



IQWiG-Berichte – Nr. 1212

Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) –

2. Addendum zum Auftrag A21-49

Addendum

Auftrag: G21-27
Version: 1.0
Stand: 30.09.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) – 2. Addendum zum Auftrag A21-49

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

08.09.2021

Interne Auftragsnummer

G21-27

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

- Anja Schwalm
- Christiane Balg
- Sonja Schiller

Schlagwörter

Cabozantinib, Nivolumab, Karzinom – Nierenzell-, Nutzenbewertung, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Cabozantinib, Nivolumab, Carcinoma – Renal Cell, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	2
2.1 Zusätzliche Unterlagen des pU	2
2.2 Zusammenfassung.....	6
3 Literatur	7

Tabellenverzeichnis**Seite**

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	6
---	---

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pUs zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.....	3
---	---

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

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) im Indikationsgebiet Nierenzellkarzinom [1] beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Cabozantinib hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) mit seiner Stellungnahme vom 20.08.2021 [2] ergänzende Ausführungen zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [3].

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU zusätzlich vorgelegten (Neu-)Berechnungen und Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (auch im Vergleich mit den Angaben bei 2021-05-01-D-684 Nivolumab) beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Cabozantinib ist in Kombination mit Nivolumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet indiziert für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen [1].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 2 Patientengruppen:

- Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (International-Metastatic-Renal-Cell-Carcinoma-Database-Consortium[IMDC]-Score 0)
- Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)

Im Rahmen der Dossierbewertung wurde die vom pU ermittelte gesamte Anzahl von 2762 bis 3971 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (davon zugeordnet der Fragestellung 1: 594 bis 854 und Fragestellung 2: 2168 bis 3117) als in einer weitgehend plausiblen Größenordnung liegend eingeschätzt. Insbesondere folgende Punkte wurden zur Herleitung kritisch angemerkt [4]:

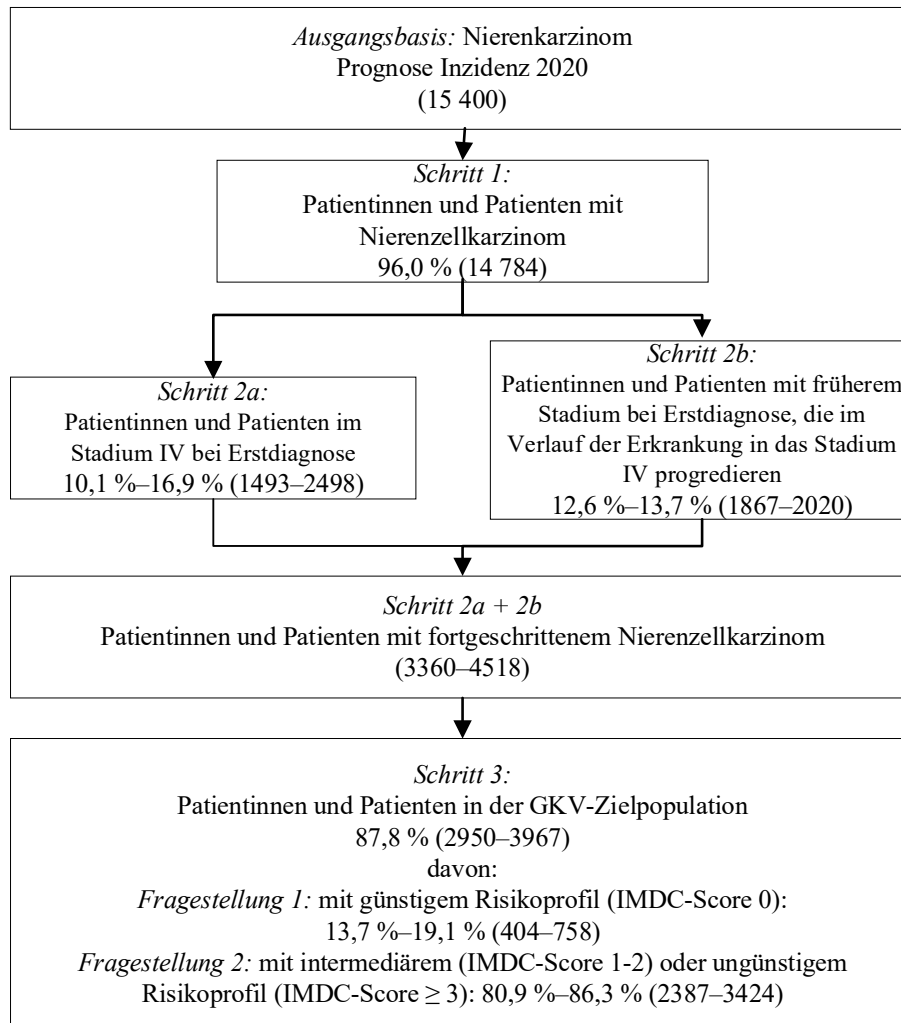
- ***Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom:*** Die vom pU ermittelte Untergrenze beruht auf Daten aus dem Jahr 2007/2008. Die Obergrenze der vom pU angesetzten Spanne spiegelt dagegen den aktuellen nicht im Detail beschrieben und somit nicht nachvollziehbar.
- ***Aufteilung nach Risikoprofilen:*** Für die vom pU herangezogene Quelle von Ko et al. aus dem Jahr 2015 [5] für die Anteilswerte der verschiedenen Risikoprofile ist u. a. unklar, inwieweit eine Risikoprofilverteilung beruhend auf einer Patientenpopulation mit erhaltener Zweitlinientherapie, auf alle Patientinnen und Patienten, die für eine Erstlinientherapie infrage kommen, übertragbar ist. Die Verwendung der Angaben aus der Studie von Goebell et al. aus dem Jahr 2018 [6] wurde bereits im Rahmen eines früheren Addendums zum Wirkstoff Avelumab [7] für die Aufteilung der GKV-Zielpopulation nach Risikoprofilen empfohlen, da die IMDC-Scores dabei für diejenigen mit metastasiertem Nierenzellkarzinom zu Beginn der Erstlinientherapie im deutschen Kontext erhoben wurden.

