

IQWiG-Berichte – Nr. 478

**Cabozantinib
(Nierenzellkarzinom) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A16-69
Version: 1.0
Stand: 30.01.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

31.10.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-69

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Prof. Dr. Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Daniela Preukschat
- Moritz Felsch
- Marco Knelangen
- Petra Kohlepp
- Martina Markes
- Anja Schwalm
- Ulrike Seay
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Cabozantinib, Karzinom – Nierenzell-, Nutzenbewertung

Keywords: Cabozantinib, Carcinoma – Renal Cell, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.3.1 Eingeschlossene Studien	9
2.3.2 Studiencharakteristika	9
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	18
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	18
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	20
2.4.3 Ergebnisse	21
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	25
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	25
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	25
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	26
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	28
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	29
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	29
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	29
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien	29
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	30
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	32
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	33
2.7.2.3.2 Studienpool	34

2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	34
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	34
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	35
2.7.2.4.3	Ergebnisse	36
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	41
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	41
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	41
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	41
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	41
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	42
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	43
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	43
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	43
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	43
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	43
3	Kosten der Therapie	44
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	44
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	44
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	44
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	44
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	47
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	47
3.2.1	Behandlungsdauer	47
3.2.2	Verbrauch	48
3.2.3	Kosten.....	48
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	48
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	48

3.2.6	Versorgungsanteile	49
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	49
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	50
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	50
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.	50
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	50
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	51
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	51
5	Literatur	54
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben		57
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....		58
Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)		65

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cabozantinib	3
Tabelle 3: Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cabozantinib	8
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus	9
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus.....	10
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus	11
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus.....	14
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus.....	15
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus	17
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus.....	18
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus	20
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT , direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus.....	21
Tabelle 14: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus.....	22
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus	23
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Cabozantinib vs. Everolimus...	26
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus	27
Tabelle 18: Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	27
Tabelle 19: Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	50
Tabelle 20: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	50
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	51
Tabelle 22: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus (1. Datenschnitt).....	58
Tabelle 23: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus (1. Datenschnitt).....	60

Tabelle 24: Häufige schwere UE, CTCAE-Grad ≥ 3 (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus (1. Datenschnitt) 62

Tabelle 25: Häufige UE, welche zum Therapieabbruch führten (im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus (1. Datenschnitt) 64

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie METEOR (1. Datenschnitt 22.05.2015).....	57
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie METEOR (2. Datenschnitt 31.12.2015).....	57

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group
eCRF	Electronic Case Report Form (elektronischer Fallberichtsbogen)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MMRM	Mixed Model for Repeated Measurements (gemischtes Modell für wiederholte Messungen)
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progression free Survival (progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for international Cancer Control
VAS	visuelle Analogskala
VEGF	Vascular endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cabozantinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.10.2016 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cabozantinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.10.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF).

Gemäß der Festsetzung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cabozantinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	Nivolumab ^b oder Everolimus

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Die Ergänzung von Nivolumab erfolgte erst im Laufe der Bewertung des Dossiers.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Im Verlauf der Bewertung des Dossiers hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Cabozantinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF angepasst (Beratung im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA vom 20.12.2016). Die ursprünglich festgelegte Vergleichstherapie (Everolimus) wurde dabei erweitert (Nivolumab oder Everolimus). Das vom pU vorgelegte Dossier enthält die Beschreibung des Zusatznutzens von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus, der ursprünglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese Unterlagen sind weiterhin relevant, da Everolimus auch Bestandteil der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist. Die vorliegende Bewertung von Cabozantinib wurde im Vergleich zu Everolimus vorgenommen.

Die Bewertung wurde anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten durchgeführt.

Ergebnisse

Studiencharakteristika

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus besteht aus der Studie METEOR. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Cabozantinib und Everolimus.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem, metastasierendem und klarzelligem Nierenzellkarzinom eingeschlossen, die mindestens eine gegen VEGF gerichtete Vortherapie erhalten hatten. Die gegen VEGF gerichtete Vortherapie musste mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) erfolgt sein. Bei den Patienten musste eine radiologisch dokumentierte Tumorprogression innerhalb von 6 Monaten während oder nach der letzten Dosis ihrer vorausgehenden gegen VEGF gerichteten Therapie aufgetreten sein. Insgesamt wurden 658 Patienten – im Verhältnis 1:1 randomisiert – einer Behandlung mit Cabozantinib (N = 330) oder Everolimus (N = 328) zugeteilt.

Die Behandlung mit Cabozantinib oder Everolimus wurde in beiden Studienarmen fortgeführt solange ein klinischer Nutzen bestand und die Therapie vertragen wurde, auch nach einem Progress der Erkrankung konnte die Behandlung fortgeführt werden. Bezüglich der Folgetherapien gab es keine Einschränkungen, ein Behandlungswechsel (Treatment Switching) von der Vergleichsintervention Everolimus zur Prüfintervention Cabozantinib war jedoch nicht erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS), relevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität und Nebenwirkungen. Nur das Gesamtüberleben wurde bis zum Ende der Studienteilnahme erhoben.

Die Analyse des primären Endpunkts PFS war nach 259 Ereignissen geplant. Der Datenschnitt für den primären Endpunkt erfolgte zum 22.05.2015. In Abstimmung mit der European Medicines Agency (EMA) wurde prospektiv ein 2. Interimsdatenschnitt für das Gesamtüberleben geplant. Dieser wurde am 31.12.2015 durchgeführt.

Die Studie METEOR läuft noch. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens ist nach 408 Ereignissen geplant. Laut der Angabe des pU in Modul 4 A werden die finalen Ergebnisse für das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen für 2017 erwartet.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie METEOR als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben als niedrig, für den Endpunkt Gesundheitszustand (Kategorie Morbidität) als hoch eingeschätzt.

Ergebnisse

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich für den maßgeblichen 2. Datenschnitt zum 31.12.2015 ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus.

Morbidität

- Skelettassoziierte Ereignisse

Für den Endpunkt skelettassoziierte Ereignisse liegen keine verwertbaren Daten vor. Es fehlen Überlebenszeitanalysen, die wegen der unterschiedlichen Beobachtungszeiten in den Behandlungsgruppen notwendig sind. Daher ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Symptomatik (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms [FKSI-DRS])

Für den Endpunkt Symptomatik (FKSI-DRS) liegen keine verwertbaren Daten vor, da die in der Studie verwendete Version des Fragebogens nicht validiert ist. Daher ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Gesundheitszustand (Visuelle Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsrmen. Daher ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie METEOR wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE), schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen keine verwertbaren Daten vor, da die Auswertungen in relevantem Maße Progressionen der Grunderkrankung enthalten. Daher ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt

für einen geringeren oder höheren Schaden von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

- Spezifische UE

Für den Endpunkt spezifische UE liegen keine verwertbaren Daten vor. Es fehlen Überlebenszeitanalysen, die wegen der unterschiedlichen Beobachtungszeiten in den Behandlungsgruppen notwendig sind. Daher ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Cabozantinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Aus der Studie METEOR liegen nur für die Mortalität vollständige Auswertungen vor. In der Kategorie Morbidität ist nur eine Aussage für den Endpunkt Gesundheitszustand möglich, für weitere in der Studie erfasste patientenrelevante Endpunkte stehen keine verwertbaren Auswertungen zur Verfügung. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben. Für die Nebenwirkungen gibt es keine verwertbaren Auswertungen.

In der Gesamtschau liegt auf der Seite der positiven Effekte in der Kategorie Mortalität ein Hinweis auf einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich vor. Aufgrund der fehlenden Daten in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und insbesondere auch zu den Nebenwirkungen ist eine Abwägung positiver und negativer Effekte nicht möglich. Grundsätzlich wird aber nicht davon ausgegangen, dass die vermutlich bestehenden negativen Effekte den Überlebensvorteil von Cabozantinib infrage stellen.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, welche mit mindestens einer gegen VEGF gerichteten Therapie vorbehandelt sind, einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib.

Tabelle 3: Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	Nivolumab ^b oder Everolimus	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Die Ergänzung von Nivolumab erfolgte erst im Laufe der Bewertung des Dossiers. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF).

Gemäß der Festsetzung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cabozantinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	Nivolumab ^b oder Everolimus

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Die Ergänzung von Nivolumab erfolgte erst im Laufe der Bewertung des Dossiers.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Im Verlauf der Bewertung des Dossiers hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Cabozantinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF angepasst (Beratung im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA vom 20.12.2016). Die ursprünglich festgelegte Vergleichstherapie (Everolimus) wurde dabei erweitert (Nivolumab oder Everolimus). Das vom pU vorgelegte Dossier enthält die Beschreibung des Zusatznutzens von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus, der ursprünglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese Unterlagen sind weiterhin relevant, da Everolimus auch Bestandteil der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist. Die vorliegende Bewertung von Cabozantinib wurde im Vergleich zu Everolimus vorgenommen.

Die Bewertung wurde anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten durchgeführt.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Cabozantinib (Stand zum 15.08.2016)
- bibliografische Recherche zu Cabozantinib (letzte Suche am 12.08.2016)
- Suche in Studienregistern zu Cabozantinib (letzte Suche am 12.08.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Cabozantinib (letzte Suche am 16.10.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
NCT01865747 (METEOR ^b)	ja	ja	nein

a: Exelixis ist Sponsor der Studie und hat die Zulassungs- und Vermarktungsrechte für Europa an den für das Dossier verantwortlichen pU Ipsen Pharma übertragen.
b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus besteht aus der Studie METEOR und stimmt mit dem des pU überein.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

Zusätzlich zu den vom pU in Modul 4 A vorgelegten Auswertungen finden sich im Dossier des pU in der Publikation Choueiri 2016 weitere Daten [3]. Diese werden, soweit relevant, für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe auch Abschnitt 2.3.2).

2.3.2 Studiencharakteristika

Charakterisierung der Studie und der Interventionen

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
METEOR	RCT, offen, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten (≥ 18 Jahre) mit fortgeschrittenem, metastasierendem und klarzelligem Nierenzellkarzinom, die mind. eine vorausgehende gegen VEGF gerichtete TKI-Therapie^b erhalten haben ▪ radiologisch dokumentierte Tumorprogression innerhalb von 6 Monaten während oder nach der letzten Dosis ihrer vorausgehenden gegen VEGF gerichteten TKI-Therapie ▪ Karnofsky Performance Status ≥ 70 % 	Cabozantinib (N = 330) Everolimus (N = 328)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: maximal 28 Tage vor Randomisierung ▪ Behandlung: solange der klinische Nutzen unter Behandlung bestehen bleibt, und solange keine inakzeptable Toxizität auftritt oder eine folgende systemische anti-neoplastische Therapie erforderlich ist ▪ Beobachtung^c: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie 	173 Studienzentren in: Argentinien, Australien, Belgien, Chile, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Irland, Italien, Kanada, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Republik Korea, Russland, Schweden, Slowakei, Spanien, Taiwan, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 08/2013–laufend ^d	primär: progressionsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: stratifiziert randomisiert nach den Faktoren Anzahl der vorausgegangenen gegen VEGF gerichteten TKI-Therapien (1 vs. ≥ 2) und Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (0 vs. 1 vs. 2–3; gemäß eCRF)</p> <p>c: endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben</p> <p>d: Die Studie ist laufend, die erste (geplante) Interimsanalyse fand am 22.05.2015 statt, die zweite (ursprünglich ungeplante, aber als prospektiv geplant in der 3. Version des SAP ergänzte) Interimsanalyse fand am 31.12.2015 statt. Die geplante finale Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben ist nach dem Auftreten von insgesamt 408 Todesfällen vorgesehen, welche zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse noch nicht erreicht waren.</p> <p>eCRF: elektronischer Fallberichtsbogen; mind.: mindestens; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAP: statistischer Analyseplan; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus

