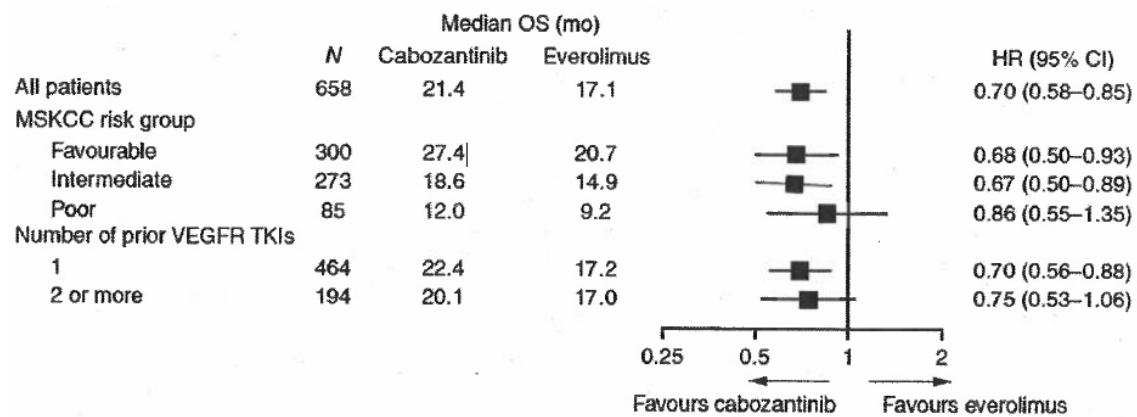
Motzer RJ et al. Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2018 May;118(9):1176-1178

Diese Studie beinhaltet eine abschliessende OS-Analyse der METEOR Studie an 408 eingetretenen Todesfällen (198 aus der Cabozantinib-Gruppe und 232 aus der Everolimus-Gruppe) von total 658 Patienten, die in die ursprüngliche Studie eingeschlossen wurden.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (2. Oktober 2016) waren noch 11% der auf Cabozantinib randomisierten Patienten (36 von 330) und 2,4% der auf Everolimus randomisierten Patienten (8 von 328) unter Behandlung mit der Studienmedikation. Das minimale Follow-up betrug 22 Monate, im Median wurden die Patienten über 28 Monate beobachtet. Das mediane Gesamtüberleben zu diesem Zeitpunkt war signifikant länger unter Cabozantinib vs. Everolimus: 21,4 Monate für Cabozantinib vs. 17,1 Monate für Everolimus (HR 0,70; 95% CI 0,58-0,85; $p=0,0002$).



Die 2-Jahresschätzungen für das Gesamtüberleben liegen für Cabozantinib vs. Everolimus bei 44% vs. 34% und für 30 Monate bei 35% vs. 25%. Folgende Abbildung zeigt die Analyse von Subgruppen (Risikogruppen und Anzahl anti-VEGFR-Vortherapien), welche mit der Gesamtpopulation konsistent sind:



57% der Cabozantinib- und 63% der Everolimus-Patienten erhielten eine nachfolgende systemische Medikation: VEGFR TKI (28% nach Cabozantinib vs. 50% nach Everolimus), Everolimus (33% vs. 5%), PD-1 Checkpoint-Inhibitoren (14% vs. 16%, wobei 13% vs. 15% Nivolumab erhielten) und Cabozantinib (1% vs. 4%). Das Sicherheitsprofil von Cabozantinib in der Langzeitanwendung ist vergleichbar mit dem bereits bekannten Sicherheitsprofil.

Studie 3

Procopio G et al. Safety and Efficacy of Cabozantinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma: Real-World Data From an Italian Managed Access Program. *Clin Genitourin Cancer*. 2018 Aug;16(4):e945-e951.

