



(20708) Cabometyx, Future Health Pharma GmbH

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. Mai 2018

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:

Die Wirksamkeit von Cabozantinib bei fortgeschrittenem RCC ist in einer internationalen, kontrollierten, randomisierten Phase 3-Studie (XL184-308) gezeigt worden. Diesen Daten ging eine Phase I-Studie (XL184-008) voraus.

Studie 1

Die Ergebnisse der Phase 3 METEOR-Studie wurden in zwei Publikationen veröffentlicht:

Choueiri 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.

Ziel der Studie war der Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Cabozantinib mit Everolimus bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (Renal Cell Carcinoma, RCC), die nach VEGF-Rezeptor-Tyrosin-Kinase-Inhibitor(VEGFR-TKI)-Behandlung progredient waren. Es handelte sich um eine offene, randomisierte (1:1), aktiv-kontrollierte Phase III-Studie in 173 Studienzentren aus 26 Ländern. 658 Patienten im Alter ≥ 18 Jahre wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in die Studie eingeschlossen:

- fortgeschrittenes oder metastasiertes Nierenzellkarzinom (RCC) mit einer Klarzellkomponente
- Vorbehandlung mit mindestens einem VEGF-Rezeptor-Tyrosin-Kinase-Inhibitor (VEGFR TKI)
- radiologische Progression während der Behandlung oder innerhalb der 6 Monate nach der letzten VEGFR-Inhibitor-Dosis
- Patienten mit behandelten und stabilen Hirnmetastasen waren zugelassen
- keine Einschränkung hinsichtlich der Anzahl und Art vorgängiger Krebstherapien (Cytokine, Chemotherapien, monoklonale Antikörper einschliesslich gegen VEGF oder PD-1-Rezeptoren oder seine Liganden (PD-L1).
- Karnofski Performance Status $\geq 70\%$ (auf 0-100% Skala)
- angemessene Organ- und Knochenmarkfunktion.

Ausschlusskriterien waren eine vorhergehende Therapie mit mTOR-Inhibitoren oder Cabozantinib oder eine dokumentierte unkontrollierte klinisch signifikante Erkrankung.

Patienten wurden 1:1 randomisiert auf Cabozantinib 60 mg einmal täglich (n=330) oder Everolimus 10 mg einmal täglich (n=328). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Anzahl vorhergehender VEGFR TKI (1 oder ≥ 2) und nach prognostischer Risikogruppe entsprechend Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) Kriterien. In beiden Gruppen waren Dosisreduktionen und Aussetzen der Dosis zum Management von Nebenwirkungen erlaubt: Cabozantinib auf 40 mg bzw. 20 mg und Everolimus auf 5 mg täglich. Die Therapie wurde fortgesetzt solange ein klinischer Nutzen für den Studienarzt erkennbar war oder bis zum Auftreten unakzeptabler Nebenwirkungen.

Primäre Endpunkte waren das Progressionsfreie Überleben (PFS) definiert als das Intervall zwischen dem Randomisierungsdatum und der ersten Dokumentation eines Fortschreitens der Erkrankung (es wurde eine verblindete Auswertung durch ein unabhängiges radiologisches Expertengremium durchgeführt) oder Tod jeglicher Ursache. Als sekundäre Endpunkte wurden die Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate ORR) und das Gesamtüberleben (Overall Survival OS) erhoben. Tumorbewertung und Krankheitsprogression wurden entsprechend Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST version 1.1) zum Screening, während den ersten 12 Monaten alle 8 Wochen, danach alle 12 Wochen erhoben. Zum Zeitpunkt der 1. Analyse des primären Endpunktes, nach Randomisierung von 375 Patienten, wurde auch eine geplante Zwischenanalyse zum OS durchgeführt. Das OS wurde nachfolgend erneut analysiert.

Der Datenschnitt für das PFS nach Randomisierung von 375 Patienten (Cabozantinib n=187, Everolimus n= 188) erfolgte am 22. Mai 2015. Zu diesem Zeitpunkt lag das minimale Follow-up bei 6 Monaten in der OS Population und bei 11 Monaten in der PFS Population. Der häufigste Grund die Studie abubrechen war das Fortschreiten der Erkrankung. Die Patientenpopulationen der beiden Studienarme waren bezüglich Demographie und Krankheitsmerkmalen vergleichbar. Etwa $\frac{3}{4}$ der Patienten waren männlich, das Durchschnittsalter betrug 62 Jahre. Über 70% der Patienten erhielten nur eine VEGFR-TKI-Vortherapie; die meisten Sunitinib, weniger Pazopanib. Das PFS (beurteilt durch ein unabhängiges radiologisches Expertengremium) für Cabozantinib lag bei 7,4 Monaten (95% CI, 5,6–9,1) und für Everolimus bei 3,8 Monaten (95% CI, 3,7–5,4). Im Vergleich zu Everolimus führte Cabozantinib zu einer Reduktion des Risikos von Krankheitsprogression oder Tod um 42% (HR 0,58; 95% CI, 0,45–0,75; $p < 0,001$). Die objektive Ansprechrate (ORR) war in der Cabozantinib-Gruppe signifikant höher als in der Everolimus-Gruppe (Partielles Ansprechen: 21% vs. 5%, $p < 0,001$). Zum Zeitpunkt der PFS-Analyse wurde eine geplante Zwischenanalyse zum Gesamtüberleben (OS) durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt waren 202 Todesfälle aufgetreten. Bei dieser Analyse wurde ein Trend zu einem längeren Überleben mit Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus festgestellt, die Grenze zur vordefinierten statistischen Signifikanz wurde nicht erreicht (HR für Tod: 0,67, 95% CI, 0,51–0,89, $p = 0,005$), dazu wäre ein p-Wert von $< 0,0019$ nötig gewesen, so dass die Analyse beim Erreichen der geplanten 408 Ereignisse wiederholt wurde. In der Everolimus Gruppe wurden 47% der Patienten (155 von 328) mit zusätzlichen Krebstherapeutika behandelt, 23% (74 Patienten) mit Axitinib. In der Cabozantinib Gruppe wurden 126 von 330 Patienten (38%) mit zusätzlichen Onkologika behandelt, 75 Patienten (23%) erhielten Everolimus.