Studie	Cabozantinib	Everolimus
METEOR	60 mg Cabozantinib, 1-mal/Tag, oral (Patienten sollten mindestens 2 Stunden vor und 1 Stunde nach der Behandlung nichts essen)	10 mg Everolimus, 1-mal/Tag, oral (Patienten sollten mindestens 2 Stunden vor und 1 Stunde nach der Behandlung nichts essen)
	Dosisreduktion und -unterbrechung war bei inakzeptabler Toxizität jederzeit möglich: <ul style="list-style-type: none"> ▪ erste Dosisreduktion^a: von 60 mg auf 40 mg ▪ zweite Dosisreduktion^a: von 40 mg auf 20 mg ▪ Therapieabbruch bei Dosisunterbrechungen ≥ 6 Wochen aufgrund von UE, aus anderen Gründen (z.B. Operationen) waren Dosisunterbrechungen ≥ 6 Wochen erlaubt^b 	Dosisreduktion und -unterbrechung war bei schweren oder intolerablen unerwünschten Reaktionen möglich: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisreduktion: um ca. 50 % der bisherigen Dosis^c Therapieabbruch bei Dosisunterbrechungen ≥ 6 Wochen aufgrund von UE, aus anderen Gründen (z. B. Operationen) waren Dosisunterbrechungen ≥ 6 Wochen erlaubt^d
	<p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens eine systemische gegen VEGF gerichtete TKI-Therapie (z. B. Sorafenib, Sunitinib, Axitinib, Pazopanib oder Tivozanib) ▪ Weitere Vorbehandlungen mit anderen antineoplastischen Therapien, einschließlich Zytokinen (z. B. Interleukin-2, Interferon-alpha), monoklonalen Antikörpern (gezielte Therapien gegen VEGF, PD-1 oder PD-L1/L2^e) und zytotoxischen Chemotherapien waren – ohne Einschränkung der Anzahl der Behandlungen – erlaubt. <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Everolimus oder ein anderer spezifischer oder selektiver mTOR Inhibitor (z. B. Temsirolimus) ▪ Cabozantinib <p>Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung zur Kontrolle vom Knochenstoffwechsel (z. B. mit Bisphosphonaten und dem Receptor Activator of NF-κB Ligand (RANK-L)-Inhibitor Denosumab) war erlaubt, sofern diese vor der Randomisierung initiiert worden war <p>Eingeschränkt erlaubte Begleitbehandlung</p> <p>Folgende Behandlungen sollten vermieden werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ lokale antineoplastische Therapien (z. B. palliative Bestrahlung oder Operationen) bis zum Tag der letzten Tumoruntersuchung mittels bildgebender Verfahren <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ gleichzeitige weitere systemische antineoplastische Therapien 	
	<p>a: entspricht den Vorgaben der Fachinformation [4] b: Gemäß Fachinformation [4] sind Dosisunterbrechungen zur Beherrschung von Toxizität des Grades 3 oder höher gemäß CTCAE oder bei nicht tolerierbarer Toxizität des Grades 2 empfohlen. c: Gemäß Fachinformation [5] sind Dosisreduktionen erlaubt, die empfohlene tägliche Dosis darf aber nicht niedriger als 5 mg täglich sein (Umsetzung in Studie METEOR: Dosisreduktionen für Everolimus entgegen der Fachinformation unter 5 mg bei 1,6 % der Patienten). d: Gemäß Fachinformation [5] sind Dosisunterbrechungen bei schwerwiegenden und / oder inakzeptablen vermuteten Nebenwirkungen erlaubt. e: Der Anteil an Patienten der Studienpopulation, die eine vorausgegangene Therapie gerichtet gegen PD-1 oder PD-L1/L2 erhalten hatten, war auf maximal 10 % beschränkt.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mTOR: Mechanistic Target of Rapamycin; PD-1: Programmed Cell Death-Protein 1; PD-L: Programmed Death Ligand; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; vs.: versus</p>	

Bei der Studie METEOR handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Cabozantinib und Everolimus. Die Studie war multizentrisch angelegt und wurde in 173 Studienzentren in 26 Ländern durchgeführt.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem, metastasierendem und klarzelligem Nierenzellkarzinom eingeschlossen, die mindestens eine gegen VEGF gerichtete Vortherapie erhalten hatten. Die gegen VEGF gerichtete Vortherapie musste mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) erfolgt sein, eine Vortherapie mit einem monoklonalen Antikörper (z. B. Bevacizumab) als einzige vorausgehende Therapie war nicht ausreichend für den Studieneinschluss.

Bei den Patienten musste eine radiologisch dokumentierte Tumorprogression innerhalb von 6 Monaten während oder nach der letzten Dosis ihrer vorausgehenden gegen VEGF gerichteten Therapie aufgetreten sein. Die Patienten mussten sich zudem in einem guten Allgemeinzustand (entsprechend einem Karnofsky-Index von ≥ 70 %) befinden.

Die Einschlusskriterien für die in der Studie METEOR eingeschlossene Population entsprechen dem Anwendungsgebiet von Cabozantinib in der vorliegenden Fragestellung.

Da in die Studie keine Patienten mit einem nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom eingeschlossen waren, kann für diese Patienten keine Aussage abgeleitet werden. Dies gilt auch für Patienten, die in der Vortherapie ausschließlich mit der gegen VEGF gerichteten Therapie Bevacizumab behandelt worden waren.

Die Randomisierung der Patienten erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Anzahl der vorausgegangenen gegen VEGF gerichteten TKI-Therapien (1 vs. ≥ 2) und Anzahl der Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)-Risikofaktoren (0 vs. 1 vs. 2 bis 3; gemäß elektronischem Fallberichtsbogen [eCRF]). Insgesamt wurden 658 Patienten – im Verhältnis 1:1 randomisiert – einer Behandlung mit Cabozantinib (N = 330) oder Everolimus (N = 328) zugeteilt.

Die Behandlung der Patienten im Cabozantinib-Arm und im Everolimus-Arm entsprach jeweils der Beschreibung in der Fachinformation [4,5].

Begleitend zur Studienbehandlung waren weitere systemische antineoplastische Therapien verboten. Eine lokale antineoplastische Therapie (palliative Bestrahlung, Operationen mit Einfluss auf Tumorkläsionen) sollte bis Ende der Tumorbeurteilung mittels bildgebender Verfahren vermieden werden. Eine Behandlung mit Einfluss auf den Knochenstoffwechsel (z. B. mit Bisphosphonaten oder Denosumab) war erlaubt, sofern diese vor der Randomisierung initiiert worden war.

Die Behandlung mit Cabozantinib oder Everolimus wurde in beiden Studienarmen fortgeführt solange ein klinischer Nutzen bestand und die Therapie vertragen wurde, auch nach einem Progress der Erkrankung konnte die Behandlung fortgeführt werden.

Bezüglich der Folgetherapien gab es keine Einschränkungen, ein Behandlungswechsel (Treatment Switching) von der Vergleichsintervention Everolimus zur Prüfindervention Cabozantinib war jedoch nicht erlaubt. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (31.12.2015) erhielten 187 (57 %) der Patienten im Cabozantinib-Arm und 208 (63 %) der Patienten im Everolimus-Arm bereits eine antineoplastische Folgetherapie. Die häufigsten Folgebehandlungen im Cabozantinib-Arm waren Everolimus (29 %), Axitinib (17 %) und Sunitinib (5,2 %). Demgegenüber verteilten sich die Folgebehandlungen im Everolimus-Arm auf Axitinib (27 %), Sunitinib (10 %) und Sorafenib (9,5 %).

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS), relevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität und Nebenwirkungen.

Auswertung und Datenschnitte

Die Analyse des primären Endpunkts PFS war nach 259 Ereignissen geplant. Der Datenschnitt für den primären Endpunkt erfolgte zum 22.05.2015. Zu diesem Zeitpunkt war eine erste Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben präspezifiziert, für die anderen Endpunkte waren keine Interimsanalysen geplant.

In Abstimmung mit der European Medicines Agency (EMA) wurde prospektiv ein 2. Interimsdatenschnitt für das Gesamtüberleben geplant. Dieser wurde am 31.12.2015 durchgeführt.

Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen für alle Endpunkte basierend auf dem 1. Datenschnitt vom 22.05.2015 vor. Nur für den Endpunkt Gesamtüberleben präsentierte er in Modul 4 A auch Auswertungen basierend auf dem 2. Datenschnitt vom 31.12.2015.

Darüber hinaus liegen im Dossier des pU in der Publikation Choueiri 2016 [3] weitere Auswertungen zum 2. Datenschnitt vom 31.12.2015 vor, die der pU ohne Begründung nicht in Modul 4 A präsentiert (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2). Diese werden, soweit relevant, für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Studie METEOR läuft noch. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens ist nach 408 Ereignissen geplant. Laut der Angabe des pU in Modul 4 A werden die finalen Ergebnisse für das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen für 2017 erwartet.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
METEOR	
Mortalität	
Gesamtüberleben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ alle 8 Wochen (\pm 7 Tage) bis zum Tod, Rückzug der Einverständniserklärung oder aufgrund der Entscheidung des Sponsors die Datenerfassung zu beenden ▪ max. bis zur finalen Auswertung des Gesamtüberlebens
Morbidität	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Symptomatik (FKSI-DRS)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ alle 4 Wochen bis Woche 25, danach alle 8 Wochen bis zum Tag der letzten Tumoruntersuchung mittels bildgebender Verfahren^a
skelettassoziierte Ereignisse	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kontinuierlich bis zum Tag der letzten Tumoruntersuchung mittels bildgebender Verfahren^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wurde in der Studie nicht erhoben
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kontinuierlich mind. alle 2 Wochen bis Woche 9, danach alle 4 Wochen bis 30 (+ 14) Tage nach dauerhaftem Therapieabbruch
<p>a: Die letzte Tumoruntersuchung mittels bildgebender Verfahren sollte 8 Wochen (bzw. 12 Wochen für Patienten mit Dauer der Therapie > 1 Jahr) nach Feststellung einer radiologischen Progression bzw. bei Behandlung über den radiologischen Progress hinaus bei Therapieabbruch erfolgen.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms; max.: maximal; mind.: mindestens; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>	

Nur das Gesamtüberleben wurde bis zum Ende der Studienteilnahme erhoben.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung (zuzüglich 30 [+ 14] Tage) erhoben wurden. Die Endpunkte zur Morbidität wurden bis zum Tag der letzten Tumoruntersuchung mittels bildgebender Verfahren erhoben. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. der Zeit bis zum Versterben der Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch die Endpunkte zu Nebenwirkungen und Morbidität – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus

Studie Charakteristika Kategorie	Cabozantinib	Everolimus
METEOR	N ^a = 330	N ^a = 328
Alter [Jahre], MW (SD)	62 (10)	61 (11)
Geschlecht [w / m], %	23 / 77	26 / 73
Ethnie, n (%)		
weiß	269 (82)	263 (80)
nicht weiß	46 (14)	42 (13)
keine Angabe	15 (4,5 ^b)	23 (7)
Region, n (%)		
Europa	167 (51)	153 (47)
Nordamerika	118 (36)	122 (37)
Asien-Pazifik	39 (12)	47 (14)
Südamerika	6 (1,8)	6 (1,8)
Anzahl der vorausgegangenen gegen VEGF gerichteten TKI-Therapien, n (%)		
1	235 (71)	229 (70)
2	84 (25)	91 (28)
≥ 3	11 (3,3)	8 (2,4)
Anzahl der vorausgegangenen gegen VEGF gerichteten TKI-Therapien, Median [Min; Max]	1,0 [1; 3]	1,0 [1; 4]
Anzahl der vorausgegangenen systemischen antineoplastischen Therapien, Median [Min; Max]	1,0 [1; 6]	1,0 [1; 7]
Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], Median [Min; Max]	2,8 [0; 30]	2,5 [0; 33]
Zeit vom radiologisch dokumentierten Progress nach Beginn der vorherigen gegen VEGF gerichteten TKI-Therapie bis zur Randomisierung [Monate], Median [Min; Max]	1,02 [0,1; 39,7]	1,25 [0,1; 45,0]
Krankheitsstadium		
Stadium IV	272 (82)	287 (88)
Stadium III	34 (10)	24 (7,3)
unbekannt bzw. fehlend	24 (7,3)	17 (5,2 ^b)
Anzahl der Organe mit Metastasen, n (%)		
1	59 (18)	56 (17)
2	101 (31)	77 (23)
≥ 3	168 (51)	190 (58)
keine Angabe	2 (0,6)	5 (1,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Cabozantinib	Everolimus
METEOR	N ^a = 330	N ^a = 328
MSKCC-Score zu Studienbeginn, n (%)		
günstig (0)	150 (45)	150 (46)
intermediär (1)	139 (42)	135 (41)
schlecht (2–3)	41 (12)	43 (13)
Heng-Kriterium (Anzahl Risikofaktoren), n (%)		
niedriges Risiko (0)	66 (20)	62 (19)
intermediäres Risiko (1–2)	210 (64)	214 (65)
hohes Risiko (3–6)	54 (16)	52 (16)
ECOG Performance Status berechnet aus Karnofsky- Status		
0	226 (68)	216 (66)
1	104 (32)	112 (34 ^b)
≥ 2	0 (0)	0 (0)
Raucher, n (%)		
niemals	136 (41)	149 (45)
ehemalig	155 (47)	143 (44)
aktuell	37 (11)	33 (10)
unbekannt	2 (0,6)	3 (0,9)
Therapieabbruch ^c , n (%)	256 (78) ^d	303 (92) ^d
Studienabbruch ^c , n (%)	10 (3,0) ^{b,e}	18 (5,5) ^{b,e}
<p>a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b: eigene Berechnung c: 2. Datenschnitt (31.12.2015) d: hauptsächlich aufgrund von Progression der Erkrankung (Cabozantinib: n = 159; Everolimus: n = 190) e: beinhaltet Rückzug der Einverständniserklärung (Cabozantinib: n = 8; Everolimus: n = 14), Lost to follow-up (Cabozantinib: n = 1; Everolimus: n = 4) und andere Gründe (Cabozantinib: n = 1; Everolimus: n = 0) ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; vs.: versus; w: weiblich</p>		

Die demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika sind zwischen den beiden Studienarmen hinreichend vergleichbar.

