

IQWiG-Berichte – Nr. 679

Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) –

Addendum zum Auftrag A18-37

Addendum

Auftrag: A18-70
Version: 1.0
Stand: 16.11.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) – Addendum zum Auftrag A18-37

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.10.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-70

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:

- Regine Potthast
- Charlotte Guddat
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Cabozantinib, Karzinom – Nierenzell-, Nutzenbewertung, NCT01835158

Keywords: Cabozantinib, Carcinoma – Renal Cell, Benefit Assessment, NCT01835158

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Zusammenfassung und Gesamtaussage zum Zusatznutzen	4
3 Literatur	6

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Häufige schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3 ; Datenschnitt 01.07.2017; zum Niveau 0,05 statistisch signifikante Ergebnisse aus der Stellungnahme des pU) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Sunitinib	3
Tabelle 2: Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MET-IHC-Status	Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-Status (MET: Mesenchymal-epithelial Transition)
PT	Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 22.10.2018 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A18-37 (Cabozantinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zu Cabozantinib lagen keine verwertbaren Ergebnisse zu spezifischen schweren unerwünschten Ereignissen (UEs) (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) aus der Studie CABOSUN vor [2].

Mit seiner Stellungnahme [3] reicht der pU weitere Analysen für spezifische schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) nach. Der G-BA hat das IQWiG mit einer Bewertung dieser nachgereichten 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

In der Nutzenbewertung A18-37 war aufgrund der Besonderheiten der Erhebung von UEs in der Studie CABOSUN zum Vergleich von Cabozantinib mit Sunitinib eine Auswahl von spezifischen UEs grundsätzlich für schwerwiegende UEs (SUEs) und UEs unabhängig vom Schweregrad nicht sinnvoll möglich (siehe [1]). Die vom pU im Dossier vorgelegten Auswertungen zu spezifischen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) waren ebenfalls nicht verwertbar. Die Ergebnisse auf Basis von naiven Proportionen waren aufgrund der zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern in der Studie CABOSUN nicht interpretierbar. Für die zusätzlich für einzelne spezifische UEs dargestellten Überlebenszeitanalysen war unklar, auf welcher Basis der pU die Auswahl getroffen hat.

Mit seiner Stellungnahme [3] reicht der pU weitere Überlebenszeitanalysen für die spezifischen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) nach. Diese werden im Folgenden bewertet.

Ergebnisse zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Die vom pU vorgelegten Daten umfassen Überlebenszeitanalysen zu den spezifischen UEs nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und bevorzugter Bezeichnung (Preferred Term [PT]) mit CTCAE-Grad ≥ 3 . Nicht enthalten sind Ereignisse, die auf den Progress der Grunderkrankung zurückzuführen sind. Es ist davon auszugehen, dass die Datenbasis vollständig ist.

In den Auswertungen zeigen sich vereinzelt statistisch signifikante Effekte. Allerdings traten zum Teil nur wenige Ereignisse in den beiden Behandlungsgruppen auf, sodass sich geringe Ereignisraten (bspw. 0 vs. 1 %) ergeben. Für das vorliegende Addendum werden diejenigen Ereignisse herangezogen, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in einem Behandlungsarm auftraten und bei denen sich statistisch signifikante Ergebnisse zeigen.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Häufige schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3 ; Datenschnitt 01.07.2017; zum Niveau 0,05 statistisch signifikante Ergebnisse aus der Stellungnahme des pU) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Sunitinib

Studie	Cabozantinib	Sunitinib	Cabozantinib vs. Sunitinib
SOC ^a PT ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) N = 78	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) N = 72	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
CABOSUN			
Abdominale Schmerzen (PT)	n. e. 0 (0)	n. e. [16,0; n. b.] 4 (6)	n. b.; 0,003
Ermüdung (PT)	n. e. 5 (6)	n. e. 12 (17)	0,35 [0,12; 1,01]; 0,042
Untersuchungen (SOC)	n. e. 12 (15)	n. e. [7,8; n. b.] 22 (31)	0,37 [0,18; 0,78]; 0,007
Thrombozytenzahl vermindert (PT ^c)	n. e. 1 (1)	n. e. 8 (11)	0,10 [0,01; 0,84]; 0,010
Hyperglykämie (PT)	n. e. 0 (0)	n. e. 4 (6)	n. b.; 0,026
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC)	n. e. 2 (3)	n. e. [15,7; n. b.] 8 (11)	0,17 [0,04; 0,84]; 0,016
a: MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Vorhandensein von Knochenmetastasen (ja / nein) und Anzahl der IMDC-Risikofaktoren (1–2 / ≥ 3) c: PT aus der SOC „Untersuchungen“ IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus			

Aufgrund der reduzierten Aussagekraft der Ergebnisse aus der Studie CABOSUN (siehe Nutzenbewertung A18-37 [1]) können insgesamt maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Für die Endpunkte Abdominale Schmerzen (PT), Ermüdung (PT), Untersuchungen (SOC), Thrombozytenzahl vermindert (PT), Hyperglykämie und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC) aus der Kategorie der schweren UEs zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Cabozantinib. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Cabozantinib gegenüber Sunitinib.

