

IQWiG-Berichte – Nr. 603

**Cabozantinib
(Nierenzellkarzinom) –
Addendum zum Auftrag A17-56**

Addendum

Auftrag: A18-13
Version: 1.0
Stand: 09.03.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) – Addendum zum Auftrag A17-56

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

19.02.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-13

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 IQWiG:

- Ulrike Seay
- Ulrich Grouven
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Cabozantinib, Karzinom – Nierenzell-, Nutzenbewertung, NCT01865747

Keywords: Cabozantinib, Carcinoma – Renal Cell, Benefit Assessment, NCT01865747

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabellenverzeichnis | iv |
| Abkürzungsverzeichnis..... | v |
| 1 Hintergrund..... | 1 |
| 2 Bewertung..... | 2 |
| 2.1 Methodische Prüfung der vom pU vorgelegten Responderanalysen | 2 |
| 2.2 Ergebnisse zu Nebenwirkungen..... | 4 |
| 2.3 Zusammenfassung..... | 4 |
| 3 Literatur | 5 |
| Anhang A – Ergänzend dargestellte Ergebnisse aus der Studie METEOR..... | 7 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus (3. Datenschnitt: 02.10.2016)..... | 4 |
| Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus (3. Datenschnitt: 02.10.2016)..... | 7 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ECOG-PS | Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status |
| FKSI-DRS | Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GRCS | Global Rating of Change Scale |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT | Intention to treat |
| MID | Minimal important Difference |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| UE | unerwünschtes Ereignis |
| VEGF | vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor |

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 19.02.2018 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A17-56 (Cabozantinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seinem Dossier zu Cabozantinib hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in Modul 4 [2] für die Indikation fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) die Studie METEOR vorgelegt.

Die Studie METEOR wurde für die Nutzenbewertung herangezogen. Allerdings gingen die vom pU vorgelegten Responderanalysen für den Morbiditätsendpunkt Symptomatik, abgebildet durch den Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms (FKSI-DRS), nicht in die Nutzenbewertung ein, da sie als nicht ausreichend validiert eingeschätzt wurden.

Nach der mündlichen Anhörung [3] hat der G-BA das IQWiG mit der methodischen Prüfung der vom pU vorgelegten Responderanalysen des FKSI-DRS sowie des FKSI-15 beauftragt. Darüber hinaus soll der Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) bewertet werden.

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

Der pU hat in seinem Dossier zu Cabozantinib für die Studie METEOR verschiedene Analysen des FKSI-DRS vorgelegt. Neben Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen waren dies Responderanalysen. Für die Nutzenbewertung [1] wurden die Mittelwertdifferenzen herangezogen, da die vom pU herangezogenen Responsekriterien als nicht ausreichend validiert eingeschätzt werden. Im folgenden Abschnitt 2.1 wird diese Einschätzung erläutert. Im Abschnitt 2.2 erfolgt die ebenfalls beauftragte Bewertung des Endpunkts Abbruch wegen UE.

2.1 Methodische Prüfung der vom pU vorgelegten Responderanalysen

Der pU legte in seinem Dossier zu Cabozantinib für den FKSI-DRS Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung vor. Diese waren in der Studie METEOR nicht präspezifiziert. Der pU verwendet für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung eine Minimal important Difference (MID) von 3 Punkten als Responsekriterium, ergänzend legt er Auswertungen auf Basis einer MID von 4 Punkten vor. Um die Validität seiner Responsekriterien zu zeigen, bezieht er sich auf die Arbeit Cella 2007 [4]. Diese Arbeit ist jedoch nicht geeignet, um die Validität einer MID für den FKSI-DRS zu zeigen.

In die Validierungsstudie wurden 141 Patientinnen und Patienten mit Nierenkrebs eingeschlossen. Während des Beobachtungszeitraums fand keine Intervention statt. Die Patientinnen und Patienten wurden unter den Mitgliedern einer Patientenorganisation rekrutiert. Sie waren im Durchschnitt ca. 60 Jahre alt, fast alle waren weiß. Über 80 % der Patientinnen und Patienten schätzten sich selbst als Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 0 oder 1 ein. Die Angaben zu den Vortherapien und zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die zum Studieneinschluss eine Therapie erhielten, sind in der Publikation widersprüchlich (laut Tabelle 1 der Arbeit erhielten 66 % der Patientinnen und Patienten zum Studieneinschluss keine Therapie und je ca. 1 Drittel der Patienten waren mit einer Chemo- bzw. Radiotherapie vorbehandelt, laut Fließtext erhielten dagegen 66 % zum Studieneinschluss eine Therapie und je ca. 2 Drittel waren mit einer Chemo- bzw. Radiotherapie vorbehandelt). Unabhängig von diesen Unklarheiten war die Population bezüglich der Vortherapien und der Therapie während der Beobachtung heterogen. Angaben zur Schwere der Erkrankung fehlen.