Die Patienten waren im Mittel etwa 60 Jahre alt, überwiegend männlich und weiß. Die Patienten befanden sich größtenteils im Krankheitsstadium IV, bei etwa der Hälfte waren 3 oder mehr Organe von Metastasen betroffen. Bei etwa 40 % der Patienten lag ein intermediärer MSKCC-Score vor, nach dem Heng-Kriterium wurde etwa 65 % der Population

als Patienten mit intermediärem Risiko eingestuft. Der Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG)-Status lag überwiegend bei 0. Die Patienten waren in der Mehrzahl mit einer einzigen gegen VEGF gerichteten TKI-Therapie vorbehandelt.

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes (31.12.2015) hatten 256 (78 %) der Patienten im Cabozantinib-Arm und 303 (92 %) der Patienten im Everolimus-Arm die Studienbehandlung abgebrochen. Die Therapieabbrüche beruhten in beiden Armen zum großen Teil auf Krankheitsprogression (48 % der Abbrüche im Cabozantinib-Arm und 58 % der Abbrüche im Everolimus-Arm).

Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patienten und die Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus

Studie	Cabozantinib	Everolimus
Zeitpunkt		
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
METEOR		
1. Datenschnitt 22.05.2015		
Behandlungsdauer [Monate] ^a	N = 331 ^b	N = 322
Median [Min; Max]	7,4 [0,3; 20,5]	4,4 [0,2; 18,9]
Mittelwert (SD)	7,6 (3,9)	5,5 (3,9)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Mortalität		k. A.
Morbidität		k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine patientenrelevanten Endpunkte dieser Kategorie erhoben	
Nebenwirkungen		k. A.
2. Datenschnitt 31.12.2015 ^c		
Behandlungsdauer [Monate]	N = 331 ^b	N = 322
Median [Q1; Q3]	8,3 [4,2; 14,6]	4,4 [1,9; 8,6]
Beobachtungsdauer [Monate]	N = 330	N = 328
Mortalität: Gesamtüberleben		
Median [Q1; Q3]	18,7 [16,1; 21,1]	18,8 [16,0; 21,2]
a: eigene Umrechnung aus Wochenangaben		
b: ein Patient, der zur Behandlung Everolimus randomisiert wurde, erhielt die Behandlung Cabozantinib		
c: Zu diesem Datenschnitt liegen verwertbare Daten nur für das Gesamtüberleben vor.		
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes (31.12.2015) war die mediane Behandlungsdauer im Cabozantinib-Arm fast doppelt so lang wie im Everolimus-Arm (8,3 Monate vs. 4,4 Monate). Die mediane Beobachtungszeit für den Endpunkt Gesamtüberleben betrug im Cabozantinib-Arm 18,7 Monate, im Everolimus-Arm 18,8 Monate.

Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor. Die Beobachtungsdauer kann hier aufgrund der unterschiedlichen Kriterien zur Nachbeobachtung (siehe Tabelle 8) für die einzelnen Endpunkte unterschiedlich sein.

Für Nebenwirkungen lässt sich die Beobachtungsdauer anhand der Angaben zur medianen Behandlungsdauer abschätzen, da UE prädefiniert bis 30 (+ 14) Tage nach der letzten Studienmedikation erhoben wurden. Unter der Annahme, dass für alle Patienten die vorgegebene Nachbeobachtungsdauer ausgeschöpft wurde, ergibt sich als Annäherung eine mediane Beobachtungsdauer von 9,3 Monaten im Cabozantinib-Arm vs. 5,4 Monate im Everolimus-Arm.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
METEOR	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie METEOR als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - skelettassoziierte Ereignisse
 - Symptomatik (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms [FKSI-DRS])
 - Gesundheitszustand (Visuelle Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)
 - schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
- gegebenenfalls weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu den Nebenwirkungen umfassen zu einem bedeutsamen Umfang Ereignisse, die eine Progression der Grunderkrankung darstellen, diese sollten gemäß Studienprotokoll als UE erfasst werden. Aus diesem Grund können die vorliegenden Auswertungen der UE nicht zur Bewertung der Nebenwirkungen herangezogen werden. Für eine sinnvolle Bewertung ist eine Auswertung ohne die Erfassung der Krankheitsprogression erforderlich. Diese sollte auf den zum 2. Datenschnitt (31.12.2015) erhobenen Daten beruhen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Wegen der unterschiedlichen Beobachtungsdauern sind für die Endpunkte skelettassoziierte Ereignisse, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und spezifische UE Auswertungen auf Basis naiver Proportionen nicht interpretierbar. Für eine sinnvolle Auswertung sind Überlebenszeitanalysen und die Angabe von Hazard Ratios (HR) erforderlich.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Skelettassoziierte Ereignisse	Symptomatik (FKSI-DRS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
METEOR	ja	ja	nein ^a	nein ^b	nein ^c	nein ^d	nein ^d	nein ^d
<p>a: keine verwertbaren Daten vorhanden, weil bei unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Behandlungsarmen keine Überlebenszeitanalysen durchgeführt wurden</p> <p>b: keine verwertbaren Daten vorhanden, weil die in der Studie verwendete Version des Fragebogens nicht validiert ist</p> <p>c: keine patientenrelevanten Endpunkte dieser Kategorie erhoben</p> <p>d: keine verwertbaren Daten vorhanden, weil die Progression der Grunderkrankung mit erfasst wurde (bzw. weil für die für Abbruch wegen UE vorhandene Auswertung ohne Progression nicht nachvollziehbar ist, welche UE als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden und deshalb nicht in diese Auswertung eingingen), zur weiteren Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>								

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT , direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Skelettassoziierte Ereignisse	Symptomatik (FKSI-DRS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
METEOR	N	N	H ^a	- ^b	- ^b	- ^c	- ^b	- ^b	- ^b
a: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung; hoher Anteil potenziell informativer Zensierung b: keine verwertbaren Daten, zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung c: keine patientenrelevanten Endpunkte dieser Kategorie erhoben CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus									

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird das Verzerrungspotenzial wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und potenziell informativer Zensierungen als hoch eingestuft (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Der pU stuft das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ebenfalls als hoch ein.

Für die Endpunkte skelettassoziierte Ereignisse, Symptomatik (FKSI-DRS) sowie zu den Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie METEOR nicht erhoben.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Cabozantinib mit Everolimus bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener gegen VEGF gerichteter Therapie zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die vorliegenden Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind in Anhang A dargestellt. In Anhang B sind die häufigen UE dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus

Studie Endpunktkategorie Zeitpunkt Endpunkt	Cabozantinib		Everolimus		Cabozantinib vs. Everolimus HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
METEOR					
Mortalität					
1. Datenschnitt (22.05.2015 ergänzend)					
Gesamtüberleben	330	18,2 [16,1; n. b.] 89 (27)	328	n. b. [13,9; n. b.] 113 (34)	0,68 [0,51; 0,90]; 0,006
2. Datenschnitt (31.12.2015)					
Gesamtüberleben	330	21,4 [18,7; n. b.] 140 (42)	328	16,5 [14,7; 18,8] 180 (55)	0,67 [0,53; 0,83]; < 0,001
Morbidität (1. und 2. Datenschnitt)					
skelettassoziierte Ereignisse			keine verwertbaren Daten ^b		
Symptomatik (FKSI-DRS)			keine verwertbaren Daten ^c		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		keine patientenrelevanten Endpunkte dieser Kategorie erhoben			
Nebenwirkungen (1. und 2. Datenschnitt)					
UE (ergänzend dargestellt)			keine verwertbaren Daten ^b		
SUE			keine verwertbaren Daten ^d		
schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)			keine verwertbaren Daten ^d		
Abbruch wegen UE			keine verwertbaren Daten ^e		
<p>a: stratifiziert nach Anzahl der vorausgegangenen gegen VEGF gerichteten TKI-Therapien und Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren</p> <p>b: Auswertung zu Anzahl der Patienten mit Ereignis wegen unterschiedlicher Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsrmen nicht interpretierbar</p> <p>c: Es liegen nur Daten zu den 9 Einzelitems des FKSI-DRS vor.</p> <p>d: Die vorgelegten Auswertungen (Überlebenszeitanalysen [1. Datenschnitt] bzw. Anzahl der Patienten mit Ereignis [2. Datenschnitt]) beinhalten jeweils einen hohen Anteil an Ereignissen, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückgehen, und sind deshalb für eine Aussage zum Ausmaß der Nebenwirkungen nicht interpretierbar. Darüber hinaus sind die Auswertungen zum 2. Datenschnitt wegen unterschiedlicher Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsrmen nicht interpretierbar.</p> <p>e: Im Dossier stehen für beide Datenschnitte Auswertungen zur Anzahl der Patienten mit Ereignis zum Endpunkt Abbruch wegen UE zur Verfügung. In diese Auswertungen gingen Ereignisse, die auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht mit ein. Diese Auswertungen sind nicht interpretierbar, da nicht nachvollziehbar ist, welche Ereignisse als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; vs.: versus</p>					

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Cabozantinib			Everolimus			Cabozantinib vs. Everolimus
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	MD (SD); p-Wert ^b
METEOR							
Morbidity							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
1. Datenschnitt (22.05.2015)	317	73,6 (18,62)	-1,32 (17,28)	304	74,1 (17,50)	-1,27 (16,16)	-0,05 (16,81); 0,921
2. Datenschnitt (31.12.2015)	keine Ergebnisse vorliegend						
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: MMRM-Auswertung der ITT-Population, adjustiert auf Ausgangswert, Anzahl der vorausgegangenen gegen VEGF gerichteten TKI-Therapien und Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VAS: visuelle Analogskala; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; vs.: versus</p>							

Auf Basis der vom pU vorlegten Daten zu der Studie METEOR können für das Gesamtüberleben maximal Hinweise und für den Gesundheitszustand aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortality

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich für den maßgeblichen 2. Datenschnitt zum 31.12.2015 ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Morbidity

Skelettassoziierte Ereignisse

Für den Endpunkt skelettassoziierte Ereignisse liegen keine verwertbaren Daten vor. Es fehlen Überlebenszeitanalysen, die wegen der unterschiedlichen Beobachtungszeit in den Behandlungsgruppen notwendig sind. Daher ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der keine Daten zu skelettassoziierten Ereignissen in Modul 4 A des Dossiers präsentiert und den Endpunkt skelettassoziierte Ereignisse nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.

Symptomatik (FKSI-DRS)

Für den Endpunkt Symptomatik (FKSI-DRS) liegen keine verwertbaren Daten vor, da die in der Studie verwendete Version des Fragebogens nicht validiert ist (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Daher ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, allerdings zieht der pU den Endpunkt FKSI-19 zur Ableitung des Zusatznutzens in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität heran.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daher ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie METEOR wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Nebenwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen keine verwertbaren Daten vor, da die Auswertungen in relevantem Maße Progressionen der Grunderkrankung enthalten. Daher ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für SUE und Abbruch wegen UE jeweils einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib und für schwere UE einen Hinweis auf einen höheren Schaden von Cabozantinib ableitet.

Spezifische UE

Für den Endpunkt spezifische UE liegen keine verwertbaren Daten vor. Es fehlen Überlebenszeitanalysen, die wegen der unterschiedlichen Beobachtungszeit in den

Behandlungsgruppen notwendig sind. Daher ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der spezifische UE nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppenmerkmale als relevant betrachtet (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)
- Region (Asien-Pazifik / Europa / Südamerika / Nordamerika)
- Anzahl der vorausgegangenen gegen VEGF gerichteten TKI-Therapien (1 / ≥ 2)
- Anzahl der Organe mit Metastasen (1 / 2 / ≥ 3)
- Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF) (0 / 1 / ≥ 2)

Voraussetzung für einen Beleg für eine Effektmodifikation ist eine statistisch signifikante Interaktion mit einem p-Wert $< 0,05$. Ein p-Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Nur für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen Subgruppenanalysen vor, diese zeigen jedoch keinen Hinweis auf bzw. Beleg für eine Effektmodifikation.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [6].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergibt für Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Cabozantinib vs. Everolimus

Endpunktkategorie Endpunkt	Cabozantinib vs. Everolimus Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Mittelwert Effektschätzung [95 %-KI] bzw. (SD); p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: 21,4 vs. 16,5 Monate HR: 0,67 [0,53; 0,83] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI _o < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Morbidität		
skelettassoziierte Ereignisse	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (FKSI-DRS)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Mittelwert: -1,32 vs. -1,27 MD: -0,05 (16,81) p = 0,921	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
keine patientenrelevanten Endpunkte dieser Kategorie erhoben		
Nebenwirkungen		
SUE	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität ▪ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	–
Zu den Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor, für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der eingeschlossenen Studie keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben.	