Subgruppenanalysen

Ergebnisse zu Subgruppenanalysen legt der pU für die spezifischen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) mit mindestens 10 Ereignissen vor. Inwieweit damit die Anzahl der Ereignisse in einer oder beiden Behandlungsgruppen gemeint ist oder die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem Ereignis, geht aus den vorliegenden Unterlagen nicht hervor. Für die in Tabelle 1 aufgeführten schweren UEs liegen Subgruppenanalysen lediglich zu den beiden Endpunkten Untersuchungen und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums vor. Für beide Endpunkte ergeben sich keine Effektmodifikationen durch die für die Nutzenbewertung von Cabozantinib relevanten Merkmale: Alter, Geschlecht, Ethnische Zugehörigkeit, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status, Knochenmetastasen, International-Metastatic-Renal-Cell-Carcinoma-Database-Consortium (IMDC)-Risikogruppe, Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor(MET-ICH)-Status.

2.1 Zusammenfassung und Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Aus den vom pU nachgereichten Daten zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ergeben sich ausschließlich positive Effekte für Cabozantinib. Da der Zusatznutzen in der Dossierbewertung A18-37 aufgrund einer Effektmodifikation im Endpunkt Gesamtüberleben getrennt für Patientinnen und Patienten mit positivem und negativem MET-ICH Status abgeleitet wurde, wird der Einfluss der Ergebnisse zu schweren UEs im Folgenden separat für diese Patientengruppen erläutert.

Für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und mittlerem Risiko und einem positiven MET-IHC-Status wurde in der Nutzenbewertung A18-37 auf Basis der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet. Diese Einschätzung wird durch die positiven Effekte von Cabozantinib für spezifische schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) nicht verändert.

Für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und mittlerem Risiko und einem negativen MET-IHC-Status wurde in der Nutzenbewertung A18-37 kein Zusatznutzen abgeleitet. Diese Einschätzung wird durch die positiven Effekte von Cabozantinib für spezifische schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) nicht infrage gestellt. Durch die nachgereichten Daten liegen für Patientinnen und Patienten mit negativem MET-ICH-Status allein im Bereich der Nebenwirkungen positive Effekte vor. Für die Ableitung eines Zusatznutzens ist deshalb eine erforderliche Voraussetzung, dass keine relevante Unterlegenheit in anderen Endpunktkategorien besteht. Dies ist aber in der Studie CABOSUN, insbesondere auch im Hinblick auf die Ergebnisse zum Gesamtüberleben, für diese Patientinnen und Patienten nicht hinreichend gezeigt.

Zusammenfassend ändern die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten die Aussage zum Zusatznutzen von Cabozantinib aus der Dossierbewertung A18-37 [1] nicht.

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Cabozantinib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A18-37 [1] und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 2: Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	nicht vorbehandelte Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und mittlerem Risiko (1–2 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien) ^b	Bevacizumab + Interferon alfa-2a oder Pazopanib oder Sunitinib	<p>Patientinnen und Patienten mit positivem MET-IHC-Status:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <p>Patientinnen und Patienten mit negativem MET-IHC-Status:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt
2	nicht vorbehandelte Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und hohem Risiko (≥ 3 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien) ^c	Temsirolimus	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: In der Bewertung bezeichnet als: „Patientinnen und Patienten mit mittlerem Risiko“.

c: In der Bewertung bezeichnet als: „Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko“.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; MET-IHC-Status: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-Status; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cabozantinib (Nierenzellkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-37 [online]. 13.09.2018 [Zugriff: 25.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 664). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-37_Cabozantinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Ipsen Pharma. Cabozantinib-L-malat (Cabometyx): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 04.06.2018 [Zugriff: 27.09.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/371/#tab/dossier>.
3. Ipsen Pharma GmbH. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 664: Cabozantinib (Nierenzellkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-37. 2018: [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/371/#tab/beschluesse> Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].