

IQWiG-Berichte – Nr. 500

**Cabozantinib
(Nierenzellkarzinom) –
Addendum zum Auftrag A16-69**

Addendum

Auftrag: A17-10
Version: 1.0
Stand: 30.03.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) – Addendum zum Auftrag A16-69

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

07.03.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-10

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Ulrike Seay
- Ulrich Grouven
- Petra Kohlepp
- 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	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
3 Literatur	4
Anhang A – Ergebnisse der Studie METEOR	5
Anhang B – Abbildung der Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie METEOR	8
Anhang C – Übersicht der Folgetherapien in der Studie Meteor.....	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus.....	5
Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus	7
Tabelle 3: Tumortherapien nach Abschluss der Behandlung mit Studienmedikation (Postprogressionstherapie) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus.....	9

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie Meteor zum 3. Datenschnitt vom 02.10.2016.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PT	Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VEGF	Vascular endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 07.03.2017 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A16-69 (Cabozantinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seinem Dossier zu Cabozantinib hat der pU in Modul 4 A [2] für die Indikation fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) die Studie METEOR vorgelegt. Der pU präsentierte in Modul 4 A des Dossiers Auswertungen basierend auf dem 1. Datenschnitt vom 22.05.2015. Allerdings gab es für die Endpunkte skelettassoziierte Ereignisse, Symptomatik und zu den Nebenwirkungen keine verwertbaren Daten. Darüber hinaus lagen in Modul 4 A für den Endpunkt Gesamtüberleben Auswertungen basierend auf dem 2. Datenschnitt vom 31.12.2015 vor. Zu diesem 2. Datenschnitt zeigte der pU in Modul 4 des Dossiers keine Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen, obwohl Analysen zu diesen Endpunkten in einer Zeitschriftenpublikation veröffentlicht waren [3].

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme zur Dossierbewertung [4] und nach der mündlichen Anhörung hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens übermittelt, die über die Angaben im Dossier zu Cabozantinib [2] hinausgehen. Der G-BA hat das IQWiG daher mit weiteren Auswertungen beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Mit seiner Stellungnahme und nach der mündlichen Anhörung hat der pU weitere Auswertungen der Studie METEOR zur Verfügung gestellt. Dabei handelt es sich um folgende Unterlagen bzw. Auswertungen:

- mit der Stellungnahme (vom 22.02.2017) zur Dossierbewertung vorgelegt:
 - Auswertungen des Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms (FKSI-DRS) und des FKSI-15 für den 1. Datenschnitt vom 22.05.2015,
 - Auswertungen (Überlebenszeitanalysen) für skelettassoziierte Ereignisse für den 1. Datenschnitt vom 22.05.2015,
 - Auswertungen (Überlebenszeitanalysen) der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE) ohne Progressionsereignisse sowie der vom IQWiG auf Basis des 1. Datenschnitts ausgewählten spezifischen UE (System Organ Class [SOC] und Preferred Term [PT]) für den 2. Datenschnitt vom 31.12.2015 und
 - Auswertungen des Gesamtüberlebens für den 3. Datenschnitt vom 02.10.2016.
- nach der Anhörung (am 07.03.2017) zur Dossierbewertung vorgelegt:
 - Übersicht der Folgetherapien für den 3. Datenschnitt vom 02.10.2016,
 - Auswertungen (Überlebenszeitanalysen) der Gesamtraten von UE ohne Progressionsereignisse sowie der vom IQWiG auf Basis des 1. Datenschnitts ausgewählten spezifischen UE (SOC und PT) für den 3. Datenschnitt vom 02.10.2016,
 - Addendum zum Studienbericht (vom 14.02.2017) der Studie METEOR für den 3. Datenschnitt vom 02.10.2016 (das Dokument ist nicht vollständig, s. u.).