2.1 Zusätzliche Unterlagen des pU

Im Rahmen seiner Stellungnahme vom 20.08.2021 [2] lieferte der pU eine Neuberechnung für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, um die in der Dossierbewertung als kritisch herausgestellten Aspekte zu berücksichtigen [4].

Beschreibung des neuen Vorgehens

Das neue Vorgehen des pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wird in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt. Zusammenfassend entspricht das Vorgehen weitgehend der Herleitung der Zielpopulation aus dem Dossier zu Cabozantinib [3]. Änderungen hat der pU insbesondere in den Schritten 1 und 3 vorgenommen. Diese werden nachfolgend erläutert.



GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pUs zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom

Der pU setzt auf Basis des Berichts ‚Krebs in Deutschland für 2015/2016‘, eine gemeinsame Publikation des Zentrums für Krebsregisterdaten (am RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. [8] im Vergleich zu dem Dossier zu Cabozantinib [3] ausschließlich 1 Anteil in Höhe von 96,0 % für Patientinnen und Patienten mit einem Nierenzellkarzinom bezogen auf die für 2020 prognostizierte Fallzahl als

Ausgangsbasis (15 400 neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Nierenkarzinom [8]) an und berechnet neu 14 784 Patientinnen und Patienten mit einem Nierenzellkarzinom.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Laut pU können als Näherung Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom dem Stadium IV nach Union Internationale Contre le Cancer (UICC) zugeordnet werden. Die Anteilswerte für die beiden Teilschritte 2a und 2b bleiben im Vergleich zu dem Dossier zu Cabozantinib [3] unverändert. Der pU erläutert in seiner Stellungnahme, dass die Untergrenze für Schritt 2a in Höhe von 10,1 % auf Basis einer aktuellen deutschlandweiten Auswertung der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) [9] ermittelt wurde. Er berechnet den Anteilswert wie folgt:

$$6,08 \% (\textit{Stadium IV})$$

$$39,44 \% (\textit{Stadium I}) + 4,74 \% (\textit{Stadium II}) + 10,18 \% (\textit{Stadium III}) + 6,08 \% (\textit{Stadium IV})$$