Zwischen September und Dezember 2016 erfasste Real-World Daten von 96 Patienten in 24 italienischen Zentren, in welchen ein Cabozantinib Managed Access Programm etabliert war. Die Daten wurden retrospektiv ausgewertet. Die Patienten wurden mit täglich 60 mg Cabozantinib therapiert. Dosisanpassungen auf 40 mg und 20 mg Cabozantinib waren bei nicht akzeptierbaren unerwünschten Ereignissen möglich. Für Patienten mit schlechtem klinischen Zustand war eine Standarddosis von 40 mg Cabozantinib täglich möglich, mit der Option der Dosiserhöhung bei guter Verträglichkeit. In die Studie wurden Patienten mit einem Alter von > 18 Jahren, mit einem mRCC (klarzellig oder nicht-klarzellig), mit messbaren Läsionen (einschliesslich Hirnmetastasen), mit ≥ 1 vorangehende Therapie gegen mRCC (TKI gegen VEGF oder Immuncheckpoint-Inhibitor), die vor ≥ 28 Tagen abgeschlossen sein musste und einem ECOG Performance Status 0-2 eingeschlossen. Das mediane Alter lag bei 65 Jahren (41-84 J.), die Mehrheit der Patienten waren Männer (73%), hatten eine klarzellige Histologie (82%) und einen Performance Status von 1 (61%). Alle Patienten hatten vorgängig zu Cabozantinib eine Anti-VEGF gerichtete Therapie erhalten. Cabozantinib wurde bei 29% der Patienten in der zweiten Linie eingesetzt, bei 19% in der dritten und bei den restlichen 52% in späteren Linien. 69% der Patienten starteten mit Cabozantinib 60 mg täglich, 30% mit 40 mg und nur ein Patient mit 20 mg. Zwei der Patienten erhöhten die Dosis auf 60 mg täglich. Die Höhe der Startdosis (40 oder 60 mg) hatte keinen Einfluss auf das PFS oder OS, ebenso der ECOG Performance Status.

Endpunkte (Zeitpunkt der Analyse 30. Oktober 2017):

Das mediane PFS betrug 8,0 Monate (0,5-10,8), das mediane OS wurde nicht erreicht, die 1-Jahres überlebens-Rate betrug 65% und die ORR (Objective Response Rate) 36%.

Sicherheit und Verträglichkeit:

40 Patienten (42%) reduzierten die Dosis und 5 (5%) brachen die Therapie infolge Nebenwirkungen ab. Die Gründe für einen Therapieabbruch waren eine Lungenembolie, schwere gastrointestinale Blutung, Diarrhöe und Fatigue. Grad 3 und 4 Nebenwirkungen traten bei 36% der Patienten auf, die häufigsten waren Diarrhöe (7%), Asthenie (7%) und Hypertension (5%). Alle 32 Todesfälle wurden auf die Progression der Erkrankung zurückgeführt.

Studie 4

Stukalin I et al. Real-world outcomes of nivolumab and cabozantinib in metastatic renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Curr Oncol.* 2019 Apr;26(2):e175-e179.

Eine retrospektive Analyse von Daten bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom, die vom International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) erfasst wurden. Das IMDC umfasst 38 Krebszentren in Kanada, den USA, Dänemark, Singapur, Italien, Belgien, Griechenland, Südkorea, Australien und Neuseeland. Es wurden Patientendaten zwischen 2005 und Oktober 2017 eingeschlossen. Die Patienten wurden mit Cabozantinib oder Nivolumab als Zweitlinienbehandlung nach einer vorgängigen anti-VEGF Therapie gemäss zugelassenem Dosierschema behandelt. 25 Patienten erhielten Nivolumab und 53 Cabozantinib. In der Nivolumab-Gruppe war die Erstlinientherapie vorwiegend Sunitinib (53%) und Pazopanib (37%), in der Cabozantinib-Gruppe erhielten 56% Sunitinib und 40% Pazopanib. Das mediane Gesamtüberleben (OS) ab Beginn der Zweitlinientherapie betrug 22,1 Monate für Nivolumab vs. 23,7 Monate für Cabozantinib ($p=0,60$).

