

IQWiG-Berichte – Nr. 583

# **Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) –**

## **Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung)**

### **Dossierbewertung**

Auftrag: A17-56  
Version: 1.0  
Stand: 11.01.2018

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

16.10.2017

**Interne Auftragsnummer:**

A17-56

**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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:**

- Anne Hüning
- Ulrich Grouven
- Tatjana Hermanns
- Petra Kohlepp
- Miriam Luhn
- Sonja Schiller
- Ulrike Seay
- Beate Wieseler

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

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>8</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>8</b>
2.3.1 Eingeschlossene Studien .....	8
2.3.2 Studiencharakteristika .....	9
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>13</b>
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	13
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	14
2.4.3 Ergebnisse .....	16
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	22
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>26</b>
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	27
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	30
<b>2.6 Liste der eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>31</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>33</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	33
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A) .....	33
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien .....	33
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	33
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....	36
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	36
2.7.2.3.2 Studienpool .....	37

2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	37
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	37
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial .....	37
2.7.2.4.3	Ergebnisse .....	39
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	42
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	43
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen .....	43
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	43
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	43
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	43
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	44
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	44
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	44
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	44
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	44
<b>3</b>	<b>Kosten der Therapie .....</b>	<b>45</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>45</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	45
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	45
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	45
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>48</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	48
3.2.2	Verbrauch .....	48
3.2.3	Kosten.....	49
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	49
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	49

3.2.6	Versorgungsanteile .....	50
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>50</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>51</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>51</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>51</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>51</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>52</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>53</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>55</b>
<b>Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven.....</b>		<b>58</b>
<b>Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....</b>		<b>62</b>
<b>Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....</b>		<b>70</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cabozantinib .....	4
Tabelle 3: Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cabozantinib .....	8
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus .....	9
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus.....	10
Tabelle 7: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus .....	12
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus.....	13
Tabelle 9: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus..	14
Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus.....	15
Tabelle 11: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus.....	17
Tabelle 12: Ergebnisse (Gesundheitszustand, Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus.....	19
Tabelle 13: Subgruppen (Gesundheitszustand, Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus.....	23
Tabelle 14: Subgruppen (schwere UE [CTCAE-Grad $\geq 3$ ]) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus.....	25
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Cabozantinib vs. Everolimus... 28	
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus .....	30
Tabelle 17: Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	31
Tabelle 18: Ergebnisse (Abbruch wegen UE) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus (3. Datenschnitt: 02.10.2016) .....	41
Tabelle 19: Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	51
Tabelle 20: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	51
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient .....	52
Tabelle 22: Häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 10$ % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus .....	62
Tabelle 23: Häufige SUE (in der SOC und im PT $\geq 1$ % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus .....	65
Tabelle 24: Häufige schwere UE, CTCAE-Grad 3–4 (in der SOC und im PT $\geq 2$ % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus.....	67

Tabelle 25: Häufige UE, welche zum Therapieabbruch führten (im PT  $\geq$  1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus..... 69

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie METEOR (3. Datenschnitt: 02.10.2016).....	58
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zu skelettassoziierten Ereignissen aus der Studie METEOR (3. Datenschnitt: 02.10.2016) .....	58
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten einer pathologischen Fraktur aus der Studie METEOR (3. Datenschnitt: 02.10.2016) .....	59
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten einer Rückenmarkskompression aus der Studie METEOR (3. Datenschnitt: 02.10.2016) .....	59
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten eines operativen Eingriffs am Knochen aus der Studie METEOR (3. Datenschnitt: 02.10.2016).....	60
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten einer Knochenbestrahlung aus der Studie METEOR (3. Datenschnitt: 02.10.2016) .....	60
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum 1. SUE (ohne Ereignisse, welche als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden) aus der Studie METEOR (3. Datenschnitt: 02.10.2016).....	61
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum 1. schweren UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) (ohne Ereignisse, welche als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden) aus der Studie METEOR (3. Datenschnitt: 02.10.2016) .....	61