Mit der Stellungnahme ergänzt der pU Auswertungen für den Symptomfragebogen und zu skelettassoziierten Ereignissen, die sich aus der Dossierbewertung des IQWiG ergeben. Die Analysen der skelettassoziierten Ereignisse sind allerdings unvollständig, weil für den kombinierten Endpunkt die Auswertung der Einzelkomponenten fehlt. Außerdem legt der pU erstmals Auswertungen von UE zum 2. Datenschnitt vom 31.12.2015 vor. Angaben zu UE zu diesem Datenschnitt fehlten im Dossier. Der pU stellt dabei aber ausschließlich Überlebenszeitanalysen zu Gesamtraten und auf Basis des 1. Datenschnitts ausgewählten spezifischen UE dar. Eine Darstellung aller UE, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE), schweren UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] \geq Grad 3) und Abbrüche wegen UE nach SOC und PT fehlt weiterhin. Damit kann nicht überprüft werden, ob die Identifizierung spezifischer UE, die auf Basis der UE des 1. Datenschnitts durchgeführt wurde, weiterhin relevant ist. Darüber hinaus legt der pU erstmals Ergebnisse zum Gesamtüberleben zum 3. Datenschnitt vom 02.10.2016 vor.

Nach der Anhörung ergänzt der pU die Daten nochmals. Zum einen stellt er die in der Anhörung angefragte Übersicht der Folgetherapien nach Progress zur Verfügung. Darüber hinaus legt er Auswertungen zu UE zum 3. Datenschnitt sowie ein Addendum des Studienberichts für den 3. Datenschnitt vor. Das Addendum des Berichts mit Datum 14.02.2017 stand zum Zeitpunkt der Stellungnahme des pU bereits zur Verfügung. Es bleibt deshalb unklar, warum es nicht bereits mit der Stellungnahme eingereicht wurde. Das Addendum des Berichts ist darüber hinaus unvollständig. Es fehlen die Ergebnistabellen im Anhang (Abschnitt 14 des Addendums). Aus dem Inhaltsverzeichnis von Abschnitt 14 geht hervor, dass dort u. a. Ergebnisse zu skelettassoziierten Ereignissen verortet sind, die wegen des unvollständigen Berichts aber fehlen. Die Tatsache, dass Analysen zu skelettassoziierten Ereignissen zum 3. Datenschnitt durchgeführt wurden, entspricht dem Studienprotokoll. Es bleibt unklar, warum der pU in der Anhörung auch auf Nachfrage angegeben hat, dieser patientenrelevante Endpunkt sei nach dem 1. Datenschnitt nicht weiter erhoben worden. Ungeachtet dieser Unklarheit stehen die Daten für die Nutzenbewertung nicht zur Verfügung.

Der pU hat zusammenfassend zu keinem Zeitpunkt vollständige Unterlagen vorgelegt. Dies gilt auch für die nachgereichten Daten im Stellungnahmeverfahren sowie nach der mündlichen Anhörung. Die nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen deshalb nicht. Die vorgelegten Ergebnisse werden tabellarisch in Anhang A, Anhang B und Anhang C dargestellt.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cabozantinib (Nierenzellkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-69 [online]. 30.01.2017 [Zugriff: 17.02.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 478). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-69_Cabozantinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Ipsen Pharma. Cabozantinib-L-malat (CABOMETYX): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4A; Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor); medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 28.10.2016 [Zugriff: 09.03.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1730/2016-10-28_Modul4A_Cabozantinib.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. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 478: Cabozantinib (Nierenzellkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-69. 2017: [Demnächst verfügbar unter:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/267/tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
5. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