Sicherheit / Verträglichkeit

Die unter Cabozantinib am häufigsten berichteten Grad 3 und 4 Nebenwirkungen (71%) waren Hypertonie (15%), Diarrhöe (13%) und Fatigue (11%). Unter Everolimus traten bei 60% der Patienten Grad 3 und 4 Nebenwirkungen auf. Dies waren Anämie (17%), Fatigue (7%) und Hyperglykämie (5%). Die Rate nebenwirkungsbedingter Therapieabbrüche, die nicht in Zusammenhang mit einer Tumorprogression standen, war in beiden Gruppen vergleichbar: 12% in der Cabozantinib- und 11% in der Everolimus-Gruppe. Dosisreduktionen bzw. Therapieunterbrüche aufgrund einer unerwünschten Wirkung traten bei 62% der mit Cabozantinib bzw. 25% der mit Everolimus behandelten Patienten auf. Im ersten Studienabschnitt waren bei 19,3% der Patienten in der Cabozantinib Gruppe zwei Dosisreduktionen erforderlich. Die mediane Zeit bis zur ersten Dosisreduktion lag bei 55 Tagen, und bis zur ersten

Therapieunterbrechung dauerte es 38 Tage. Die am häufigsten zu Dosisreduktion führenden Nebenwirkungen unter Cabozantinib waren Diarrhö (16%), palmoplantare Erythrodyästhesie (11 %) und Fatigue (10%). Unter Everolimus führten Pneumonie (4%), Fatigue (3%) und Stomatitis (3%) am häufigsten zu Dosisreduktionen. Die Nebenwirkungen konnten mit Dosisreduktionen gut kontrolliert werden. Die mediane Tagesdosis betrug 43 mg Cabozantinib bzw. 9 mg Everolimus

Medizinische Leitlinien

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.2 – April 2017 AW M F-Registernummer: 043/017-0

Die Leitlinie empfiehlt mit Empfehlungsgrad A (Level of Evidence 1 b) für die Zweitlinientherapie, das nach Versagen einer VEGF-basierten Therapie die Folgetherapie aus Nivolumab oder Cabozantinib bestehen soll. Eine spezifische Sequenz der Substanzen kann nicht empfohlen werden.

B. Escudier et al. 2019 Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up:

Als Zweitlinientherapie beim klarzelligen Nierenzellkarzinom wird folgender Algorithmus aufgeführt:

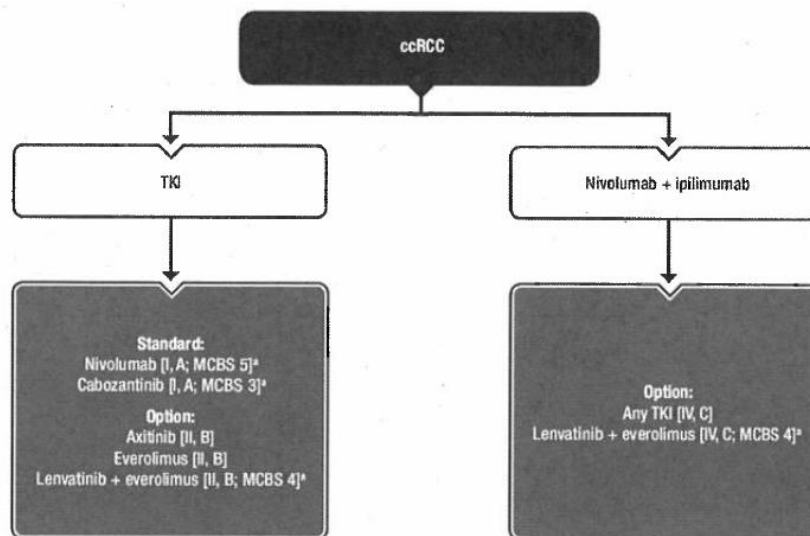


Figure 2. Second-line treatment of ccRCC.

*ESMO-MCBS scores for new therapies/indications approved by the EMA since 1 January 2016. The scores have been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee.

ccRCC, clear cell renal cell carcinoma; EMA, European Medicines Agency; ESMO-MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; MCBS, Magnitude of Clinical Benefit Scale; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

Die ESMO Guidelines empfehlen somit nach einer Behandlung mit einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) als Standard Zweitlinientherapie Nivolumab oder Cabozantinib.

Die NCCN Guidelines (Kidney Cancer, Version 2.2020) empfehlen Nivolumab und Cabozantinib als bevorzugte Zweitlinientherapie beim klarzelligen Nierenzellkarzinom (Kategorie 1).