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	Electronic Case Report Form (elektronischer Fallberichtsbogen)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
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
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MID	Minimal important Difference
MMRM	Mixed Model for Repeated Measurements (gemischtes Modell für wiederholte Messungen)
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
PFS	Progression free Survival (progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCC	Renal Cell Carcinoma
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	Klassifikation maligner Tumoren
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
VEGF	Vascular endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)

## 1 Hintergrund

### 1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cabozantinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.10.2017 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 01.11.2016 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 20.04.2017 eine Befristung des Beschlusses bis zum 15.10.2017 aus. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Cabozantinib erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Cabozantinib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

## 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

## 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cabozantinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.10.2017 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF).

Gemäß der Festsetzung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cabozantinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	Nivolumab oder <b>Everolimus</b>

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.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen Everolimus. Die Bewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

#### Ergebnisse

##### *Studiencharakteristika*

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus besteht aus der Studie METEOR. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Cabozantinib und Everolimus. Die vorgelegte Studie METEOR wurde bereits für die Erstbewertung von Cabozantinib in der Indikation Nierenzellkarzinom vorgelegt.

Die finale Analyse des Gesamtüberlebens in der Studie METEOR war nach 408 Ereignissen geplant und wurde mit dem Datenschnitt vom 02.10.2016 erreicht.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie METEOR als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte Symptomatik (FKSI-DRS), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), skelett-assoziierte Ereignisse, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und spezifische UE wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

### ***Ergebnisse***

#### ***Mortalität***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib gegenüber Everolimus. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus.

#### ***Morbidität***

- skelettassoziierte Ereignisse

Für den Endpunkt skelettassoziierte Ereignisse zeigt sich sowohl für den kombinierten Endpunkt als auch für die Einzelkomponenten jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Symptomatik (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms [FKSI-DRS])

Für den Endpunkt Symptomatik (FKSI-DRS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für diesen Endpunkt zeigt sich jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region. Für Patientinnen und Patienten aus der Region Europa zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

In der Studie METEOR wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Nebenwirkungen*

- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

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

- Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Cabozantinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- schwere UE (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus.

Zusätzlich zeigt sich für diesen Endpunkt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region. Für Patientinnen und Patienten der Region Europa zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Cabozantinib gegenüber Everolimus. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus.

- spezifische UE

Für die Endpunkte Anämie und Pneumonitis zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus. Daraus ergibt sich unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus.

Für die Endpunkte Diarrhö, Hypertonie und palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Cabozantinib gegenüber Everolimus. Daraus ergibt sich unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Cabozantinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau der Daten ergeben sich sowohl positive als auch negative Effekte mit unterschiedlicher Ergebnissicherheit (Hinweis bzw. Anhaltspunkt) für Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Demgegenüber steht ein Anhaltspunkt für einen beträchtlich höheren Schaden bei den schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen (schwere UE [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]). Darüber hinaus zeigen sich in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen mehrere Anhaltspunkte sowohl für einen höheren als auch für einen niedrigeren Schaden von Cabozantinib. Wegen des höheren Schadens bei den schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen wird in der Gesamtschau das Ausmaß des Zusatznutzens von beträchtlich auf gering herabgestuft.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib.

Tabelle 3: Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF <sup>b</sup>	Nivolumab oder <b>Everolimus</b>	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<p>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 <b>fett</b> markiert.</p> <p>b: In die relevante Studie waren nur Patientinnen und Patienten mit klarzelligem metastasierten Nierenzellkarzinom mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math>, nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom oder ohne Metastasen übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF).