Aus der Studie METEOR liegen nur für die Mortalität vollständige Auswertungen vor. In der Kategorie Morbidität ist nur eine Aussage für den Endpunkt Gesundheitszustand möglich, für weitere in der Studie erfasste patientenrelevante Endpunkte stehen keine verwertbaren Auswertungen zur Verfügung. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben. Für die Nebenwirkungen gibt es keine verwertbaren Auswertungen.

In der Gesamtschau liegt auf der Seite der positiven Effekte in der Kategorie Mortalität ein Hinweis auf einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich vor. Aufgrund der fehlenden Daten in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und insbesondere auch zu den Nebenwirkungen ist eine Abwägung positiver und negativer Effekte nicht möglich. Grundsätzlich wird aber nicht davon ausgegangen, dass die vermutlich bestehenden negativen Effekte (siehe Anhang B) den Überlebensvorteil von Cabozantinib infrage stellen.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, welche mit mindestens einer gegen VEGF gerichteten Therapie vorbehandelt sind, einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus. Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	Nivolumab ^b oder Everolimus	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Die Ergänzung von Nivolumab erfolgte erst im Laufe der Bewertung des Dossiers. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der einen erheblichen Zusatznutzen beansprucht.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

METEOR

Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373(19): 1814-1823.

Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI 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(7): 917-927.

Exelixis. Eine randomisierte, kontrollierte Studie der Phase 3 zu Cabozantinib (XL184) gegenüber Everolimus bei Patienten mit metastasierendem Nierenzellkarzinom, das nach vorheriger Therapie mit VEGFR-Tyrosinkinasehemmer fortgeschritten ist [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. 14.07.2016 [Zugriff: 21.11.2016]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00005393>.

Exelixis. A phase 3, randomized, controlled study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with metastatic renal cell carcinoma that has progressed after prior VEGFR tyrosine kinase inhibitor therapy [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 21.11.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001010-14.

Exelixis. A study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with metastatic renal cell carcinoma (METEOR): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 14.07.2016 [Zugriff: 21.11.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01865747>.

Exelixis. A phase 3, randomized, controlled study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with metastatic renal cell carcinoma that has progressed after prior VEGFR tyrosine kinase inhibitor therapy: study XL184-308; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2014.

Exelixis. A phase 3, randomized, controlled study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with metastatic renal cell carcinoma that has progressed after prior VEGFR tyrosine kinase inhibitor therapy: study XL184-308; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Exelixis. A phase 3, randomized, controlled study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with metastatic renal cell carcinoma that has progressed after prior VEGFR tyrosine kinase inhibitor therapy: study XL184-308; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2015.

Exelixis. A phase 3, randomized, controlled study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with metastatic renal cell carcinoma that has progressed after prior VEGFR tyrosine kinase inhibitor therapy: study XL184-308; clinical study report addendum [unveröffentlicht]. 2016.

Exelixis. A phase 3, randomized, controlled study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with metastatic renal cell carcinoma that has progressed after prior VEGFR tyrosine kinase inhibitor therapy: study XL184-308; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2016.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der G-BA hat nach Eingang des Dossiers im Laufe des Bewertungsverfahrens die zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorangegangenen gegen VEGF gerichteten Therapie angepasst. Die ursprünglich festgelegte Vergleichstherapie (Everolimus) wurde dabei erweitert, und zwar auf Nivolumab oder Everolimus.

Der pU benennt in seinem Dossier Everolimus als zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorangegangenen gegen VEGF gerichteten Therapie. Er führt die Nutzenbewertung damit im Vergleich zu einem der vom G-BA festgelegten Wirkstoffe durch. Die Nutzenbewertung kann deshalb trotz der Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Verfahren auf Basis der vom pU vorgelegten Unterlagen durchgeführt werden.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus. Die Bewertung des Zusatznutzens soll laut pU unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, UE und gesundheitsbezogene Lebensqualität auf Basis von Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) erfolgen.

Population

Die Zielpopulation der Fragestellung des pU sind Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die bereits eine gegen VEGF gerichtete Therapie erhalten haben. In Modul 3 A Abschnitt 3.2.1 erläutert der pU, dass Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung eine lokale Invasion von perirenal Geweben oder eine Besiedlung von Lymphknoten mit oder ohne Fernmetastasierung aufweisen. Dies entspreche den Stadien III und IV nach UICC (Union for International Cancer Control)-Stadieneinteilung [7]. In den Stadien III und IV könne prinzipiell eine chirurgische Resektion des Tumors mit kurativem Ziel zum Einsatz kommen [8]. Dies nehme, falls erfolgreich, Patienten von einer nachfolgenden Therapie mit Cabozantinib aus. Die Chancen auf eine vollständige Entfernung

des Tumorgewebes sanken aber bei Patienten in diesen Stadien zunehmend, somit könnten näherungsweise die Stadien III und IV als Ausgangspunkt zur Charakterisierung der Zielpopulation herangezogen werden.

Der Fragestellung und den Einschlusskriterien des pU wird gefolgt.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, relevante Studien gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements [9] darzustellen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU gibt an, für die Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulation der relevanten Studie folgende Charakteristika darzustellen: Alter, Geschlecht, Region, Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF), ECOG-Status berechnet aus Karnofsky Performance Status, Anzahl der vorausgegangenen gegen VEGF gerichteten TKI-Therapien, ethnische Zugehörigkeit, Heng-Kriterium (Anzahl Risikofaktoren), vorausgegangene Nephrektomie, Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung, Behandlungsdauer unter der ersten gegen VEGF gerichteten TKI-Therapie, Zeit von Beginn der letzten gegen VEGF gerichteten TKI-Therapie bis zum radiologisch dokumentierten Progress, vorausgegangene gezielte Therapie bezüglich der Rezeptoren Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) oder Programmed Death Ligand (PD-L1/PD-L2), Summe der Durchmesser aller Zielläsionen (Bewertung des unabhängigen radiologischen Komitees zur Baseline), Anzahl der Organe mit Metastasen, Lungenmetastasen, Lebermetastasen, Hirnmetastasen, Knochenmetastasen (mittels

Computertomografie oder Magnetresonanztomografie bestimmt), Viszeralmetastasen, Viszeral- und Knochenmetastasen, immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorstatus des Tumor, Sunitinib als einzige vorausgegangene gegen VEGF gerichtete TKI-Therapie, Pazopanib als einzige vorausgegangene gegen VEGF gerichtete TKI-Therapie.

Diese Kriterien sind für eine adäquate Charakterisierung des Patientenkollektivs weitgehend ausreichend. In die vorliegende Nutzenbewertung werden ergänzend die Kriterien Therapie- und Studienabbrüche aufgenommen, während einige der genannten Charakteristika nicht dargestellt werden. Des Weiteren wurden dem Dossier zusätzlich Angaben zum Krankheitsstadium, Raucherstatus, Anzahl der vorausgegangenen Therapien sowie Zeit vom radiologisch dokumentierten Progress nach Beginn der vorherigen gegen VEGF gerichteten TKI-Therapie bis zur Randomisierung entnommen.

Endpunkte

Als patientenrelevante Endpunkte nennt der pU Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Tumorbewertung (Gesamtansprechrates), UE und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Er beschreibt ausführlich, warum diese Endpunkte aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Da nur eine relevante Studie vorliegt, wurde vom pU auf die Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen verzichtet. Dies ist nachvollziehbar.

Sensitivitätsanalysen

In Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.4 wird die Durchführung von Sensitivitätsanalysen beschrieben. Dabei bleibt unklar, welche Sensitivitätsanalysen für welche Endpunkte geplant waren. Zudem wird im Ergebnisteil des Dossiers (Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3) nur für den Endpunkt Gesamtüberleben eine Sensitivitätsanalyse der ersten 375 randomisierten Patienten (Primary Endpoint Intention-to-treat-Population) dargestellt. Die Wahl dieser Sensitivitätsanalyse wird nicht adäquat begründet.

Die unvollständige Beschreibung und Darstellung der Sensitivitätsanalysen hat keinen Einfluss auf die weitere Bewertung.

Subgruppen / Effektmodifikatoren.

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben. Der Methodik wird eingeschränkt gefolgt. Die Abweichungen werden nachfolgend beschrieben.

Der pU gibt an, dass die Subgruppenanalysen ausschließlich zur Beurteilung der Ergebniskonsistenz verwendet werden. Dies leite sich aus der großen Unsicherheit ab mit der Subgruppenanalysen behaftet seien. Diesem Argument wird nicht gefolgt. Trotz eventuell vorhandener Unsicherheit ist es möglich aus Subgruppenanalysen Nutzensaussagen abzuleiten.

Des Weiteren gibt der pU an, dass bei gleichgerichteten Effekten in den Subgruppen keine getrennten Aussagen für die Subgruppen getroffen werden. Diesem Argument wird nicht gefolgt. Auch bei gleicher Effektrichtung können sich für die einzelnen Subgruppen unterschiedliche Nutzensaussagen ergeben.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials führt der pU für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) keine Subgruppenanalysen durch. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Das Vorliegen eines hohen Verzerrungspotenzials allein reicht nicht aus, um Subgruppenanalysen nicht durchzuführen. Hierfür müssen weitere Gründe vorliegen.

Die für die Gesamtpopulation in der Studie METEOR unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiten (siehe Tabelle 10) und die potenziell informativen Zensierungen durch Krankheitsprogression können für die Subgruppen unterschiedlich ausgeprägt sein. Diese Unterschiede können das Ergebnis des Interaktionstests maßgeblich beeinflussen. Deshalb werden für alle Endpunkte außer dem Gesamtüberleben nur Effektmodifikatoren berücksichtigt, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt.

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.7.2.4.3.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Studienselektion

Der pU selektiert gemäß seiner Einschlusskriterien Studien mit Einschränkung der Vergleichstherapie auf Everolimus.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Bei dieser Überprüfung wurde die Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Nivolumab oder Everolimus) berücksichtigt, d. h. außer nach Studien im Vergleich zu Everolimus wurde auch nach Studien im Vergleich zu Nivolumab gesucht und selektiert. Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Cabozantinib identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.1) des Dossiers.

Für Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF legt der pU die RCT METEOR vor. In dieser Studie wurde Cabozantinib mit Everolimus verglichen. Der pU zieht diese Studie zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie heran.

Der Einschätzung der Relevanz der Studie METEOR für die Bewertung des Zusatznutzens wird gefolgt (siehe Abschnitt 2.3).

Vollständigkeit der Angaben zur Studie METEOR im Dossier

Für die laufende Studie METEOR wurden vor der Dossiereinreichung 2 Datenschnitte durchgeführt (22.05.2015 und 31.12.2015). Der pU legt für den 1. Datenschnitt in Modul 4 A des Dossiers Auswertungen für alle von ihm eingeschlossenen Endpunkte vor, für den 2. Datenschnitt ausschließlich Auswertungen für das Gesamtüberleben. Er beschreibt nicht, dass für den 2. Datenschnitt weitere Auswertungen verfügbar sind. In der Publikation Choueiri 2016, die in Modul 5 des Dossiers enthalten ist, stehen Auswertungen von UE zum 2. Datenschnitt zur Verfügung (allerdings nicht vollständig, da ein Appendix mit weiteren Daten fehlt). Die in der Publikation enthaltenen Analysen der UE zum 2. Datenschnitt sind jedoch nicht verwertbar (die Analysen berücksichtigen die unterschiedliche Beobachtungsdauer nicht adäquat). Da auch die vom pU vorgelegten Analysen zum 1. Datenschnitt nicht verwertbar sind (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3) hat diese inhaltliche Unvollständigkeit keine Auswirkung auf das Ergebnis der Bewertung.

Es bleibt unklar, warum der pU für diesen verfügbaren Datenschnitt nicht wie auch für den 1. Datenschnitt in Modul 4 A des Dossiers Analysen für UE vorgelegt hat.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Die Angaben des pU zu Design und Patientenpopulation der Studie METEOR sind weitgehend ausreichend.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studie METEOR gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Dies begründet er zum einen damit, dass die demografischen Eigenschaften der METEOR-Studienpopulation bezüglich der Faktoren

Alter, Geschlecht und MSKCC-Score mit denen von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ab der Zweitlinie in Deutschland vergleichbar sind. Diese Aussage stützt er auf Daten eines Interimsreports des iomedico Nierenzellkarzinomregisters [10] für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom in Deutschland. Der pU schränkt ein, dass für den MSKCC-Score im Nierenzellkarzinom-Register die Version aus dem Jahr 2002 [11] verwendet wurde, welche 5 Risikofaktoren erfasst, während in der METEOR-Studie die Version für vortherapierte Patienten [12] verwendet wurde, welche nur 3 Risikofaktoren erfasst. Dem pU nach ist dennoch davon auszugehen, dass sich die Verteilungen der MSKCC-Scores zwischen dem Nierenzellkarzinom-Register und der METEOR-Studie nicht stark unterscheiden.