Die www.onkologie2020.eu geben folgende Empfehlungen für die Therapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms ab (Zugriff 09. April 2020):

1 st -line-Therapie (klarzelliges Nierenzell-Ka.)					
<i>Pat. mit niedrigem/intermediärem Risiko</i>					
1	Sunitinib	50 mg		p.o.	Tag 1–28; Wdh. Tag 43
	oder:	50 mg		p.o.	Tag 1–14; Wdh. Tag 22
2	Pazopanib	800 mg		p.o.	tgl.
3	Tivozanib	1340 µg		p.o.	Tag 1–21; Wdh. Tag 29
<i>Pat. mit intermediärem/hohem Risiko</i>					
4	Ipilimumab	1 mg/kg KG		Inf. (30')	Tag 1, Wdh. Tag 22, 4 x
	Nivolumab	3 mg/kg KG		Inf. (30')	Tag 1, Wdh. Tag 22, 4 x
	anschließend:	240 mg		Inf. (30')	alle 2 Wo. ab Tag 78
	oder:	480 mg		Inf. (60')	alle 4 Wo. ab Tag 106
5	Cabozantinib	60 mg		p.o.	tgl.
2 nd -line-Therapie und weitere Tx-Linien					
6	Nivolumab ^a	240/480 mg		Inf. 30/60'	alle 2/4 Wo.
7	Cabozantinib ^b	60 mg		p.o.	tgl.
8	Lenvatinib ^b	18 mg		p.o.	tgl.
	Everolimus ^b	5 mg		p.o.	tgl.
9	Axitinib ^c	5 mg		p.o.	2 x tgl.
10	Everolimus ^d	10 mg		p.o.	tgl.
11	Sunitinib	50 mg		p.o.	Tag 1–28; Wdh. Tag 43
	oder:	50 mg		p.o.	Tag 1–14; Wdh. Tag 22
a nach Vortherapie, b nach VEGF-gerichteter Tx; c nach Zytokin-Tx; d nach Zytokin-Tx oder Sunitinib					

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Entsprechend den Studienergebnissen empfehlen Leitlinien und Nutzenbewertungen sowohl Cabozantinib als auch Nivolumab in der Zweitlinientherapie. Beide Therapieschemata konnten einen Vorteil in den primären Endpunkten gegenüber Everolimus zeigen. Für Cabozantinib wurde eine vergleichbare Nebenwirkungsrate unter einer erhöhten Anzahl Dosisreduktionen und eine vergleichbare Lebensqualität gegenüber Everolimus gezeigt. Nivolumab konnte im Vergleich zu Everolimus die Nebenwirkungsrate sowie die Therapieabbruchrate senken und die Lebensqualität verbessern.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die neu eingereichten Langzeitdaten zur METEOR Studie zeigen den signifikanten Vorteil auf das Gesamtüberleben von Cabozantinib vs. Everolimus: 21,4 Monate für Cabozantinib vs. 17,1 Monate für Everolimus (HR 0,70; 95% CI 0,58-0,85; p=0,0002). Das Sicherheitsprofil von Cabozantinib in der Langzeitanwendung ist vergleichbar mit dem bereits bekannten Sicherheitsprofil und meist mittels Dosisreduktion kontrollierbar.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

CABOMETYX ist in den Dosisstärken 20 mg, 40 mg und 60 mg in Monatspackungen zu je 30 Stk verfügbar. Die empfohlene Dosis CABOMETYX beträgt 60 mg einmal täglich. Wenn eine Dosisreduktion notwendig ist, empfiehlt sich eine Senkung zunächst auf 40 mg täglich und danach auf 20 mg täglich.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

EMA CHMP assessment report 21. Juli 2016:

Conclusions on the clinical efficacy

The efficacy data in previously treated advanced RCC patients show improvements in both PFS and OS. The magnitude of the effects is considered to be clinically meaningful and cabozantinib offers a new therapeutic option for these patients,

The CHMP considers the following measures necessary to address issues related to efficacy.

In order to address the uncertainty regarding the survival advantage of cabozantinib compared with everolimus in patients with advanced renal cancer that has progressed after VEGF TKI therapy, the MAH should submit the final analysis of OS for XLI 84-308, a phase 3, randomized, controlled study of cabozantinib (XLI 84) vs everolimus in subjects with metastatic renal cell carcinoma that has progressed after prior VEGFR tyrosine kinase inhibitor therapy by September 2017.