Gemäß der Festsetzung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cabozantinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	Nivolumab oder <b>Everolimus</b>

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.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen Everolimus. Die Bewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Cabozantinib (Stand zum 17.07.2017)
- bibliografische Recherche zu Cabozantinib (letzte Suche am 19.07.2017)
- Suche in Studienregistern zu Cabozantinib (letzte Suche am 17.07.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Cabozantinib (letzte Suche am 03.11.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

### 2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
NCT01865747 (METEOR <sup>b</sup> )	ja	ja	nein
a: Exelixis ist Sponsor der Studie und hat die Zulassungs- und Vermarktungsrechte für Europa an den für das Dossier verantwortlichen pU Ipsen Pharma übertragen. b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus besteht aus der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) METEOR und stimmt mit dem des pU überein. Die Studie METEOR wurde vom pU bereits für die Erstbewertung von Cabozantinib (A16-69) vorgelegt [3], sodass im Folgenden an geeigneter Stelle auf diese Bewertung verwiesen wird.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

### 2.3.2 Studiencharakteristika

Die vorgelegte Studie METEOR wurde bereits für die Erstbewertung von Cabozantinib in der Indikation Nierenzellkarzinom vorgelegt. Eine detaillierte Charakterisierung der Studie und der Interventionen, sowie die Angaben zur geplanten Dauer der Nachbeobachtung können der Dossierbewertung A16-69 entnommen werden [3].

Die finale Analyse des Gesamtüberlebens in der Studie METEOR war nach 408 Ereignissen geplant und wurde mit dem Datenschnitt vom 02.10.2016 erreicht. Die Studie METEOR läuft aufgrund der Nachbeobachtung noch. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 02.10.2016 herangezogen.

### Patientencharakteristika

Tabelle 6 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus

Studie Charakteristika Kategorie	Cabozantinib	Everolimus
<b>METEOR</b>	N <sup>a</sup> = 330	N <sup>a</sup> = 328
Alter [Jahre], MW (SD)	62 (10)	61 (11)
Geschlecht [w / m], %	23 / 77	26 / 73
Ethnie, n (%)		
weiß	269 (82)	263 (80)
nicht weiß	46 (14)	42 (13)
keine Angabe	15 (4,5)	23 (7 <sup>b</sup> )
Region, n (%)		
Europa	167 (51)	153 (47)
Nordamerika	118 (36)	122 (37)
Asien-Pazifik	39 (12)	47 (14)
Südamerika	6 (1,8)	6 (1,8)
Anzahl der vorausgegangenen gegen VEGF gerichteten TKI-Therapien, n (%)		
1	235 (71)	229 (70)
2	84 (25)	91 (28)
≥ 3	11 (3,3)	8 (2,4)
Anzahl der vorausgegangenen gegen VEGF gerichteten TKI-Therapien, Median [Min; Max]	1,0 [1; 3]	1,0 [1; 4]
Anzahl der vorausgegangenen systemischen antineoplastischen Therapien, Median [Min; Max]	1,0 [1; 6]	1,0 [1; 7]
Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], Median [Min; Max]	2,8 [0; 30]	2,5 [0; 33]
Zeit vom radiologisch dokumentierten Progress nach Beginn der vorherigen gegen VEGF gerichteten TKI-Therapie bis zur Randomisierung [Monate], Median [Min; Max]	1,02 [0,1; 39,7]	1,25 [0,1; 45,0]
Krankheitsstadium		
Stadium IV	272 (82)	287 (88)
Stadium III	34 (10)	24 (7,3)
unbekannt bzw. fehlend	24 (7,3)	17 (5,2 <sup>b</sup> )
Anzahl der Organe mit Metastasen, n (%)		
1	59 (18)	56 (17)
2	101 (31)	77 (23)
≥ 3	168 (51)	190 (58)
keine Angabe	2 (0,6)	5 (1,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Cabozantinib	Everolimus
<b>METEOR</b>	N <sup>a</sup> = 330	N <sup>a</sup> = 328
MSKCC-Score zu Studienbeginn, n (%)		
günstig (0)	150 (45)	150 (46)
intermediär (1)	139 (42)	135 (41)
schlecht (2–3)	41 (12)	43 (13)
Heng-Kriterium (Anzahl Risikofaktoren), n (%)		
niedriges Risiko (0)	66 (20)	62 (19)
intermediäres Risiko (1–2)	210 (64)	214 (65)
hohes Risiko (3–6)	54 (16)	52 (16)
ECOG Performance Status berechnet aus Karnofsky-Status		
0	226 (68)	216 (66)
1	104 (32)	112 (34,1 <sup>b</sup> )
≥ 2	0 (0)	0 (0)
Raucher, n (%)		
niemals	136 (41)	149 (45)
ehemalig	155 (47)	143 (44)
aktuell	37 (11)	33 (10)
unbekannt	2 (0,6)	3 (0,9)
Therapieabbruch <sup>c</sup> , n (%)	294 (89) <sup>d</sup>	320 (98) <sup>d</sup>
Studienabbruch <sup>c</sup> , n (%)	17 (5,2) <sup>b, e</sup>	25 (7,6) <sup>b, e</sup>
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.  b: eigene Berechnung  c: 3. Datenschnitt (02.10.2016)  d: hauptsächlich aufgrund von Progression der Erkrankung (Cabozantinib: n = 183; Everolimus: n = 197)  e: beinhaltet Rückzug der Einverständniserklärung (Cabozantinib: n = 10; Everolimus: n = 18), Lost to Follow-up (Cabozantinib: n = 4; Everolimus: n = 5), und andere Gründe (Cabozantinib: n = 3; Everolimus: n = 2)  ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum;  MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;  SD: Standardabweichung; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor;  vs.: versus; w: weiblich</p>		

Die demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika sind zwischen den beiden Studienarmen hinreichend vergleichbar.

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (02.10.2016) hatten 294 Patientinnen und Patienten im Cabozantinib-Arm und 320 Patientinnen und Patienten im Everolimus-Arm die Studienbehandlung abgebrochen. Die Therapieabbrüche beruhten in beiden Armen vorwiegend auf Krankheitsprogression (jeweils etwa 62 % der Abbrüche).

Tabelle 7 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 7: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus

Studie Zeitpunkt Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Cabozantinib	Everolimus
<b>METEOR</b>	N = 331 <sup>a</sup>	N = 322 <sup>a</sup>
3. Datenschnitt (02.10.2016)		
Behandlungsdauer [Monate] <sup>b</sup>		
Median [Min; Max]	8,3 [0,3; 36,9]	4,4 [0,2; 32,2]
Mittelwert (SD)	11,2 (8,2)	6,8 (6,5)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		k. A.
Morbidität		k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine patientenrelevanten Endpunkte dieser Kategorie erhoben	
Nebenwirkungen		k. A.
a: 1 Patient, der zur Behandlung Everolimus randomisiert wurde, erhielt die Behandlung Cabozantinib. b: eigene Umrechnung aus Wochenangaben k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (02.10.2016) war die mediane Behandlungsdauer im Cabozantinib-Arm fast doppelt so lange wie im Everolimus-Arm (8,3 Monate vs. 4,4 Monate). Für die Endpunkte der Kategorien Gesamtüberleben, Morbidität und Nebenwirkungen liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor. Die Beobachtungsdauer kann hier aufgrund der unterschiedlichen Kriterien zur Nachbeobachtung (siehe Dossierbewertung A16-69 [3]) für die einzelnen Endpunkte unterschiedlich sein. Dies betrifft insbesondere die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung (zuzüglich 30 [+ 14] Tage) erhoben wurden.

Tabelle 8 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
METEOR	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie METEOR als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - skelettassoziierte Ereignisse
  - Symptomatik (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms [FKSI-DRS])
  - Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
  - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)
  - schwere UE (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
  - gegebenenfalls weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Gemäß Studienprotokoll sollten in der Studie METEOR auch Progressionsereignisse als UE erfasst werden. Diese machen einen bedeutsamen Anteil der UE aus. Der pU legt Überlebenszeitanalysen ohne Erfassung der Progressionsereignisse vor, diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 9 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 9: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus

Studie	Endpunkte								
	Gesamtüberleben	Skelettassoziierte Ereignisse <sup>a</sup>	Symptomatik (FKSI-DRS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE <sup>b</sup>	Abbruch wegen UE <sup>b</sup>	Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) <sup>b</sup>	Weitere spezifische UE <sup>c</sup>
METEOR	ja	ja	ja	ja	– <sup>d</sup>	ja	nein <sup>e</sup>	ja	ja
<p>a: kombinierter Endpunkt bestehend aus den folgenden Einzelkomponenten: pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression, operativer Eingriff am Knochen und Knochenbestrahlung</p> <p>b: Gesamtrate UE ohne Progressionsereignisse der Grunderkrankung</p> <p>c: Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom (PT), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), Diarrhö (PT), Gefäßerkrankungen (SOC), Hypertonie (PT), Erkrankungen des Blutes (SOC), Anämie (PT) und Pneumonitis (PT).</p> <p>d: Endpunkt nicht erhoben</p> <p>e: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>									

## 2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 10 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus

Studie	Studien-ebene	Endpunkte									
		Gesamtüberleben	Skelettassoziierte Ereignisse <sup>a</sup>	Symptomatik (FKSI-DRS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE <sup>b</sup>	Abbruch wegen UE <sup>b</sup>	Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) <sup>b</sup>	Weitere spezifische UE <sup>c</sup>	
METEOR	N	N	H <sup>d, e</sup>	H <sup>e, f</sup>	H <sup>e, f</sup>	– <sup>g</sup>	H <sup>e</sup>	– <sup>h</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e, f</sup>	

a: kombinierter Endpunkt bestehend aus den folgenden Einzelkomponenten: pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression, operativer Eingriff am Knochen und Knochenbestrahlung  
b: Gesamtrate UE ohne Progressionsereignisse der Grunderkrankung  
c: Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (PT), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), Diarrhö (PT), Gefäßerkrankungen (SOC), Hypertonie (PT), Erkrankungen des Blutes (SOC), Anämie (PT) und Pneumonitis (PT).  
d: unbegründet abweichende statistische Auswertung im Vergleich zu anderen Endpunkten  
e: stark unterschiedliche Beobachtungszeiten bei potenziell informativer Zensierung  
f: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung  
g: Endpunkt nicht erhoben  
h: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung  
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für die Endpunkte Symptomatik (FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird das Verzerrungspotenzial wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und stark unterschiedlichen Beobachtungszeiten bei potenziell informativer Zensierung als hoch eingestuft (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für die Endpunkte skelettassoziierte Ereignisse, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und spezifische UE wird das Verzerrungspotenzial wegen stark unterschiedlichen Beobachtungszeiten bei potenziell informativer Zensierung als hoch eingestuft. Für die spezifischen

UE kommt noch die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und für den Endpunkt skelettasoziierte Ereignisse eine unbegründet abweichende statistische Auswertung im Vergleich zu anderen Endpunkten (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2) hinzu. Der pU schätzt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als niedrig ein.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine verwertbaren Daten vor. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie METEOR nicht erhoben.

### **2.4.3 Ergebnisse**

Tabelle 11 und Tabelle 12 fassen die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 02.10.2016 zum Vergleich von Cabozantinib mit Everolimus bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener gegen VEGF gerichteter Therapie zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die vorliegenden Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind in Anhang A, die häufigen UE in Anhang B dargestellt.