Die gute Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext begründet der pU darüber hinaus mit den präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien, den Charakteristika der Interventionen sowie der Studienpopulation in der METEOR-Studie.

Zusammenfassend gibt es keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation nicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen sind.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.3.1, 4.3.2.1.3.1, 4.3.2.2.3.1, 4.3.2.3.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformation zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingeht, befindet sich in Modul 4 A (Anhang 4-E) des Dossiers.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial als niedrig. Der Bewertung wird gefolgt.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Der Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird vom pU wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und ca. 50 % fehlender Werte nach 32 Wochen (Cabozantinib) bzw. 20 Wochen (Everolimus) als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Dieser Bewertung wird gefolgt. Die fehlenden Werte sind aber vor allem deshalb problematisch, weil sie mit potenziell informativen Zensierungen aufgrund von Krankheitsprogression einhergehen.

Für die patientenrelevanten Endpunkte skelettassoziierte Ereignisse, Symptomatik (FSKI-DRS), SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UE und spezifische UE liegen

keine verwertbaren Daten vor. Deshalb entfällt die Kommentierung der Bewertung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Die vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte wurden bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität geprüft. Die Ergebnisse der Prüfungen werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird auch angegeben, ob der jeweilige Endpunkt in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurde.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. In der Studie METEOR war das Gesamtüberleben operationalisiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und Tod aufgrund jeglicher Ursache. Die Dauer des Gesamtüberlebens wurde zum letzten Zeitpunkt, zu dem das Überleben eines Patienten noch dokumentiert war, rechtszensiert.

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben: nicht eingeschlossen

Das Progressionsfreie Überleben (PFS) war operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung oder dem Tod aus jeglicher Ursache (je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat). Das Eintreten einer Progression wurde anhand bildgebender Verfahren gemäß dem Algorithmus der Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (gemessen über die Kriterien Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST] in der Version 1.1 [13]) bestimmt.

Der pU schätzt das PFS aufgrund der aus der Krankheitsprogression entstehenden körperlichen und psychosozialen Folgen als patientenrelevant ein. Ein Progress könne weitere Interventionen erforderlich machen und sei eine direkt spürbare Belastung für die Patienten. Die Angst vor einer Progression des Tumors stelle eine starke psychosoziale Belastung des Patienten dar. Der Patient spüre die direkten Folgen des Progresses der Krebserkrankung, und zwar unabhängig davon, wie der Progress erhoben wurde. Auch die EMA erkenne das PFS als patientenrelevanten primären Endpunkt an [14,15].

Die Einschätzung des pU zur Patientenrelevanz des Endpunktes PFS wird nicht geteilt, da in der Studie METEOR das PFS mittels bildgebender Verfahren und nicht anhand von, beispielsweise, der Symptomatik erhoben wurde. Es ist zwar richtig, dass die EMA die Möglichkeit, das PFS als primären Endpunkt in der Studie zu erheben, diskutiert. Diese

Diskussion erfolgt jedoch stets im Zusammenhang mit den Anforderungen an die Zulassung (Nachweis klinischer Wirksamkeit und Unbedenklichkeit). Dies bedingt nicht, dass dieser Endpunkt zur Beschreibung eines patientenrelevanten Therapieeffekts eines Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden kann. Die EMA betont außerdem, dass das Gesamtüberleben klinisch insgesamt der überzeugendere Endpunkt ist [15,16] und die klinische Relevanz des über die RECIST-Kriterien erhobenen PFS aufgrund fehlender Erfassung von Symptomatik schwer zu bestimmen ist [16].

Zusammenfassend wird das PFS in der vorliegenden Operationalisierung daher nicht als patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen.

- Tumorbewertung (Gesamtansprechrates): nicht eingeschlossen

Wie das PFS wurde der Endpunkt Tumorbewertung (Gesamtansprechrates) anhand bildgebender Verfahren gemäß dem Algorithmus von RECIST in der Version 1.1 [13] bestimmt. Zur Nichtberücksichtigung des Endpunkts gelten somit die zum PFS aufgeführten Argumente.

- skelettassoziierte Ereignisse: eingeschlossen

Der Endpunkt skelettassoziierte Ereignisse ist ein kombinierter Endpunkt in den folgende Komponenten eingehen:

- 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
- Operativer Eingriff am Knochen, operationalisiert als chirurgischer Eingriff zur Behandlung oder Prävention drohender pathologischer Frakturen oder von Rückenmarkskompression.

Der Endpunkt skelettassoziierte Ereignisse wird aufgrund der Operationalisierungen der einzelnen Komponenten als patientenrelevant angesehen. Für eine adäquate Auswertung wären Überlebenszeitanalysen und HR, jeweils auch für die 4 Komponenten, notwendig. Diese liegen im Dossier des pU jedoch nicht vor. Der pU stellt den Endpunkt skelettassoziierte Ereignisse in Modul 4 A seines Dossiers nicht dar.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Der Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS ist patientenrelevant. Der Patient schätzt seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtesten Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar besten Gesundheitszustand) ein [17].

Abweichend vom pU wird der Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) der Morbidität und nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Der pU legt Auswertungen mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) vor, basierend auf Änderung gegenüber den Ausgangswerten. Die geringe Rücklaufquote wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- FKSI-19 (Gesamtscore sowie die Subskalen emotionale Beurteilungsskala, Nebenwirkungen sowie Funktion / Wohlbefinden): nicht eingeschlossen

Der pU ordnet die Selbsteinschätzung der Patienten durch das Instrument FKSI-19 (Gesamtscore sowie Subskalen) der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zu.

Bei dem FKSI-19 handelt es sich um eine Weiterentwicklung der validierten Instrumente FKSI-15 und FKSI-DRS. Der FKSI-19 und seine Subskalen können für die Bewertung nicht herangezogen werden, weil das im Vergleich zum FKSI-15 um 4 Items erweiterte Instrument nicht ausreichend validiert wurde [18]. Die Autoren der Publikation geben selbst an, dass es sich bei den vorgelegten Daten nur um eine vorläufige Validierung handelt. Zudem ist die Auswahl der neu aufgenommenen Items nicht nachvollziehbar beschrieben und die Reliabilität dieser Items wurde nicht untersucht. Des Weiteren ist die Konstruktion der Subskalen des FKSI-19 nicht nachvollziehbar und auch diese Subskalen sind nicht validiert.

Da der FKSI-19 die 9 Items der patientenrelevanten und validierten Subskala FKSI-DRS umfasst [19], wären Auswertungen auf Basis des FKSI-DRS möglich. Der pU selbst plant in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.2 seines Dossiers post hoc Analysen des FKSI-DRS, legt diese aber in den folgenden Abschnitten nicht vor.

Nebenwirkungen

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und daraus folgenden Beobachtungszeiten zwischen den beiden Studienarmen zieht der pU in Modul 4 A für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Überlebenszeitanalysen der Zeit bis zum ersten UE heran. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

In der Studie METEOR wurden die Nebenwirkungen zwischen dem Beginn der randomisierten Studienbehandlung und bis zu 30 (+ 14) Tage nach dem Ende der Studienbehandlung erhoben. Gemäß Studienprotokoll war in der Studie METEOR die Progression der Grunderkrankung nicht von der Dokumentation der Nebenwirkungen ausgenommen. Folglich sollten auch Ereignisse, die eine Verschlechterung der Grunderkrankung darstellen, als UE berichtet werden.

Auch wenn die naiven Proportionen der UE wegen der unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen nicht interpretierbar (mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UE) sind, wird aus Tabelle 22, Tabelle 23 und Tabelle 24 doch deutlich, dass die tatsächlich dokumentierten UE zu einem hohen Anteil Ereignisse enthalten, die eine

Progression der Grunderkrankung darstellen. Bei den SUE sind dies in der Systemorganklasse (SOC) „gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“ 25 Patienten mit Ereignis im Cabozantinib-Arm und 27 Patienten mit Ereignis im Everolimus-Arm, somit jeweils etwa 20 % der Gesamtrate SUE. Bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sind es 23 Patienten im Cabozantinib-Arm und 23 im Everolimus-Arm, somit geht die SOC „gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“ jeweils mit etwa 10 % in die Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ein. Für die SUE ist dies zu großen Teilen auf die bevorzugten Begriffe (Preferred Term [PT]) „Nierenzellkarzinom“ und „Metastasen im ZNS“, bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf den PT „Nierenzellkarzinom“ zurückzuführen.

Sowohl bei den SUE als auch bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sind ein Großteil der Ereignisse in der SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“ dem CTCAE Grad 5 zuzuordnen (SUE und schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3] jeweils 14 Patienten im Cabozantinib-Arm und 12 Patienten im Everolimus-Arm).

Auch für den Endpunkt Abbruch wegen UE legt der pU in Modul 4 A Überlebenszeitanalysen vor, inklusive der Ereignisse, die auf einer Progression der Grunderkrankung beruhen (Anzahl der Patienten mit Ereignis: $n = 63$ im Cabozantinib-Arm und $n = 81$ im Everolimus-Arm). Im Studienbericht der Studie METEOR wird für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ eine Auswertung auf Basis naiver Proportionen ohne Progression der Grunderkrankung dargestellt (Anzahl der Patienten mit Ereignis: $n = 34$ im Cabozantinib-Arm und $n = 31$ im Everolimus-Arm). Für den Endpunkt Abbruch wegen UE kann die Auswertung naiver Proportionen bei der gegebenen Datenkonstellation verwendet werden. Allerdings ist nicht nachvollziehbar, welche UE als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden und deshalb nicht in diese Auswertung eingingen, daher sind die Auswertungen nicht interpretierbar. Am Vergleich der Anzahl der Patienten mit Ereignis (Gesamtraten inklusive vs. Gesamtraten ohne Progressionsereignisse) wird aber deutlich, dass Ereignisse, die eine Progression der Grunderkrankung darstellen, die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen deutlich beeinflussen.

Zusammenfassend gilt, dass für eine adäquate Bewertung der Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Überlebenszeitanalysen ohne die Erfassung der Progression der Grunderkrankung (unter Angabe der nichtberücksichtigten SOC und PT) erforderlich sind. Diese sollten auf den Daten des 2. Datenschnitts (31.12.2015) beruhen. Derartige Auswertungen liegen im Dossier des pU aber nicht vor.

Spezifische UE

Die Auswahl spezifischer UE für die Nutzenbewertung sollte anhand auffälliger Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz erfolgen. Darüber hinaus sollten auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik konnten jedoch keine spezifischen UE ausgewählt werden, da der pU nur Analysen basierend auf der Anzahl von Patienten mit mindestens einem Ereignis liefert. Diese Analysen sind aufgrund der zwischen den Behandlungsarmen deutlich

unterschiedlichen Beobachtungsdauern nicht interpretierbar. Unter dieser Voraussetzung wären Überlebenszeitanalysen und Berechnungen des HR auf Ebene der SOC sinnvoll und notwendig.

Von besonderem Interesse sind dabei die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ mit dem PT „palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom“, die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ mit dem PT „Diarrhö“ und die SOC „Gefässerkrankungen“ mit dem PT „Hypertonie“. Für diese SOC / PT wurden unter dem Vorbehalt der fehlenden Überlebenszeitanalysen auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen mit einem Nachteil für Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus festgestellt. Bei der SOC „Erkrankungen des Blutes“ mit dem PT „Anämie“ und beim PT „Pneumonitis“ zeigen sich ebenfalls auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, diesmal mit einem Vorteil für Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus.

In Anhang B werden ergänzend alle UE dargestellt, die mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ in mindestens einem der Studienarme auftraten, sowie alle SUE und Abbrüche wegen UE mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ und alle schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Häufigkeit von $\geq 2\%$ (Tabelle 22 bis Tabelle 25).

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Nachfolgend werden ausschließlich Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren zu Endpunkten kommentiert, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende potenzielle Effektmodifikatoren untersucht:

- Geschlecht (Männer vs. Frauen),
- Alter (≤ 65 / > 65 Jahre),
- Region (Asien-Pazifik vs. Europa vs. Südamerika vs. Nordamerika),
- Anzahl der vorausgegangenen gegen VEGF gerichteten TKI-Therapien (1 vs. ≥ 2),
- Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (gemäß eCRF) (0 vs. 1 vs. ≥ 2) und
- Anzahl der Organe mit Metastasen (1 vs. 2 vs. ≥ 3).