Die Patientinnen und Patienten wurden zu 3 Zeitpunkten befragt, bei Studieneinschluss (Zeitpunkt 1), 3 bis 7 Tage nach Studienbeginn (Zeitpunkt 2) und 2 bis 3 Monate nach Studienbeginn (Zeitpunkt 3). Bei Studieneinschluss sowie zu den Zeitpunkten 2 und 3 beantworteten die Patientinnen und Patienten den FKSI-15. Zu Studienbeginn erfolgte zusätzlich eine Selbsteinschätzung anhand des ECOG-PS. Zum Zeitpunkt 3 (2 bis 3 Monate nach Studienbeginn) beantworteten sie zusätzlich eine Global Rating of Change Scale (GRCS) (der Wortlaut dieser Fragen liegt nicht vor). Auf der GRCS schätzten die Patientinnen und Patienten die Änderung ihres Gesundheitszustands auf einer Spanne von 7 (sehr viel besser) bis -7 (sehr viel schlechter) ein.

Zur Untersuchung der MID für die FKSI-DRS wurden die für diese Symptomskala relevanten Fragen aus dem FKSI-15 herangezogen.

Zur Abschätzung einer MID zogen die Autoren verschiedene Maße heran. Dazu gehörten der Unterschied des mittleren FKSI-DRS der Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2 zu Studienbeginn (ankerbasiert, Querschnittsstudie), der Unterschied des mittleren FKSI-DRS der Patientinnen und Patienten ohne Veränderung bzw. mit Verbesserung oder Verschlechterung auf der GRCS zum Zeitpunkt 3 im Vergleich zum Studienbeginn (ankerbasiert, Längsschnittstudie) sowie verteilungsbasierte Abschätzungen der MID.

In der aktuellen Diskussion hat die Bestimmung einer MID mithilfe ankerbasierter Verfahren aus Längsschnittstudien eine besondere Bedeutung, weil diese Verfahren die von den Patienten wahrgenommene Veränderung direkt abbilden [5-8].

In der vorliegenden Validierungsstudie für den FKSI-DRS waren die Patientinnen und Patienten in Bezug auf ihren Gesundheitszustand weitgehend stabil. So schätzten zum Zeitpunkt 3 von den 141 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten lediglich 13 ihren Zustand als verschlechtert und 10 als verbessert ein. Auf den stabilen Gesundheitszustand der Studienpopulation weisen auch die sehr ähnlichen Mittelwerte des FKSI-DRS zum Studienbeginn (29,1, SD = 5,4), Zeitpunkt 2 (29,5, SD = 4,7) und Zeitpunkt 3 (29,2, SD = 5,3) hin. Die Ableitung einer ankerbasierten MID für eine Veränderung der Symptomatik aus einer derart stabilen Population ist fragwürdig.

Für die Patientinnen und Patienten, die eine Verschlechterung ihres Zustands (N = 13 [9,2 %] von 141 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten) berichteten, geht aus der Arbeit nicht hervor, als wie groß die Patientinnen und Patienten die Veränderung des Ankers einschätzten. Wegen der kleinen Zahl von Patientinnen und Patienten mit Veränderungen fassten die Autoren für die Berechnung der mittleren Änderung des FKSI-DRS in dieser Gruppe alle Patientinnen und Patienten zusammen und beschränkten die Auswertung entgegen dem üblichen Vorgehen nicht auf diejenigen mit geringer Veränderung des Ankers. Aus den Daten kann daher nicht abgeleitet werden, welche Änderung des FKSI-DRS einer geringen Veränderung der GRCS entspricht. Insgesamt kann aus der vorgelegten Validierungsstudie keine MID für den FKSI-DRS abgeleitet werden.

Der pU hat in seinem Dossier auch Responderanalysen des FKSI-15 vorgelegt und zitiert als Nachweis für die Validität der gewählten MIDs von 4 bzw. 5 Punkten ebenfalls die Studie Cella 2007 [4]. In der Studie Cella 2007 wurde die MID des FKSI-15 jedoch nicht untersucht. Es bleibt also unklar, auf welcher Basis der pU diese Responsekriterien definiert hat. Darüber hinaus waren auch diese Responderanalysen in der Studie METEOR nicht präspezifiziert. Die vorgelegten Responsekriterien werden als nicht validiert eingeschätzt.