Tabelle 11: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Cabozantinib		Everolimus		Cabozantinib vs. Everolimus
	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 (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>METEOR</b>					
<b>Mortalität</b>					
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
<b>Morbidität</b>					
skelettasoziierte Ereignisse	330	n. e. [n. b.; n. b.] 57 (17)	328	n. e. [n. b.; n. b.] 50 (15)	0,77 [0,52; 1,13]; 0,175 <sup>b</sup>
pathologische Frakturen	330	n. e. [n. b.; n. b.] 25 (7,6)	328	n. e. [n. b.; n. b.] 13 (4,0)	1,28 [0,65; 2,53]; 0,470 <sup>b</sup>
Rückenmarkskompression	330	n. e. [n. b.; n. b.] 6 (1,8)	328	n. e. [n. b.; n. b.] 8 (2,4)	0,50 [0,17; 1,45]; 0,192 <sup>b</sup>
operativer Eingriff am Knochen	330	n. e. [n. b.; n. b.] 18 (5,5)	328	n. e. [n. b.; n. b.] 12 (3,7)	1,00 [0,47; 2,09]; 0,990 <sup>b</sup>
Knochenbestrahlung	330	n. e. [n. b.; n. b.] 37 (11)	328	n. e. [n. b.; n. b.] 38 (12)	0,64 [0,41; 1,02]; 0,058 <sup>b</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	keine patientenrelevanten Endpunkte dieser Kategorie erhoben				
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE	331	– 331 (100)	322	– 321 (100)	–
SUE <sup>c</sup>	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) <sup>c</sup>	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 <sup>c</sup>	keine verwertbaren Daten <sup>d</sup>				
Erkrankungen des Blutes (SOC)	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
Anämie (PT)	331	n. e. [n. b.; n. b.] 67 (20) <sup>e</sup>	322	11,1 [7,5; 19,9] 130 (40) <sup>e</sup>	0,29 [0,22; 0,40]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	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
Diarrhö (PT)	331	1,5 [1,4; 1,8] 249 (75) <sup>f</sup>	322	22,7 [17,9; n. b.] 95 (30) <sup>f</sup>	3,85 [3,02; 4,90]; < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Cabozantinib		Everolimus		Cabozantinib vs. Everolimus
	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 (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
Gefäßerkrankungen (SOC)	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
Hypertonie (PT)	331	n. e. [n. b.; n. b.] 123 (37) <sup>g</sup>	322	n. e. [n. b.; n. b.] 26 (8) <sup>g</sup>	5,29 [3,46; 8,09]; < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	331	1,2 [1,0; 1,5] 247 (75)	322	1,3 [1,0; 1,9] 208 (65)	1,03 [0,86; 1,24]; 0,717
palmar-plantares Erythro- dysästhesiesyndrom (PT)	331	27,2 [12,2; n. b.] 145 (44) <sup>h</sup>	322	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (6) <sup>h</sup>	9,03 [5,59; 14,58]; < 0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	keine Angaben				
Pneumonitis (PT)	331	n. e. [n. b.; n. b.] 0 (0) <sup>i</sup>	322	n. e. [n. b.; n. b.] 34 (11) <sup>i</sup>	0,01 [0,00; 0,23] <sup>j</sup> ; < 0,001
endokrine Erkrankungen (SOC)	keine verwertbaren Daten <sup>k</sup>				
Hypothyreose (PT)	keine verwertbaren Daten <sup>k</sup>				

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: HR aus Cox-Proportional-Hazard-Modell, p-Wert aus Log-Rank-Test, ohne Stratifizierung  
c: ohne Progressionsereignisse der Grunderkrankung  
d: diskrepante Angaben im Dossier des pU, sowie zum Addendum A17-10 (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3)  
e: Anteil Patientinnen und Patienten mit schweren UE [CTCAE ≥ 3]: Cabozantinib 22 (6,6); Everolimus 55 (17)  
f: Anteil Patientinnen und Patienten mit schweren UE [CTCAE ≥ 3]: Cabozantinib 44 (13); Everolimus 8 (2,5)  
g: Anteil Patientinnen und Patienten mit schweren UE [CTCAE ≥ 3]: Cabozantinib 51 (15); Everolimus 12 (3,7)  
h: Anteil Patientinnen und Patienten mit schweren UE [CTCAE ≥ 3]: Cabozantinib 28 (8,5); Everolimus 3 (0,9)  
i: Anteil Patientinnen und Patienten mit schweren UE [CTCAE ≥ 3]: Cabozantinib 0 (0); Everolimus 6 (2)  
j: eigene Berechnung von RR (mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch)  
k: Es liegen keine Überlebenszeitanalysen vor, nur Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall;  
MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis;  
N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht;  
PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;  
RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;  
TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor;  
vs.: versus