Biomarker investigation was an exploratory endpoint in the study, including relationship of changes in plasma biomarkers and CTCs with treatment outcomes. This analysis is currently not available and CHMP recommended that it should be provided post approval.

FDA Summary Review 25. April 2016:

Benefit-Risk Assessment

[...] Cabozantinib demonstrated superiority to everolimus with a statistically significant improvement in PFS, OS and ORR. The improvement in median PFS and OS is considered clinically meaningful.

Cabozantinib has a favorable benefit-risk profile for treatment of adult patients with advanced renal cell carcinoma who have received prior anti-angiogenic therapy. [...]

Beurteilung ausländischer Institute

NICE Guidance Cabozantinib for previously treated advanced renal cell carcinoma 09. August 2017:

[...] Cabozantinib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating advanced renal cell carcinoma in adults after vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy, only if the company provides cabozantinib with the discount agreed in the patient access scheme [...]

HAS Avis 11. Januar 2017:

ASMR, *Compte tenu de :*

- la démonstration de la supériorité du cabozantinib sur l'évérolimus en termes de survie sans progression et de survie globale,

- dans la seule population des patients ayant un cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires,

- malgré le caractère ouvert de l'étude qui ne permet en particulier pas d'apprécier la qualité de vie,

CABOMETYX apporte une amélioration du service médical rendu modéré (ASMR III) par rapport à évérolimus chez les patients adultes atteints d'un cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, avancé ou métastatique ayant reçu un traitement antérieur par anti-VEGF, au même titre que la spécialité OPDIVO.

Medizinischer Bedarf

Bis vor wenigen Jahren waren die Immuntherapie mit Interferon-alpha und Interleukin-2 die Standardtherapien bei RCC. Mittlerweile stehen TKI und mTOR-Inhibitoren zur Verfügung, die das Überleben der Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom verbessern können. Diese neuen Substanzen können in unterschiedlicher Sequenz eingesetzt werden, so dass heutzutage auch Patienten mit einem Progress nach einer Erstlinientherapie weitere Therapieoptionen haben. Die Optionen in der Zweitlinientherapie des Nierenzellkarzinoms haben sich vermehrt, die Auswahl der Therapie orientiert sich im wesentlichen an der Vortherapie, dem Ansprechen, der Toxizität und der Komorbidität. Mögliche bisher zugelassene Arzneimittel in der Zweitlinientherapie sind (in alphabetischer Reihenfolge): Axitinib, Everolimus, Nivolumab. Neue Therapieansätze, welche zu einer Lebensverlängerung führen, sind jedoch weiterhin gefragt. Die Anwendung von Cabozantinib in der Zweitlinientherapie ist eine weitere Therapieoption.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

CABOMETYX hat sich als Zweitlinientherapie beim Nierenzellkarzinom in den Guidelines etabliert. Die

zur Therapie erforderlichen Dosisstärken sind in Monatspackungen verfügbar.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund eines therapeutischen Quervergleichs (TQV) für CABOMETYX/30Stk/60mg mit OPDIVO/1 Amp/240mg und AFINITOR/30 Tabl/10mg,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 6. April 2020, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.11/Euro, Fr. 1.27/GBP, Fr. 0.1490/DKK und Fr. 0.1051/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
30 Filmtabletten 20 mg	Fr. 6'093.40
30 Filmtabletten 40 mg	Fr. 6'093.40
30 Filmtabletten 60 mg	Fr. 6'093.40

- Die Berechnung des wirtschaftlichen FAP erfolgt aus APV und TQV unter Berücksichtigung einer Dosisgewichtung von 60mg 40%-Gewichtung, 40 mg 40%-Gewichtung und 20 mg 20%-Gewichtung,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
30 Filmtabletten 20 mg	Fr. 4670.20	Fr. 5032.95
30 Filmtabletten 40 mg	Fr. 4670.20	Fr. 5032.95
30 Filmtabletten 60 mg	Fr. 4670.20	Fr. 5032.95

- mit einer Limitierung:
„Für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskularer endothelialer Wachstumsfaktor). Die maximale Dosierung beträgt 60 mg täglich. Die Patienten sollten bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Klinisch stabile Patienten mit initialem Befund einer Progression können bis zur Bestätigung der Progression der Erkrankung weiter behandelt werden. Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.“
- ohne Auflagen.