Die Responderanalysen zum FKSI-DRS und FKSI-15 sind in Anhang A ergänzend dargestellt.

2.2 Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Die Analysen des pU für den finalen Datenschnitt zum 02.10.2016 zu dem Endpunkt Abbruch wegen UE waren inkonsistent und wurden deshalb nicht für die Dossierbewertung A17-56 herangezogen [1]. Mit seiner Stellungnahme [9] hat der pU seine Angaben richtiggestellt. Tabelle 1 zeigt das Ergebnis für den Endpunkt Abbruch wegen UE.

Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus (3. Datenschnitt: 02.10.2016)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Cabozantinib | | Everolimus | | Cabozantinib vs. Everolimus RR [95 %-KI]; p-Wert |
|---|--------------|--|------------|--|---|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| Studie METEOR | | | | | |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| Abbruch wegen UE ^a | 331 | 88 (27) | 332 | 87 (27) | 1,01 [0,79; 1,31]; 0,944 ^b |
| <p>a: 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, tumorbedingtes Fieber, Tumorschmerzen und Tumorthrombose)</p> <p>b: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [10])</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> | | | | | |

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Cabozantinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

2.3 Zusammenfassung

Durch das vorliegende Addendum ändern sich die Aussagen zum Zusatznutzen von Cabozantinib nicht.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cabozantinib (Nierenzellkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A17-56 [online]. 11.01.2018 [Zugriff: 22.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 583). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-56_Cabozantinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Ipsen Pharma. Cabozantinib-L-malat (CABOMETYX): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 12.10.2017 [Zugriff: 23.01.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/323/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wirkstoff Cabozantinib: mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; stenographisches Wortprotokoll [online]. 19.02.2018 [Zugriff: 01.03.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-323/2018-02-19_Wortprotokoll_Cabozantinib_D-317.pdf.
4. 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(4): 285-293.
5. Devji T, Guyatt GH, Lytvyn L, Brignardello-Petersen R, Foroutan F, Sadeghirad B et al. Application of minimal important differences in degenerative knee disease outcomes: a systematic review and case study to inform BMJ Rapid Recommendations. *BMJ Open* 2017; 7(5): e015587.
6. Devji T, Carrasco-Labra A, Lytvyn L, Johnston B, Ebrahim S, Furukawa T et al. A new tool to measure credibility of studies determining minimally important difference estimates. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (9 Suppl 1): 58.
7. Carrasco-Labra A, Devji T, Lytvyn L, Brignardello-Petersen R, Prasad M, Devasenapathy N et al. Minimally important difference estimates and assessment of their credibility for patient-reported outcomes in adults: a systematic survey. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (9 Suppl 1): 59.
8. Devji T, Guyatt G, Lytvyn L, Brignardello-Petersen R, Foroutan F, Sadeghirad B et al. The importance of minimal important differences to inform systematic reviews and clinical practice guidelines: an example. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (9 Suppl 1): 76.
9. Ipsen Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 583: Cabozantinib (Nierenzellkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-56. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/323/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

10. 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 – Ergänzend dargestellte Ergebnisse aus der Studie METEOR

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus (3. Datenschnitt: 02.10.2016)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Cabozantinib | | Everolimus | | Cabozantinib vs. Everolimus HR [95 %-KI]; p-Wert |
|---|--------------|---|------------|---|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| Studie Meteor | | | | | |
| Morbidity | | | | | |
| FKSI-DRS Zeit bis zur Verschlechterung | | | | | |
| 3 Punkte | 318 | 5,6 [3,9; 9,3] 183 (58) | 297 | 2,8 [2,8; 3,7] 196 (66) | 0,67 [0,55; 0,83]; < 0,001 |
| 4 Punkte | 318 | 5,6 [4,1; 11,2] 172 (54) | 297 | 3,8 [3,0; 5,6] 176 (59) | 0,77 [0,62; 0,95]; 0,016 |
| FKSI-15 Zeit bis zur Verschlechterung | | | | | |
| 4 Punkte | 318 | 3,7 [2,8; 4,6] 205 (64) | 297 | 2,8 [1,9; 3,7] 202 (68) | 0,80 [0,66; 0,98]; 0,027 |
| 5 Punkte | 318 | 3,7 [2,8; 5,6] 195 (61) | 297 | 3,7 [2,7; 4,6] 189 (64) | 0,84 [0,69; 1,03]; 0,093 |
| DRS: Disease Related Symptoms; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus | | | | | |