



IQWiG-Berichte – Nr. 1214

Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) –

Addendum zum Auftrag A21-49

Addendum

Auftrag: A21-119
Version: 1.0
Stand: 01.10.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) – Addendum zum Auftrag A21-49

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

08.09.2021

Interne Auftragsnummer

A21-119

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 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anne-Kathrin Petri
- Jona Lilienthal
- Regine Potthast
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Cabozantinib, Nivolumab, Karzinom – Nierenzell-, Nutzenbewertung, NCT 03141177, NCT02853331

Keywords

Cabozantinib, Nivolumab, Carcinoma – Renal Cell, Benefit Assessment, NCT 03141177, NCT02853331

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Zusammenfassung.....	3
3 Literatur	5
Anhang A Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben für Fragestellung 2.....	7

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Cabozantinib + Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	4
Tabelle 2: Ergebnisse zum Gesamtüberleben – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib.....	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
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
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PRO	Patient Reported Outcomes (patientenberichtete Endpunkte)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.09.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-49 (Cabozantinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In der Dossierbewertung zur Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom wurde der adjustierte indirekte Vergleich basierend auf den Studien CheckMate 9ER [2] und KEYNOTE 426 [3,4] herangezogen. Die Studie CheckMate 9ER vergleicht Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab (im Folgenden Cabozantinib + Nivolumab) vs. Sunitinib. Die Studie KEYNOTE 426 vergleicht Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (im Folgenden Pembrolizumab + Axitinib) vs. Sunitinib.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seiner Stellungnahme [5] im Vergleich zum Dossier [6] Ergebnisse eines 3. Datenschnitts zur Studie CheckMate 9ER vorgelegt. Darüber hinaus wurde in der Stellungnahme eines weiteren Stellungnehmers [7] ein Fehler in der Dossierbewertung bezüglich der Erhebungszeitpunkte bei den patientenberichteten Endpunkten in der Studie CheckMate 9ER beschrieben.

Der G-BA hat daher das IQWiG mit der Bewertung der folgenden im Dossier [6] bzw. im Stellungnahmeverfahren [5] durch den pU vorgelegten Auswertungen beauftragt:

- Aktualisierung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs basierend auf dem 3. Datenschnitt der Studie CheckMate 9ER (vom 24. Juni 2021), sofern dieser Datenschnitt geeignet ist
- Bewertung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs (2. Datenschnitt der Studie CheckMate 9ER) zu den patientenberichteten Endpunkten (PRO) aus den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Berücksichtigung der Angaben zu Erhebungszeitpunkten im Sunitinib-Arm der CheckMate 9ER

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

Bewertung der Ergebnisse des 3. Datenschnitts der Studie CheckMate 9ER

Der pU hat mit seiner Stellungnahme [5] die Ergebnisse eines 3. Datenschnitts zu dem patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben vorgelegt. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Datenschnittes und bei Eignung mit der Aktualisierung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs beauftragt.

Für die Fragestellung 1 lagen in der Dossierbewertung insgesamt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, da die Ähnlichkeit der relevanten Teilpopulationen der Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 aufgrund limitierter Angaben zu den Patientencharakteristika nicht beurteilbar war. Die nachgereichten Daten zum 3. Datenschnitt sind daher für diese Fragestellung ohne Konsequenz.

Für die Fragestellung 2 wurde in der Dossierbewertung [1] der 2. Datenschnitt der Studie CheckMate 9ER zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Der vom pU vorgelegte 3. Datenschnitt zu diesem Endpunkt erfolgte am 24. Juni 2021 und somit etwa 9 Monate nach dem in der Dossierbewertung herangezogenen 2. Datenschnitt (10. September 2020). Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauern liegen für den 3. Datenschnitt nicht vor.

Es ist unklar, was der konkrete Anlass für die Durchführung eines 3. Datenschnitts zu diesem Zeitpunkt war. Ob es sich um den präspezifizierten finalen Datenschnitt der Studie CheckMate 9ER handelt, bleibt aus der Stellungnahme des pU sowie aus der mündlichen Anhörung [8] ungeklärt. Dieser sollte für den Endpunkt Gesamtüberleben laut Studienprotokoll [2] nach 254 Todesfällen erfolgen. Zum vorgelegten 3. Datenschnitt ereigneten sich insgesamt 271 Todesfälle in der Studie CheckMate 9ER.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Gesamtüberleben unter Berücksichtigung des 3. Datenschnitts der Studie CheckMate 9ER sind für die Fragestellung 2 in Anhang A dargestellt.

Bewertung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs zu den patientenberichteten Endpunkten

In der Studie CheckMate 9ER wurden die patientenberichteten Endpunkte Gesundheitszustand (mittels visueller Analogskala [VAS] des European Quality of Life-5 Dimensions [EQ-5D]) und Symptomatik (mittels Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms [FKSI-DRS]) erhoben.

Die vom pU für die Studie CheckMate 9ER vorgelegten Daten sind insgesamt verwertbar.

In der Studie CheckMate 9ER wurde im Cabozantinib + Nivolumab-Arm das Cabozantinib kontinuierlich und Nivolumab alle 2 Wochen verabreicht. Die PROs wurden alle 2 Wochen, d. h. jeweils vor Verabreichung von Nivolumab, erhoben.

Im Vergleichsarm wurde Sunitinib kontinuierlich über 4 Wochen eines 6-wöchigen Zyklus verabreicht, gefolgt von einer 2-wöchigen Behandlungspause. Die PROs wurden im Sunitinib-Arm alle 6 Wochen, d. h. jeweils vor der 4-wöchigen Behandlungsphase erhoben.

Die Daten zu den patientenberichteten Endpunkten wurden in der Studie CheckMate 9ER in den Studienarmen somit jeweils zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben. Der pU wertet jedoch für das Dossier nur die Ergebnisse zu den gemeinsamen Erhebungszeitpunkten beider Arme aus (d. h. alle 6 Wochen).

Der ausgewertete Erhebungszeitpunkt (alle 6 Wochen) liegt für die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen jeweils vor der Gabe, bzw. im Abstand von 2 Wochen nach der Gabe einer potenziell belastenden Therapie. Daher ist davon auszugehen, dass die Belastung durch die Behandlung im Zyklusverlauf in beiden Studienarmen zum Zeitpunkt der Erhebung vergleichbar abgebildet war.

In der Studie KEYNOTE 426 stehen dagegen keine verwertbaren Daten zu den patientenberichteten Endpunkten zur Verfügung. Der Grund dafür sind ungleiche Erhebungszeitpunkte in den jeweiligen Armen der Studie, die zu ungleichen Belastungen der Patientinnen und Patienten führen (detaillierte Beschreibung siehe A19-99 [9]).

Es stehen folglich für den indirekten Vergleich keine Daten zur Verfügung, da nur die Daten der Interventionsstudie CheckMate 9ER verwertbar sind. Darüber hinaus handelt es sich sowohl bei der Studie CheckMate 9ER als auch bei der Studie KEYNOTE 426 um unverblindete Studien. Damit würde sich für die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte in beiden Studien jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial ergeben. Somit wären zusätzlich die Anforderungen an die Ergebnissicherheit für die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht erfüllt.

2.1 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Cabozantinib aus der Dossierbewertung A21-49 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Cabozantinib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A21-49 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: Cabozantinib + Nivolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)	Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib	Zusatznutzen nicht belegt ^c
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) ^b	Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib <ul style="list-style-type: none"> ▪ Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 	Zusatznutzen nicht belegt ^c

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. Der G-BA weist darauf hin, dass sich die beiden Risikogruppen (intermediäres und ungünstiges Risikoprofil) bezüglich ihrer Prognose unterscheiden und somit eine heterogene Patientenpopulation vorliegt. Vor diesem Hintergrund sollen im Dossier Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil und ungünstigem Risikoprofil vorgelegt werden.