Die Alterskategorie wird gewählt, weil sie a priori definiert war und einem gängigen Trennwert zum Merkmal Alter entspricht. Der MSKCC-Score dient als Prognosefaktor für Patienten mit metastasierendem Nierenzellkarzinom und war darüber hinaus Stratifizierungsfaktor für die Randomisierung in der Studie METEOR.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben legt der pU Subgruppen-Analysen zum 2. Datenschnitt (31.12.2015) vor. Für die Nebenwirkungen liefert der pU nur Analysen zum 1. Datenschnitt (22.05.2015). Es ist nicht auszuschließen, dass sich die Subgruppenergebnisse zum 2. Datenschnitt qualitativ von denjenigen zum 1. Datenschnitt unterscheiden.

Für den Endpunkt EQ-5D VAS legt der pU keine Subgruppenanalysen vor (siehe Abschnitt 2.7.2.2).

Für eine abschließende Beurteilung von Subgruppeneffekten wären grundsätzlich Subgruppenanalysen für alle oben aufgeführten Merkmale für die Endpunkte zu Nebenwirkungen und Morbidität für den 2. Datenschnitt notwendig.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Cabozantinib herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Cabozantinib herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Cabozantinib herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU weist auf die Evidenzstufe 1b für die von ihm zur Nutzenbewertung herangezogene Studie METEOR, auf das aus seiner Sicht niedrige Verzerrungspotenzial auf Studienebene und die Validität und Patientenrelevanz der von ihm betrachteten Endpunkte hin. Der pU führt aus, dass die von ihm eingeschlossene Studie grundsätzlich eine hohe Aussagekraft besitzt und dass die ähnlichen Ergebnisse der 2 Datenschnitte zum Gesamtüberleben die Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse unterstreicht. Der pU weist auch auf das niedrige Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben hin.

Den Einschätzungen des pU zur Evidenzstufe und zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene und für den Endpunkt Gesamtüberleben wird für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossene Studie METEOR gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Entgegen der Einschätzung des pU ist die Aussagekraft der Studie METEOR auf Basis der vorliegenden Auswertungen eingeschränkt. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist die Ableitung eines Hinweises möglich. Der Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird,

wie auch vom pU selbst, als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt. Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sind nicht interpretierbar, da sie zu hohen Anteilen Ereignisse enthalten, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Zudem wurden zwar für die Morbidität neben dem Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) auch die patientenrelevanten Endpunkte skelettassoziierte Ereignisse und FKSI-DRS erhoben, es liegen aber keine adäquaten und interpretierbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). In der Studie METEOR wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten nicht untersucht.

Auf Basis der vom pU vorgelegten Daten der Studie METEOR ist in der Gesamtaussage die Ableitung eines Hinweises auf einen Zusatznutzen möglich.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Für Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF leitet der pU einen erheblichen Zusatznutzen für Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus ab.

Er begründet dies mit dem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für die Endpunkte Gesamtüberleben und Gesamtansprechrate sowie einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt PFS.

Bei den Nebenwirkungen leitet er für den Endpunkt Abbruch wegen UE einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und für den Endpunkt SUE einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Cabozantinib ab. Demgegenüber zeige sich nur bei schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ein negativer Effekt von Cabozantinib. Dies gehe aber nicht mit einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher. Die Ergebnisse für den FKSI-19 und die EQ-5D VAS seien in beiden Studienarmen vergleichbar.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich wesentliche Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Die detaillierte Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.5 dargestellt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Cabozantinib herangezogen.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Cabozantinib herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Nierenzellkarzinom nachvollziehbar und plausibel dar.

Er beschreibt die Zielpopulation korrekt gemäß der Fachinformation von Cabozantinib als erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) [4].

Im Beratungsgespräch des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass für die Patienten eine Operation und / oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) infrage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt [20].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht insbesondere nach Versagen der Erstlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ein therapeutischer Bedarf an weiteren Behandlungsoptionen, die bei guter Verträglichkeit sowohl das Fortschreiten der Erkrankung aufhalten als auch die Überlebenszeit verlängern.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Ermittlung der Anzahl der gesetzlich krankenversicherten (GKV-)Patienten in der Zielpopulation erfolgt in 5 Schritten.

1) Anzahl der Patienten mit Nierenzellkarzinom

Die Zielpopulation wird ausgehend von der Gesamtheit der Patienten mit einem Nierenkarzinom gemäß der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th revision – (ICD-10) (C64 = bösartige Neubildung der Niere – ausgenommen Nierenbecken) abgeleitet. Grundlage bilden die Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) [21].

Der pU legt seiner Schätzung die für das Jahr 2016 prognostizierte Inzidenz des Nierenkarzinoms (16 500 Neuerkrankungen) zugrunde und erläutert, dass er eine Ableitung über die Prävalenz aufgrund der Sensitivität dieser Daten auf veränderte Behandlungsmöglichkeiten und aufgrund der kleinen Datenbasis nicht für sinnvoll hält.

Der pU nimmt auf Basis der Daten des RKI an, dass bei 90 % der Patienten mit einem Nierenkarzinom ein Nierenzellkarzinom vorliegt [21]. Die Anzahl der Patienten mit einem Nierenzellkarzinom im Jahr 2016 liegt demnach laut pU bei 14 850 Personen.

2) Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Der pU geht davon aus, dass ein fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom diejenigen Patienten umfasst, deren Erkrankung den Stadien T3 oder T4 zugeordnet werden kann. In bestimmten Fällen ist laut pU im Stadium T3 als chirurgische Maßnahme auch eine radikale Nephrektomie eine Behandlungsmöglichkeit [8]. Der pU verweist darauf, dass seine Berechnung auf Basis der Stadien T3 und T4 somit eine mögliche Überschätzung der Zielpopulation darstellt.

Der pU legt Daten des RKI zugrunde, wonach 24 % der Patienten mit Nierenzellkarzinom in den Stadien T3 oder T4 diagnostiziert werden [21], was für 2016 einer Anzahl von 3 564 Patienten entspricht.

3) Anzahl der Patienten mit einer Zweitlinienbehandlung

Grundlage für die Bestimmung der Anzahl der Patienten mit einer Zweitlinienbehandlung ist das Nierenzellkarzinomregister des Auftragsforschungsinstituts iOMEDICO AG – ein Register, das von verschiedenen pU finanziert wird. Der pU bestimmt hieraus einen Anteil von 55,1 % bis 64,4 % der Patienten mit einer Zweitlinienbehandlung [22]. Auf dieser Basis schätzt er eine Anzahl von 1964 bis 2295 Patienten mit einer Zweitlinienbehandlung.

4) Anzahl der Patienten mit einer gegen VEGF gerichteten Behandlung

Auf Basis des oben genannten Nierenzellkarzinom-Registers nimmt der pU einen Anteil der Patienten mit einer gegen VEGF gerichteten Erstlinientherapie von 80,5 % an. Daraus berechnet er eine Spanne von 1581 bis 1848 Patienten mit einer Zweitlinienbehandlung, die mit einer gegen VEGF gerichteten Vortherapie in der Erstlinie behandelt wurden.

5) Anzahl der GKV-Patienten

Unter Zugrundelegung eines GKV-Anteils von 86,57 % [23] ermittelt der pU eine Anzahl von 1369 bis 1600 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Für die Behandlung mit Cabozantinib kommen grundsätzlich alle Patienten infrage, die im betrachteten Jahr (z. B. 2016) an einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom leiden und bereits eine vorhergehende gegen VEGF gerichtete Behandlung erhalten haben. Als Annäherung berechnet der pU die Anzahl der Patienten, die im Jahr 2016 mit einem Nierenzellkarzinom in den Stadien T3 und T4 neu diagnostiziert werden und eine Zweitlinientherapie nach einer vorhergehenden gegen VEGF gerichteten Behandlung erhalten.

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Es ergeben sich jedoch Unklarheiten zum methodischen Vorgehen – insbesondere bei folgenden Punkten:

Der pU betrachtet die T-Stadien T3 und T4 als „in der Regel mit einem fortgeschrittenen Stadium assoziiert“ – beschränkt sich also lediglich auf das TNM-System und hier auch nur auf die Ausbreitung des Tumors. Er räumt eine Überschätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation durch Berücksichtigung aller Patienten in T3 ein, da in diesem Stadium möglicherweise auch eine Operation infrage kommen könne. Der pU betrachtet die Patienten im Stadium T4 als für eine systemische Therapie infrage kommend. Patienten mit einer Tumorausdehnung im Stadium T4 können jedoch auch eine lokal fortgeschrittene Erkrankung ohne Fernmetastasen oder ohne Nachweis von regionären Lymphknotenmetastasen aufweisen, wobei dann unklar bleibt, ob sie für eine systemische Therapie oder auch zunächst für eine operative Therapie infrage kommen. Daher ist tendenziell auch hier von einer Überschätzung auszugehen. Eine weitere Unsicherheit bezüglich der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ergibt sich auch daraus, dass der pU die Anteile der Patienten in den Stadien T3 und T4 auf Basis der Patienten berechnet, für die eine Angabe zum T-Stadium vorlag; Patienten für die keine Angabe zum T-Stadium vorliegt, werden somit nicht berücksichtigt.

Außerdem macht der pU ausschließlich Angaben zu Patienten, die sich 2016 bei Erstdiagnose in den Stadien T3 und T4 befinden. Es fehlen Patienten, die in den Vorjahren bei Erstdiagnose in einem fortgeschrittenen Stadium waren sowie Patienten, die in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und im aktuellen Jahren oder in den Vorjahren in ein fortgeschrittenes Stadium progrediert sind und für eine systemische Therapie infrage kommen. Daher ist tendenziell eine Unterschätzung der Zielpopulation möglich.

Darüber hinaus bestimmt der pU zunächst die Anzahl der Patienten in der Zweitlinientherapie. Der zugrunde gelegte Anteil entstammt aus einer Verlaufsbeobachtung und charakterisiert somit Patienten, die in einem Beobachtungszeitraum von 3 Jahren eine Zweitlinienbehandlung erhielten. Der pU überträgt dann darauf den Anteil der Patienten, die in der Erstlinie eine gegen VEGF gerichtete Therapie erhalten haben. Bei diesem Schritt nimmt der pU eine weitere Unterschätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Kauf: Er berücksichtigt ausschließlich Patienten, die in der Erstlinie mit einem gegen VEGF gerichteten Wirkstoff behandelt wurden. Patienten, die in weiteren Therapielinien erstmalig eine gegen VEGF gerichtete Behandlung erhalten (z. B. in der Zweitlinie) und anschließend Cabozantinib erhalten könnten, werden bei den Berechnungen des pU nur unzureichend berücksichtigt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die vom pU berechnete Spanne von 1369 bis 1600 Patienten in der GKV-Zielpopulation plausibel ist und in der Größenordnung den Angaben in anderen Dossiers im Indikationsgebiet entspricht (zum Beispiel [24,25]). Allerdings lässt sich das methodische Vorgehen des pU zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation nicht in allen Schritten nachvollziehen: Einerseits

unterschätzt der pU die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, indem er bereits in den Vorjahren in einem fortgeschrittenem Stadium diagnostizierte Patienten vernachlässigt, sowie solche, die im Krankheitsverlauf in ein fortgeschrittenes Stadium progredieren und für eine systemische Therapie nach einer vorhergehenden gegen VEGF gerichteten Behandlung (auch in einer Zweit- oder Folgelinientherapie) infrage kommen; und andererseits überschätzt er die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, indem er alle Patienten mit den Stadien T3 und T4 einschließt und damit auch Patienten erfasst, die statt einer systemischen Therapie eine Operation erhalten können.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU prognostiziert die Inzidenz und 1-Jahres Prävalenz des Nierenzellkarzinoms bis zum Jahr 2021 mittels linearer Regression. Als Grundlage dienen ihm für die Inzidenz die Angaben des RKI zu den Neuerkrankungsfällen der Jahre 1999 bis 2012 und für die 1-Jahres-Prävalenz die jeweiligen Angaben der Jahre 2007 (dem Jahr der Einführung neuer zielgerichteter Therapien) bis 2011 [26].

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Im Verlauf der Bewertung des Dossiers hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Cabozantinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie angepasst (Beratung im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA vom 20.12.2016). Die ursprünglich festgelegte Vergleichstherapie (Everolimus) wurde dabei erweitert (Nivolumab oder Everolimus).

Aufgrund der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Einreichung des Dossiers, sind im Dossier keine Angaben zu den Kosten von Nivolumab enthalten.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [4,5]. Der pU gibt für Cabozantinib und die zweckmäßige Vergleichstherapie Everolimus sowohl eine mittlere Behandlungsdauer als auch eine kontinuierliche Behandlung von 365 Tagen an. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patienten-individuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist. Die Kostenberechnungen des pU für die mittlere Behandlungsdauer wurden daher nicht bewertet.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [4,5].

Den Verbrauch von Cabozantinib gibt der pU mit 60 mg pro Tag an; den von Everolimus mit 10 mg pro Tag.

3.2.3 Kosten

Cabozantinib wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet erstmalig mit Stand zum 01.11.2016 in der Lauer-Taxe gelistet.

Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich laut pU für Cabozantinib in der Wirkstärke 60 mg Kosten in Höhe von 8492,16 € (für eine Packung mit 30 Filmtabletten). Der pU legt seinen Berechnung einen Herstellerrabatt gemäß § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 511,00 € zugrunde. In der Lauer Taxe (Stand vom 15.12.2016) wird jedoch ein Herstellerrabatt in Höhe von 1122,14 € ausgewiesen (inklusive eines Rabattes gemäß § 130a Absatz 3a SGB V in Höhe von 611,14 €). Unter Berücksichtigung dieses höheren Rabattes ergeben sich für Cabozantinib Kosten in Höhe von 7881,02 €

Der pU gibt nicht den Stand der Lauer-Taxe an, auf den sich die Kostenangaben von Everolimus beziehen. Die Angaben des pU entsprechen jedoch dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.11.2016. Für Everolimus ergeben sich in der Wirkstärke 10 mg Kosten in Höhe von 13 250,65 € (für eine Packung mit 90 Tabletten).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Cabozantinib 30,75 € Everolimus 24,20 €) sind nachvollziehbar und ergeben sich aus den Fachinformationen [4,5]. Entsprechend der Fachinformation von Cabozantinib [4] berücksichtigt der pU die Kosten für eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion, der Schilddrüsenfunktion und der Leberfunktion als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für Everolimus berücksichtigt er entsprechend der Fachinformation [5] eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion, des Blutzuckers, der Serumlipide und verschiedener hämatologischer Parameter als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten enthalten die Arzneimittelkosten sowie die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 103 352,03 € für Cabozantinib und mit 53 762,95 € für Everolimus. Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind für Everolimus plausibel. Für Cabozantinib ergeben sich niedrigere Arzneimittelkosten, wenn der in der Lauer-Taxe gelistete Pflichttrabatt des pUs angesetzt wird.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass Cabozantinib nur bei einem Teil der Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden gegen VEGF gerichteten Behandlung zum Einsatz kommen wird ohne quantitative Angaben zu den Versorgungsanteilen zu machen. Er begründet diese Einschätzung damit, dass für diese Patientengruppe in der Zweitlinientherapie eine Reihe weiterer Wirkstoffe zur Verfügung stehen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Auch wenn das methodische Vorgehen des pU zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation nicht in allen Schritten nachvollzogen werden kann, ist die vom pU berechnete Spanne von 1369 bis 1600 Patienten in der Größenordnung plausibel.

Die Jahrestherapiekosten für Everolimus sind plausibel. Für Cabozantinib ergeben sich bei Berücksichtigung des in der Lauer-Taxe gelisteten Pflichtrabatt des pUs niedrigere Arzneimittel- und somit Jahrestherapiekosten.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Cabozantinib ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor).

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	Nivolumab ^b oder Everolimus	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Die Ergänzung von Nivolumab erfolgte erst im Laufe der Bewertung des Dossiers. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 20: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Cabozantinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	1369 bis 1600	Auch wenn das methodische Vorgehen des pU zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation nicht in allen Schritten nachvollzogen werden kann, ist die vom pU berechnete Spanne von 1369 bis 1600 Patienten in der Größenordnung plausibel.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Cabozantinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	103 352,03	Die Jahrestherapiekosten für Everolimus sind plausibel. Für Cabozantinib ergeben sich bei Berücksichtigung des in der Lauer-Taxe gelisteten Pflichtrabatt des pUs niedrigere Arzneimittel- und somit Jahrestherapiekosten.
Everolimus ^b		53 762,95	
<p>a: Angaben des pU. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.</p> <p>b: Die ursprünglich festgelegte Vergleichstherapie (Everolimus) wurde nach Einreichung des Dossiers vom G-BA (Beratung im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA vom 20.12.2016) angepasst (Nivolumab oder Everolimus). Im Dossier sind keine Angaben zu den Kosten von Nivolumab enthalten.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert.

„Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Die Behandlung mit CABOMETYX sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.

Die empfohlene Dosis CABOMETYX beträgt 60 mg einmal täglich. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, bis der Patient klinisch nicht mehr von der Behandlung profitiert oder eine nicht akzeptable Toxizität auftritt.

CABOMETYX-Tabletten sollen im Ganzen geschluckt und nicht zerdrückt werden. Die Patienten müssen angeleitet werden, mindestens 2 Stunden vor der Einnahme und bis 1 Stunde nach der Einnahme von CABOMETYX nichts zu essen.

Zur Beherrschung vermuteter Nebenwirkungen können eine vorübergehende Unterbrechung der CABOMETYX-Therapie und/oder eine Dosisreduktion erforderlich sein. Die meisten Ereignisse können früh im Verlauf der Behandlung auftreten, deshalb sollte der Arzt den Patienten in den ersten 8 Wochen der Behandlung engmaschig

überwachen, um zu entscheiden, ob Dosisanpassungen gerechtfertigt sind. Wenn eine Dosisreduktion notwendig ist, empfiehlt sich eine Senkung zunächst auf 40 mg täglich, und danach auf 20 mg täglich. Dosisunterbrechungen werden bei Toxizitäten Grad 3 oder höher gemäß CTCAE oder bei nicht tolerierbaren Toxizitäten Grad 2 empfohlen.

Cabozantinib wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion, Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion sowie Kindern und Jugendlichen im Alter von <18 Jahren empfohlen, da Sicherheit und Wirksamkeit bei diesen Patientengruppen nicht erwiesen ist. Über die Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion liegen nur begrenzte Daten vor.

Cabozantinib ist ein CYP3A4-Substrat. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Cabozantinib mit Substanzen, die starke CYP3A4-Inhibitoren sind. Die Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren zusammen mit Cabozantinib über einen längeren Zeitraum sollte vermieden werden. Die Anwendung von MRP2-Inhibitoren kann zu einem Anstieg der Cabozantinib-Plasmakonzentrationen führen. Arzneistoffe zur Bindung von Gallensalzen können die Resorption (oder Reabsorption) beeinträchtigen, so dass es möglicherweise zu einer verringerten Exposition kommt. Cabozantinib kann die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten P-gp-Substraten potenziell erhöhen.

Männliche als auch weibliche Patienten sowie deren Partner/innen müssen während der Therapie und für mindestens 4 Monate nach Abschluss der Therapie effektive Empfängnisverhütungsmethoden anwenden. CABOMETYX darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Cabozantinib aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Wegen der potenziellen Gefahr für den Säugling sollten Mütter während der Behandlung mit Cabozantinib und für die Dauer von mindestens 4 Monate nach Abschluss der Therapie nicht stillen.

Informationen zum Risk Management Plan (RMP)

Im RMP zu CABOMETYX werden folgende wichtige identifizierte Risiken genannt:

- *GI Perforationen*
- *GI und nicht-gastrointestinale Fisteln*
- *Thromboembolische Ereignisse*
- *Blutungen*
- *Wundheilungsstörungen*

- *Hypertonie*
- *Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom*
- *Diarrhoe*
- *Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom*
- *Hypothyreose*
- *Osteonekrose*
- *Proteinurie*

Es wurden keine Risiken erkannt, die Maßnahmen erfordern, welche über die in der Fach- und Gebrauchsinformation hinaus genannten Routinemaßnahmen zur Risikominimierung hinausgehen.“

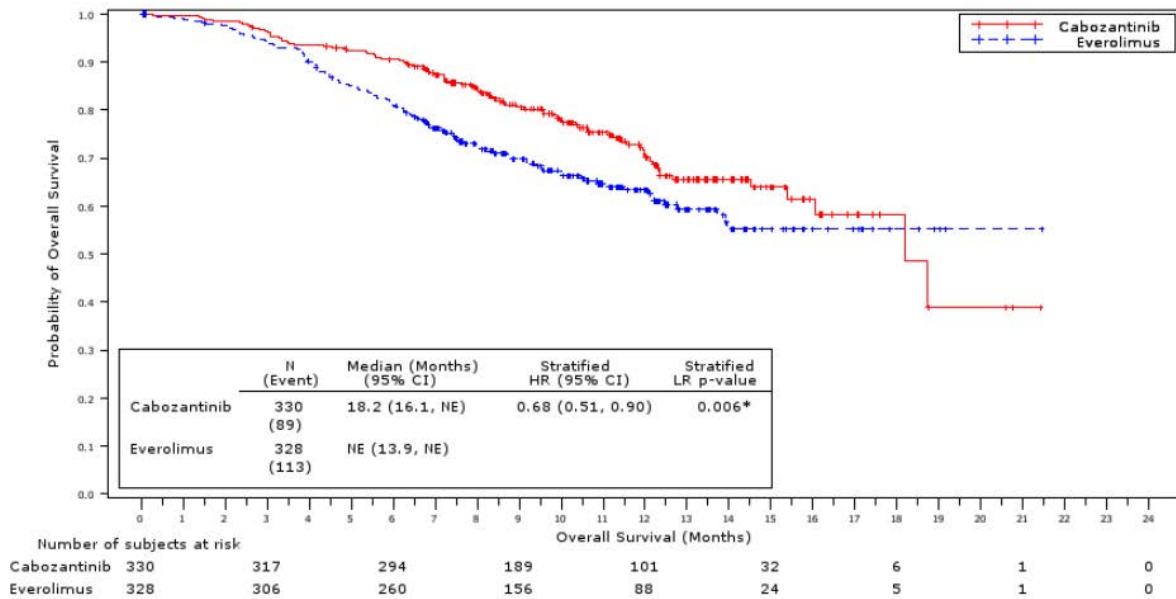
5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 17.10.2016 [Zugriff: 20.10.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1272/VerfO_2016-03-17_iK-2016-09-23.pdf.
3. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI 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(7): 917-927.
4. *Ipsen Pharma GmbH. Fachinformation Cabozantinib (CABOMETYXTM), Stand: September 2016. [online] 2016.
5. *Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Everolimus (Afinitor®). Stand: Mai 2016. [online] 2016. URL: www.fachinfo.de.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
7. *European Association of U. European Association of Urology - Guidelines Renal Cell Carcinoma. Update 2016. [online] 2016. URL: <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>.
8. *National Comprehensive Cancer C. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 3.2016. National comprehensive cancer network (NCCN) 2016.
9. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
10. *iomedico AG. Tumour registry advanced renal cell carcinoma RCC registry fifteenth interim report - 05/2015. 2015: 1-105.
11. *Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 289-296.
12. *Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 454-463.
13. *Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2008; 45: 228-247.