Der pU ermittelt im weiteren Verlauf der Herleitung und übereinstimmend mit der methodischen Vorgehensweise zu dem Dossier zu Cabozantinib [3] abschließend für diesen Schritt neu eine Anzahl von 3360 bis 4518 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Zugrundelegung eines GKV-Anteils von 87,8 % ermittelt der pU neu eine Anzahl von 2950 bis 3967 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Für die Fragestellungen nach Risikoprofil (IMDC-Score) verwendet der pU in der Neuberechnung analog zum Vorgehen in einem früheren Addendum zum Wirkstoff Avelumab [7] die Studie Goebell et al. [6] aus Deutschland aus dem Jahr 2018. Zusätzlich berücksichtigt er die Studie von Schwab et al. [10], welche erstmalig im Verfahren zu Nivolumab [11] für die Ableitung der Risikoprofile herangezogen wurde. Hierbei handelt es sich um eine retrospektive Analyse aus der Universitätsklinik Marburg für den Betrachtungszeitraum 2006 bis 2015 [10]. Aus beiden Quellen leitet er eine Spanne von 13,7 % bis 19,1 % für die Patientengruppe mit günstigem (IMDC-Score 0) und von 80,9 % bis 86,3 % für die Patientengruppe mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 1) ab.

Bezogen auf die vom pU ermittelte Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben sich neu:

- 404 bis 758 erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) (Fragestellung 1) und
- 2387 bis 3424 erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) (Fragestellung 2).

Bewertung

Im Rahmen der Neuberechnung greift der pU die im Rahmen der Dossierbewertung kritisch angemerkten Aspekte auf. Er legt in Schritt 1 nur noch 1 Anteilswert zugrunde und passt die Aufteilung der GKV Zielpopulation im Schritt 3 weitergehend an. Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch und methodisch weitgehend nachvollziehbar. Für die vom pU herangezogene Untergrenze für Patientinnen und Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose ist auf folgendes hinzuweisen. Beim Vorgehen des pUs wird implizit davon ausgegangen, dass der Anteil für das UICC Stadium IV bei Erstdiagnose (10,1 %), der ausschließlich über die Fälle mit bekanntem Stadium ermittelt wird, ebenfalls bei den Fällen ohne Zuteilung in ein bestimmtes Stadium auftritt. Dies führt insbesondere vor dem Hintergrund des hohen Anteils an Fällen ohne Zuteilung in ein bestimmtes Stadium von 39,6 % in der zugrundeliegenden Quelle [9] zu Unsicherheit.

Bewertung im Abgleich mit den Angaben zu Nivolumab (A21-59)

Die im Rahmen des Verfahrens zu Nivolumab ermittelte gesamte Anzahl von 3471 bis 3890 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (davon zugeordnet der Fragestellung 1: 476 bis 743 und Fragestellung 2: 2777 bis 3392) wurde als in einer plausiblen Größenordnung liegend bewertet [11].

Das Vorgehen im Dossier zu Nivolumab [12] entspricht weitgehend dem Vorgehen der Neuberechnung des pUs von Cabozantinib im Rahmen seiner Stellungnahme vom 20.08.2021 [2].

Den Unterschied zwischen beiden Herleitungen bildet der herangezogene Anteilswert der Untergrenze für Patientinnen und Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose (14,1 % im Dossier zu Nivolumab und 10,1 % bei der Neuberechnung zu Cabozantinib). Damit ergeben sich abweichende Anzahlen der Patientinnen und Patienten für die Untergrenze in Schritt 2a (2085 Patientinnen und Patienten im Dossier zu Nivolumab und 1493 Patientinnen und Patienten bei der Neuberechnung zu Cabozantinib).

Darüber hinaus wird mithilfe dieses Anteilswertes auch diejenige Patientengruppe im Stadium I bis III ermittelt, die die Basis für die Herleitung der Patientinnen und Patienten mit einem Progress in das Stadium IV bildet (siehe Schritt 2b). Somit hat der herangezogene Anteilswert ebenfalls Einfluss auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten der Obergrenze in Schritt 2b, woraus ebenfalls abweichende Ergebnisse entstehen (1930 Patientinnen und Patienten im Dossier zu Nivolumab und 2020 Patientinnen und Patienten bei der Neuberechnung zu Cabozantinib).

Insgesamt führt der abweichende Anteilswert zu einer größeren Spanne der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bei der Neuberechnung zu Cabozantinib (2950 bis 3967 Patientinnen und Patienten) im Vergleich zu derjenigen im Dossier zu Nivolumab (3471 bis 3890 Patientinnen und Patienten).