c. In die Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE 426 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger Komponente sowie mit einem Karnofsky-Performance-Status ≥ 70 % eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten ohne klarzellige Komponente sowie mit einem Karnofsky-Performance-Status < 70 % übertragen werden können.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; 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 [online]. 2021 [Zugriff: 02.08.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-49_cabozantinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Choueiri TK, Powles T, Burotto M et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384(9): 829-841. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2026982>.
3. Powles T, Plimack ER, Soulieres D et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(12): 1563-1573. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30436-8](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30436-8).
4. Rini BI, Plimack ER, Stus V et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380(12): 1116-1127. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1816714>.
5. Ipsen Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1165: Cabozantinib (Nierenzellkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/681/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
6. Ipsen Pharma. Cabozantinib-L-malat (Cabometyx); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 25.08.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/681/#dossier>.
7. Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1165: Cabozantinib (Nierenzellkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/681/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Cabozantinib (D-677) und Nivolumab (D-684) – Stenografisches Wortprotokoll [online]. 2021 [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-681/2021-09-06_Wortprotokoll_Cabozantinib%20D-677_Nivolumab%20D-684.pdf.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Nierenzellkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 02.03.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-99_Pembrolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

10. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691. [https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356\(97\)00049-8](https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00049-8).

Anhang A Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben für Fragestellung 2**Ergebnisse**

Tabelle 2 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab mit Pembrolizumab + Axitinib bei Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil zusammen.

Tabelle 2: Ergebnisse zum Gesamtüberleben – RCT, indirekter Vergleich: Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Cabozantinib + Nivolumab bzw. Pembrolizumab + Axitinib		Sunitinib		Gruppenunterschied HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib					
CheckMate 9ER (Datenschnitt 24.06.2021)	249 ^d	37,55 [32,53; n. b.] 100 (40,2)	256 ^d	29,04 [23,39; 36,17] 131 (51,2)	0,66 [0,50; 0,85]; 0,002
Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib					
KEYNOTE 426 (Datenschnitt 06.01.2020)	294 ^d	k. A. 116 (39,5)	298 ^d	k. A. 154 (51,7)	0,63 [0,50; 0,81]; < 0,001
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^e:					
Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib					1,05 [0,73; 1,50]
a. Median und 95 %-KI: unstratifizierter Produkt-Limit-Schätzer in der Studie CheckMate 9ER					
b. HR und 95 %-KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, in der Studie CheckMate 9ER stratifiziert nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1–2, 3–6), PD-L1-Tumorexpression ($\geq 1\%$, $< 1\%$ oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) nach IRT					
c. p-Wert: in der Studie CheckMate 9ER mittels Log-Rank-Test berechnet, stratifiziert nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1–2, 3–6), PD-L1-Tumorexpression ($\geq 1\%$, $< 1\%$ oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) nach IRT, in der Studie KEYNOTE 426 mittels Wald-Test berechnet					
d. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation gemäß Fragestellung 2					
e. indirekter Vergleich nach Bucher [10]					
HR: Hazard Ratio; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IRT: Interactive Response Technology; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Von der Fragestellung 2 sind Patientinnen und Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil entsprechend dem International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)-Score umfasst. Diese Risikogruppen unterscheiden sich bezüglich ihrer Prognose. Der G-BA weist darauf hin, dass für die Dossierbewertung Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten mit intermediärem Risikoprofil und ungünstigem Risikoprofil vorgelegt werden sollen (siehe auch Tabelle 1).

Der pU legt in den Stellungnahmen keine Berechnungen der Interaktionswerte für den adjustierten indirekten Vergleich vor. Allerdings stellt er für die Fragestellung 2 Ergebnisse getrennt für die Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) und ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) dar. Hierbei zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Cabozantinib + Nivolumab und Pembrolizumab + Axitinib. Eine eigene Berechnung ergab, dass keine statistisch signifikante Interaktion vorliegt.