14. *European Medicines A. Methodological considerations for using progression-free survival (pfs) as primary endpoint in confirmatory trials for registration. [online] 2008. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500017749.pdf.
15. *European Medicines A. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. [online] 2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf.
16. European Medicines Agency. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline [online]. 27.11.2012 [Zugriff: 30.11.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf.
17. *Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med 2001; 33: 337-343.
18. *Rothrock NE, Jensen SE, Beaumont JL, Abernethy AP, Jacobsen PB, Syrjala K et al. Development and initial validation of the NCCN/FACT symptom index for advanced kidney cancer. Value Health 2013; 16: 789-796.
19. *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 Health 2007; 10: 285-293.
20. *Gemeinsamer B. Niederschrift zum Beratungsgespräch am 30.06.2016 gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-059; Cabozantinib zur Behandlung des vorbehandelten Nierenzellkarzinoms. Stand: 26.07.2016. 2016.
21. *Robert K-I. Krebs in Deutschland 2011/2012, 10. Ausgabe, 2015. Kapitel 3.21: Niere C64. [online] 2015. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c64_niere.pdf.
22. *iomedico AG. Tumorregister: Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom - Eingesetzte Substanzen im zeitlichen Verlauf. 2016: 6.
23. *Bundesministerium für G. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - Stand März 2016. [online] 2015. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Maerz_2016.pdf.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Nierenzellkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Auftrag A16-24 [online]. 28.07.2016 [Zugriff: 05.08.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 415). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-24_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

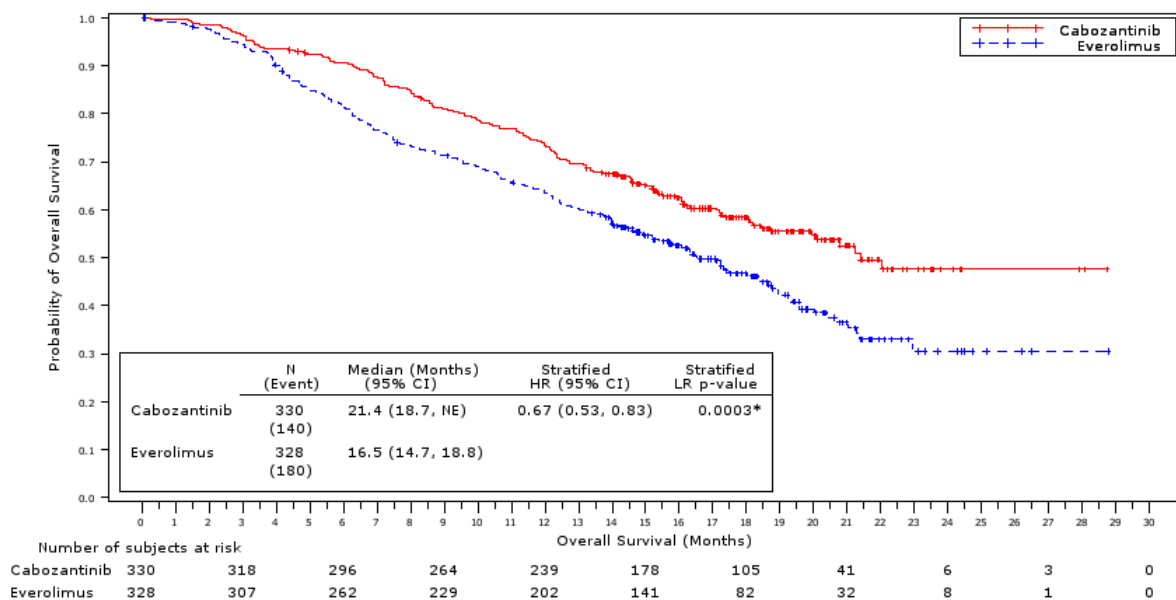
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Axitinib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-14 [online]. 21.12.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 149). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-14_Axitinib_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
26. *Robert K-I. Krebsregisterdaten Niere C64 - Fallzahlen Prävalenz und Inzidenz 1999 bis 2012. [online] 2015. URL: www.krebsdaten.de/abfrage.
- Mit * gekennzeichnete Zitate stellen unbearbeitete Zitate des pU dar.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben



*p-Wert ≤ 0,05

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie METEOR (1. Datenschnitt 22.05.2015)



*p-Wert ≤ 0,05

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie METEOR (2. Datenschnitt 31.12.2015)

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 22: Häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus (1. Datenschnitt)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cabozantinib N = 331 ^b	Everolimus N = 322
METEOR		
Gesamtrate UE	331 (100)	321 (100)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	77 (23)	137 (43)
Anaemie	56 (17)	123 (38)
Endokrine Erkrankungen	76 (23)	4 (1,2)
Hypothyreose	68 (21)	2 (0,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	312 (94)	242 (75)
Abdominalschmerz	53 (16)	32 (9,9)
Obstipation	83 (25)	62 (19)
Diarrhoe	245 (74)	89 (28)
Dyspepsie	40 (12)	15 (4,7)
Uebelkeit	166 (50)	90 (28)
Stomatitis	74 (22)	77 (24)
Erbrechen	106 (32)	45 (14)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	273 (82)	264 (82)
Asthenie	62 (19)	50 (16)
Ermuedung	186 (56)	150 (47)
Schleimhautentzuendung	64 (19)	73 (23)
Oedem peripher	31 (9,4)	74 (23)
Fieber	28 (8,5)	51 (16)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	138 (42)	149 (46)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	55 (17)	33 (10)
Untersuchungen	198 (60)	140 (43)
Alaninaminotransferase erhoehrt	53 (16)	19 (5,9)
Aspartataminotransferase erhoehrt	58 (18)	18 (5,6)
Kreatinin im Blut erhoehrt	15 (4,5)	35 (11)
Gewicht erniedrigt	104 (31)	40 (12)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	219 (66)	206 (64)
Appetit vermindert	152 (46)	109 (34)
Hyperglykaemie	15 (4,5)	62 (19)
Hypertriglyzeridaemie	20 (6,0)	40 (12)
Hypokaliaemie	38 (11)	22 (6,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus (1. Datenschnitt) (Fortsetzung)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cabozantinib N = 331 ^b	Everolimus N = 322
METEOR		
Hypomagnesaemie	52 (16)	5 (1,6)
Hypophosphataemie	33 (10)	19 (5,9)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	180 (54)	166 (52)
Arthralgie	38 (11)	46 (14)
Rueckenschmerzen	56 (17)	47 (15)
Muskelspasmen	42 (13)	16 (5,0)
Schmerz in einer Extremitaet	47 (14)	25 (7,8)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	32 (9,7)	33 (10)
Erkrankungen des Nervensystems	174 (53)	114 (35)
Schwindelgefuehl	36 (11)	21 (6,5)
Geschmacksstoerung	78 (24)	30 (9,3)
Kopfschmerz	37 (11)	39 (12)
Psychiatrische Erkrankungen	74 (22)	74 (23)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	67 (20)	80 (25)
Proteinurie	41 (12)	30 (9,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	183 (55)	213 (66)
Husten	60 (18)	107 (33)
Dysphonie	66 (20)	12 (3,7)
Dyspnoe	63 (19)	92 (29)
Epistaxis	12 (3,6)	46 (14)
Pneumonitis	0 (0)	33 (10)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	238 (72)	206 (64)
trockene Haut	37 (11)	32 (9,9)
palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom	139 (42)	19 (5,9)
Pruritus	25 (7,6)	48 (15)
Ausschlag	50 (15)	92 (29)
Gefaessserkrankungen	147 (44)	47 (15)
Hypertonie	122 (37)	23 (7,1)
a: MedDRA Version 17.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA uebernommen		
b: ein Patient, der zur Behandlung Everolimus randomisiert wurde, erhielt die Behandlung Cabozantinib		
MedDRA: Medizinisches Woerterbuch fuer Aktivitaeten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwueschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 23: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus (1. Datenschnitt)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cabozantinib N = 331 ^b	Everolimus N = 322
METEOR		
Gesamtrate SUE	131 (40)	139 (43)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8 (2,4)	12 (3,7)
Anaemie	6 (1,8)	12 (3,7)
Herzerkrankungen	5 (1,5)	7 (2,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	38 (11)	16 (5,0)
Abdominalschmerz	10 (3,0)	2 (0,6)
Diarrhoe	7 (2,1)	2 (0,6)
Uebelkeit	7 (2,1)	2 (0,6)
Erbrechen	6 (1,8)	4 (1,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	28 (8,5)	23 (7,1)
Asthenie	4 (1,2)	1 (0,3)
Ermuedung	6 (1,8)	5 (1,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (1,2)	6 (1,9)
Schmerz	5 (1,5)	4 (1,2)
Fieber	3 (0,9)	4 (1,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	5 (1,5)	3 (0,9)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	24 (7,3)	37 (11)
Pneumonie	6 (1,8)	13 (4,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (3,6)	7 (2,2)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	20 (6,0)	19 (5,9)
Hyperkalziaemie	4 (1,2)	4 (1,2)
Hypomagnesiaemie	4 (1,2)	0 (0)
Hyponatriaemie	4 (1,2)	2 (0,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	11 (3,3)	12 (3,7)
Rueckenschmerzen	6 (1,8)	4 (1,2)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	25 (7,6)	27 (8,4)
Metastasen im Zentralnervensystem	1 (0,3)	5 (1,6)
Nierenzellkarzinom	11 (3,3)	11 (3,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus (1. Datenschnitt) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cabozantinib N = 331 ^b	Everolimus N = 322
METEOR		
Erkrankungen des Nervensystems	12 (3,6)	7 (2,2)
Rueckenmarkskompression	1 (0,3)	4 (1,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (0,9)	10 (3,1)
Nierenversagen akut	0 (0)	5 (1,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	27 (8,2)	34 (11)
Dyspnoe	6 (1,8)	13 (4,0)
Pleuraerguss	10 (3,0)	6 (1,9)
Pneumonitis	0 (0)	8 (2,5)
Pneumothorax	4 (1,2)	1 (0,3)
Lungenembolie	6 (1,8)	1 (0,3)
nicht kodiert	1 (0,3)	5 (1,6)
Gefaesserkrankungen	7 (2,1)	2 (0,6)
tiefe Beinvenenthrombose	4 (1,2)	0 (0)
a: MedDRA Version 17.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: ein Patient, der zur Behandlung Everolimus randomisiert wurde, erhielt die Behandlung Cabozantinib MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 24: Häufige schwere UE, CTCAE-Grad ≥ 3 (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus (1. Datenschnitt)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cabozantinib N = 331 ^b	Everolimus N = 322
METEOR		
Gesamtrate schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3	248 (75)	211 (66)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	25 (7,6)	55 (17)
Anaemie	18 (5,4)	50 (16)
Herzerkrankungen	3 (0,9) ^c	8 (2,5) ^c
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	76 (23)	33 (10,2) ^c
Abdominalschmerz	12 (3,6)	4 (1,2)
Diarrhoe	38 (11)	7 (2,2)
Uebelkeit	13 (3,9)	1 (0,3)
Stomatitis	8 (2,4)	7 (2,2)
Erbrechen	7 (2,1)	3 (0,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	66 (19,9) ^c	58 (18,0) ^c
Asthenie	14 (4,2)	7 (2,2)
Ermuedung	30 (9,1)	22 (6,8)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	7 (2,1) ^c	8 (2,5) ^c
Schleimhautentzuendung	3 (0,9)	11 (3,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	7 (2,1)	4 (1,2)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	26 (7,9) ^c	37 (11,5) ^c
Pneumonie	6 (1,8) ^c	13 (4,0) ^c
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	9 (2,7) ^c	6 (1,9)
Untersuchungen	52 (16)	38 (12)
Alaninaminotransferase erhoehrt	8 (2,4)	1 (0,3)
Gamma-Glutamyltransferase erhoehrt	4 (1,2)	12 (3,7)
Lipase erhoehrt	9 (2,7)	3 (0,9)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	66 (20)	59 (18)
Appetit vermindert	9 (2,7)	3 (0,9)
Dehydratation	2 (0,6)	7 (2,2)
Hyperglykaemie	2 (0,6)	16 (5,0)
Hypertriglyzeridaemie	4 (1,2)	9 (2,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Häufige schwere UE, CTCAE-Grad ≥ 3 (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus (1. Datenschnitt) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cabozantinib N = 331 ^b	Everolimus N = 322
METEOR		
Hypokaliaemie	15 (4,5)	6 (1,9)
Hypomagnesiaemie	16 (4,8)	0 (0)
Hyponatriaemie	13 (3,9)	8 (2,5)
Hypophosphataemie	12 (3,6)	8 (2,5)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	19 (5,7)	19 (5,9)
Rueckenschmerzen	7 (2,1)	7 (2,2)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	23 (6,9) ^c	23 (7,1) ^c
Nierenzellkarzinom	11 (3,3)	11 (3,4) ^c
Erkrankungen des Nervensystems	18 (5,4)	11 (3,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (3,9)	7 (2,2)
Proteinurie	8 (2,4)	1 (0,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	30 (9,1)	39 (12,1) ^c
Dyspnoe	10 (3,0)	14 (4,3)
Pleuraerguss	9 (2,7)	6 (1,9)
Lungenembolie	8 (2,4)	1 (0,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	30 (9,1)	8 (2,5)
palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom	27 (8,2)	3 (0,9)
Gefaesserkrankungen	53 (16)	13 (4,0) ^c
Hypertonie	49 (15)	10 (3,1)
<p>a: MedDRA Version 17.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: ein Patient, der zur Behandlung Everolimus randomisiert wurde, erhielt die Behandlung Cabozantinib c: eigene Berechnung CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 25: Häufige UE, welche zum Therapieabbruch führten (im PT \geq 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus (1. Datenschnitt)

Studie PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cabozantinib N = 331 ^b	Everolimus N = 322
METEOR		
Gesamtrate UE, welche zum Therapieabbruch führten (inkl. Progression der Grunderkrankung)	63 (19)	81 (25)
Auswertung auf PT Ebene	k. A.	
Gesamtrate UE, welche zum Therapieabbruch führten (ohne Progression der Grunderkrankung)	34 (10)	31 (9,6)
Appetit vermindert	6 (1,8)	3 (0,9)
Ermuedung	4 (1,2)	3 (0,9)
Pneumonitis	0 (0)	7 (2,2)
a: MedDRA Version 17.0; PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: ein Patient, der zur Behandlung Everolimus randomisiert wurde, erhielt die Behandlung Cabozantinib k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?