Anhang A – Ergebnisse der Studie METEORTabelle 1: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen) – 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					
3. Datenschnitt: 02.10.2016					
Gesamtüberleben	330	21,4 [18,6; 23,5] 198 (60)	328	17,1 [14,9; 18,9] 232 (71)	0,70 [0,58; 0,85]; < 0,001
Morbidität					
1. Datenschnitt: 22.05. 2015					
skelettasoziierte Ereignisse	330	n. e. [n. b.; n. b.] 38 (11,5)	328	n. e. [n. b.; n. b.] 46 (14,0)	0,77 [0,50; 1,19]; 0,233
pathologische Frakturen		keine Daten verfügbar			
Rückenmarkskompression		keine Daten verfügbar			
operativer Eingriff am Knochen		keine Daten verfügbar			
Knochenbestrahlung		keine Daten verfügbar			
3. Datenschnitt: 02.10.2016					
keine Daten verfügbar					
Nebenwirkungen					
3. Datenschnitt: 02.10.2016					
SUE ^b	331	12,9 [10,4; 18,2] 154 (47)	322	11,1 [7,5; 14,1] 144 (45)	0,80 [0,63; 1,00]; 0,052
schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ^b	331	2,2 [1,7; 2,8] 264 (80)	322	3,6 [2,8; 4,6] 219 (68)	1,23 [1,03; 1,47]; 0,023
Abbruch wegen UE ^{b,c}	331	n. e. [29,4; n. b.] 59 (18)	322	n. e. [26,2; n. b.] 50 (16)	0,85 [0,58; 1,25]; 0,404
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	331	36,8 [n. b.; n. b.] 90 (27)	322	8,2 [5,5; 18,1] 142 (44)	0,38 [0,29; 0,50]; < 0,001
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	331	0,6 [0,5; 0,7] 313 (95)	322	0,9 [0,7; 1,3] 250 (78)	1,73 [1,46; 2,05]; < 0,001
SOC Gefäßerkrankungen	331	12,8 [6,1; n. b.] 157 (47)	322	n. e. [n. b.; n. b.] 53 (16)	3,23 [2,36; 4,41]; < 0,001
PT Anämie	331	n. e. [n. b.; n. b.] 67 (20) ^d	322	11,1 [7,5; 19,9] 130 (40) ^d	0,29 [0,22; 0,40]; < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Cabozantinib vs. Everolimus (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Zeitpunkt Endpunkt	Cabozantinib		Everolimus		Cabozantinib vs. Everolimus
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
PT Diarrhö	331	1,5 [1,4; 1,8] 249 (75) ^e	322	22,7 [17,9; n. b.] 95 (30) ^e	3,85 [3,02; 4,90]; < 0,001
PT Hypertonie	331	n. e. [n. b.; n. b.] 123 (37) ^f	322	n. e. [n. b.; n. b.] 26 (8) ^f	5,29 [3,46; 8,09]; < 0,001
PT palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom	331	27,2 [12,2; n. b.] 145 (44) ^g	322	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (6) ^g	9,03 [5,59; 14,58]; < 0,001

a: HR aus Cox Proportional Hazard Modell, p-Wert aus Log-Rank-Test; Analysen stratifiziert nach Anzahl der vorausgegangenen gegen VEGF gerichteten TKI-Therapien und Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren
b: Gesamtrate UE ohne Ereignisse, welche als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden (folgende PT sind in der Auswertung nicht enthalten: Lymphangiosis carcinomatosa, bösartige Neubildung, Knochenmetastasen, Metastasen im Zentralnervensystem, Ovarialmetastasen, Metastasen zum Becken, Wirbelsäulenmetastasen, Hodenmetastasen, Bauchfellmetastasen, Metastasenschmerz, Nierenzellkarzinom mit Metastasen, Nierenkrebs, Nierenzellkarzinom, Nierenkrebs mit Metastasen, tumor-bedingtes Fieber, Tumorschmerzen und Tumorthrombose)
c: Analyse von Patienten mit Ereignis führt zu qualitativ identischen Ergebnissen: RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,15 [0,81; 1,62]; 0,531; eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach[5])
d: Anteil Patienten mit schweren UE [CTCAE ≥ 3]: Cabozantinib-Arm 22 (6,6); Everolimus-Arm 55 (17)
e: Anteil Patienten mit schweren UE [CTCAE ≥ 3]: Cabozantinib-Arm 44 (13); Everolimus-Arm 8 (2,5)
f: Anteil Patienten mit schweren UE [CTCAE ≥ 3]: Cabozantinib-Arm 51 (15); Everolimus-Arm 12 (3,7)
g: Anteil Patienten mit schweren UE [CTCAE ≥ 3]: Cabozantinib-Arm 28 (8,5); Everolimus-Arm 3 (0,9)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall;
MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar;
n. e.: nicht erreicht; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus

Studie Endpunktkategorie Zeitpunkt Endpunkt	Cabozantinib			Everolimus			Cabozantinib vs. Everolimus MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	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)	
METEOR							
Morbidität (Symptomatik)							
1. Datenschnitt: 22.05.2015							
FKSI-DRS ^c (Gesamtscore)	323	k. A.	-0,52 (4,74)	303	k. A.	-0,93 (4,67)	0,41 [k. A.]; 0,006 Hedges' g ^d (0,09 [-0,07; 0,25] 0,254)
<i>ergänzend dargestellt:</i>							
FKSI- 15 ^c (Gesamtscore)	324	k. A.	-1,53 (7,63)	310	k. A.	-1,55 (7,89)	0,01 [k. A.]; 0,956
3. Datenschnitt: 02.10.2016							
keine Daten verfügbar							
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
b: MMRM-Auswertung der ITT-Population, adjustiert für Ausgangswert, Visite, Anzahl der vorausgegangenen gegen VEGF gerichteten TKI-Therapien und Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren							
c: negative Veränderungen bedeuten eine Verschlechterung							
d: Berechnung von Hedges' g nicht plausibel. Beruht auf Angabe des pU aus seiner Stellungnahme [4]. Eigene Berechnung ist auf Basis der vorliegenden Informationen nicht möglich.							
FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms; ITT: intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; vs.: versus							

Anhang C – Übersicht der Folgetherapien in der Studie Meteor

Tabelle 3: TumortheraPIen nach Abschluss der Behandlung mit Studienmedikation (Postprogressionstherapie) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus

Studie (Zeitpunkt) TumortheraPIe	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	
	Cabozantinib N = 330	Everolimus N = 328
METEOR (Datenschnitt: 02.10.2016)		
Anzahl der Patienten mit mindestens einer systemischen TumortheraPIe nach Beendigung der Studienmedikation	187 (57)	205 ^b (63)
VEGFR-TKI Therapien	90 (27)	165 (50)
Axitinib	67 (20)	97 (30)
Sunitinib	18 (5,5)	36 (11)
Sorafenib	13 (3,9)	33 (10)
Pazopanib	5 (1,5)	23 (7)
Cabozantinib	2 (0,6)	14 (4,3)
Lenvatinib	1 (0,3)	0 (0)
Andere systemische TumortheraPIen		
Everolimus	109 (33)	16 (4,9)
Bevacizumab	9 (2,7)	11 (3,4)
Interferon- α /Peginterferon	7 (2,1)	8 (2,4)
Temsiroliimus	5 (1,5)	4 (1,2)
Interleukin (Interleukin 2)	0 (0)	4 (1,2)
PD-1/PD-L1 zielgerichtete Therapien	45 (14)	51 (16)
Nivolumab	43 (13,0 ^c)	48 (14,6 ^c)
Atezolizumab	2 (0,6 ^c)	1 (0,3 ^c)
AMP-514	0 (0)	2 (0,6 ^c)
MK- 3475/Pembrolizumab	1 (0,3 ^c)	0 (0)
Chemotherapie	11 (3,3)	14 (4,3)
<p>a: Die Patienten konnten mehr als eine systemische TumortheraPIe erhalten haben. b: Abweichende Angaben des pU zum 2. Datenschnitt vom 31.12.2015. Dort wurden 208 Patienten genannt. c: eigene Berechnung</p> <p>n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PD-1: Programmed Cell Death-Protein 1; PD-L: Programmed Death Ligand; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VEGFR: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; vs.: versus</p>		