In einer post-hoc Analyse von Patienten, die nur mit Sunitinib vorbehandelt waren, lag das mediane PFS in der Cabozantinib-Gruppe bei 9,1 Monaten (95% CI, 5,6–11,2), in der Everolimus-Gruppe bei 3,7 Monaten (95% CI, 1,9–2,4) (HR für Krankheitsprogression oder Tod: 0,41). In der mit Sunitinib vorbehandelten Subgruppe lag die ORR bei 22% vs. 3% in der Cabozantinib bzw. Everolimus-Gruppe.

In Absprache mit den Registrierungsbehörden erfolgte eine zweite ungeplante Interim-Analyse der OS-Daten mit einem prospektiv definierten Cutoff-Datum vom 31. Dezember 2015. Zu diesem Zeitpunkt waren 22% (74/330) der Cabozantinib-Patienten und 8% (25/328) der Everolimus-Patienten unter Behandlung mit der Studienmedikation. Die mediane Dauer des Follow-ups lag bei 18,7 Monaten in der Cabozantinib- und 18,8 Monaten in der Everolimus-Gruppe. Der Anteil Patienten, welche nach Beendigung der Studienbehandlung systemische Antikrebstherapeutika erhalten haben ist vergleichbar, 50% in der Cabozantinib Gruppe und 55% in der Everolimus Gruppe. 320 Ereignisse

waren eingetreten, 140 in der Cabozantinib- Gruppe und 180 in der Everolimus-Gruppe, d.h. 42% der Patienten im Cabozantinib- und 55% der Patienten im Everolimus-Arm waren verstorben. Das mediane OS lag bei 21,4 Monaten (95% CI, 18,7 - nicht abschätzbar) in der Cabozantinib- resp. 16,5 Monate (CI 95%, 14,7-18,8) in der Everolimus-Gruppe. Der Hazard Ratio betrug 0,66 (95 CI, 0,53-0,83; p=0,00026). Das mediane PFS für alle 658 randomisierten Patienten war 7,4 Monate (95% CI, 6,6-9,1) in der Cabozantinib-Gruppe und 3,9 Monate (95% CI, 3,7-5,1) in der Everolimus-Gruppe. Die objektive Ansprechrate (partial responses) unter den 658 randomisierten Patienten lag bei 17% (95% CI, 13-22) im Cabozantinib-Arm und 3% (95% CI, 2-6) im Everolimus-Arm (p<0,0001). Die mittlere Behandlungsdauer betrug 8,3 Monate im Cabozantinib-Arm und 4,4 Monate im Everolimus-Arm. Bei 206 (62%) der Patienten im Cabozantinib Arm und bei 80 (25%) der Patienten, die mit Everolimus behandelt wurden, wurde die Dosis reduziert.

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 stand, war in beiden Gruppen vergleichbar: 12% in der Cabozantinib- und 11% in der Everolimus-Gruppe. Dosisreduktionen bzw. Therapieunterbrechungen 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 Erythrodysesthesie (11%) und Fatigue (10%). Unter Everolimus führten Pneumonie bei (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.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Dosisstärke: 20 mg, 40 mg, 60 mg

Packungsgrösse: Monatspackung: 30 Stück

Dosierung: 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.

Medizinischer Bedarf

Bis vor wenigen Jahren waren die Immuntherapie mit Interferon-alpha und Interleukin-2 Standardtherapien. 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 noch weitere Therapieoptionen haben. Die Optionen in der Zweitlinientherapie des Nierenzellkarzinoms haben sich vermehrt, die Auswahl der Therapie orientiert sich wesentlich 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.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- 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."
- Aufgrund des Preisvergleiches (TQV) mit Afinitor (30 Tabl. 10mg, FAP: Fr. 3719.18, Dosierung: 10 mg/d) und Opdivo (100mg/10ml Durchstechfl., FAP: Fr.990.11, Dosierung: 3mg/kg je 14 Tage: 216mg; (Patient: 72 kg, 462.86 mg in 30 Tagen) auf der Grundlage der Monatstherapiekosten (30 Tage) von je Fr. 4277.057 und Fr. 4'582.82, unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz,
- Mit einem Innovationszuschlag von 15% auf Afinitor,
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (APV-Niveau), dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: Dänemark, Deutschland, Niederlande, Grossbritannien, Schweden, Finnland, Belgien, Frankreich, Österreich. Für den Auslandpreisvergleich galten die folgenden Wechselkurse: 1 DKK = Fr. 0.1494, 1 GBP = Fr.1.27, 1 EUR = Fr.1.11, 1 SEK = Fr.0.1153,
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs und des therapeutischen Quervergleichs im Verhältnis 1 zu 1.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
Cabometyx 60 mg 30 Filmtabletten	4972.42	5342.75
Cabometyx 40 mg 30 Filmtabletten	4972.42	5342.75
Cabometyx 20 mg 30 Filmtabletten	4972.42	5342.75

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. April 2020.