Folgendes ist zu den herangezogenen Datenquellen der benannten Anteilswerte festzustellen: Grundlage beider Anteilswerte sind deutschlandweite Auswertungen der ADT, wobei der Anteilswert von 14,1 % (Nivolumab) auf den Daten des Jahres 2011 [13] und der Anteilswert von 10,1 % (Cabozantinib) auf aktuelleren Daten des Jahres 2018 [9] basiert. Die Berechnungen beider Anteilswerte werden mithilfe der Fälle mit bekannten Stadien durchgeführt. Allerdings ist in der aktuellen Auswertung des Jahres 2018 der Anteil derjenigen mit unbekanntem UICC-Stadium mit 39,56 %, deutlich höher als in der älteren Auswertung aus dem Jahr 2011 mit 3,9 %. Vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten für die Ermittlung der Stadienverteilung und zusätzlich aufgrund der Unsicherheit hinsichtlich der älteren Datenquelle bei Nivolumab ist eine möglichst breite Spanne und somit die Angaben aus der Neuberechnung von Cabozantinib aus dem Stellungnahmeverfahren zu empfehlen.

Gesambewertung

Insgesamt liegen die vom pU ermittelten Spannen, sowohl für die gesamte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation als auch für die einzelnen Fragestellungen, trotz Unsicherheiten des vom pU verwendeten Anteils für diejenigen mit Erstdiagnose in Stadium IV in einer weitgehend plausiblen Größenordnung.

2.2 Zusammenfassung

Die folgende Tabelle 1 zeigt die zusammenfassende Bewertung zur vom pU geschätzten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A21-49 [4] und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Cabozantinib + Nivolumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, davon:	2950–3967	Insgesamt liegen die vom pU ermittelten Spannen, sowohl für beide Fragestellungen zusammen als auch für die einzelnen Fragestellungen, trotz Unsicherheiten der vom pU verwendeten Anteile für diejenigen mit Erstdiagnose in Stadium IV in einer weitgehend plausiblen Größenordnung.
	mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0) (Fragestellung 1)	404–758	
	mit intermediärem (IMDC-Score 1–2) oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3) (Fragestellung 2)	2387–3424	

a. Angabe des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Ipsen Pharma. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) CABOMETYX 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten (Stand: März 2021).
2. Ipsen Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1165: Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/596/#beschluesse> im Dokument „Zusammenfassende Dokumentation“].
3. 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>.
4. 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.
5. Ko JJ, Xie W, Kroeger N et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. Lancet Oncol 2015; 16(3): 293-300. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71222-7](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71222-7).
6. Goebell PJ, Staehler M, Müller L et al. Changes in Treatment Reality and Survival of Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma - Analyses From the German Clinical RCC-Registry. Clin Genitourin Cancer 2018; 16(6): e1101-e1115. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clgc.2018.06.006>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Avelumab (Nierenzellkarzinom) – 2. Addendum zum Auftrag A19-95 [online]. 2020 [Zugriff: 02.06.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/G20-06_Avelumab_Addendum-zum-Auftrag-A19-95_V1-0.pdf.
8. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [online]. 2020 [Zugriff: 26.07.2021]. URL: https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/6012.3/krebs_in_deutschland_2019_2.pdf.
9. Hoschke B, Schmidt AF. Versorgungssituation beim Nierenzellkarzinom in Deutschland [online]. 2020. URL: https://www.adt-netzwerk.de/Forschung_mit_Krebsregisterdaten/Veroeffentlichungen/thumbID.php?id=X%2FA%2FrQAJgpswVrL5a8MJ8lzxPMpUN9fAYQHlozrICf9Zqm%2FPUzLQljYCsaJsy1b3XPxvk1c7h5A0CeWkb8kNpQ7%2BNcADbYfGZw%2FlmW%2BbAfJPuyHSV1DUxg%3D%3D.

10. Schwab M, Hofmann R, Heers H et al. mRCC Outcome in the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma - A German Single-center Real-world Experience. In Vivo 2018; 32(6): 1617-1622. <https://dx.doi.org/10.21873/invivo.11422>.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 02.08.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-59_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
12. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (OPDIVO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 25.08.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/682/#dossier>.
13. Günther B, Wegener G. Versorgungssituation beim Nierenzellkarzinom in Deutschland [online]. 2014 [Zugriff: 18.08.2020]. URL: https://www.adt-netzwerk.de/forschung_mit_krebsregisterdaten/qualitaetskonferenzen/allgemein/bisherige_auswertungen/5_boqk_2014/thumb.php?pdf&b=L3BkZi9RdWFsaXTDpHRza29uZmVyZW56LzIwMTQvREtLLVdlZ2VuZXItR3VlbnRoZXJBRFQtTmlcmUtMjAxNC5wZGY%3D.