Tabelle 12: Ergebnisse (Gesundheitszustand, Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich:  
Cabozantinib vs. Everolimus

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Cabozantinib			Everolimus			Cabozantinib vs. Everolimus MD [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SD)	
<b>METEOR</b>							
<b>Morbidität</b>							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>c, d</sup>	316	73,6 (18,62)	-2,42 (16,77)	296	74,1 (17,50)	-2,50 (16,02)	0,08 [-0,92; 1,07]; 0,879
Symptomatik (FKSI-DRS) <sup>c, d</sup>	318	k. A.	-1,11 (4,81)	297	k. A.	-1,54 (4,66)	0,43 [0,15; 0,71]; 0,003 Hedges' g: 0,24 [0,08;0,40] <sup>e</sup>
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientinnen und Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: MMRM-Auswertung der ITT-Population</p> <p>c: In die Auswertung sind nur Werte bis Woche 56 eingegangen.</p> <p>d: Negative Veränderungen bedeuten eine Verschlechterung.</p> <p>e: eigene Berechnung basierend auf Effektschätzung der Mittelwertdifferenz und des KI des MMRM</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; 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; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Auf Basis der vom pU vorgelegten Daten zu der Studie METEOR können für das Gesamtüberleben maximal Hinweise auf und für die Endpunkte skelettassoziierte Ereignisse, Gesundheitszustand, FKSI-DRS sowie zu den Nebenwirkungen aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte für, beispielsweise einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

## Mortalität

### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib gegenüber Everolimus. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

## **Morbidität**

### ***Skelettassoziierte Ereignisse***

Für den Endpunkt skelettassoziierte Ereignisse zeigt sich sowohl für den kombinierten Endpunkt als auch für die Einzelkomponenten jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

### ***Symptomatik (FKSI-DRS)***

Für den Endpunkt Symptomatik (FKSI-DRS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der für diesen Endpunkt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

### ***Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)***

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für diesen Endpunkt zeigt sich jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region (siehe Abschnitt 2.4.4). Für Patientinnen und Patienten aus der Region Europa zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU insofern ab, als dass dieser bei der Ableitung des Zusatznutzens Effektmodifikationen nicht berücksichtigt. Auf Basis der Gesamtpopulation leitet der pU keinen Zusatznutzen ab.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

In der Studie METEOR wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

## **Nebenwirkungen**

### ***SUE***

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

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus ableitet.

### ***Abbruch wegen UE***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Cabozantinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

### ***Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )***

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus.

Zusätzlich zeigt sich für diesen Endpunkt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region (siehe Abschnitt 2.4.4). Für Patientinnen und Patienten der Region Europa zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Cabozantinib gegenüber Everolimus. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt Subgruppenergebnisse ohne die Erfassung von Progressionsereignissen nicht betrachtet und basierend auf den Auswertungen zur Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen höheren Schaden ableitet.

### ***Spezifische UE***

Für den Endpunkt spezifische UE liegen Überlebenszeitanalysen nur für diejenigen Systemorganklassen (SOC) und bevorzugten Bezeichnungen (PT) vor, die durch das IQWiG in der Dossierbewertung A16-69 als relevant identifiziert wurden [3]. Für die vorliegende Bewertung werden ausschließlich die PT zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

### ***Anämie und Pneumonitis***

Für die Endpunkte Anämie und Pneumonitis zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus. Daraus ergibt sich unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus.

### *Diarrhö, Hypertonie und palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom*

Für die Endpunkte Diarrhö, Hypertonie und palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Cabozantinib gegenüber Everolimus. Daraus ergibt sich unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus.

### *Hypothyreose*

Die Hypothyreose (PT innerhalb des SOC Endokrine Erkrankungen) wurde als weiteres spezifisches UE mit einem auffälligen Unterschied der Anteile der Patientinnen und Patienten mit Ereignis zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Cabozantinib identifiziert. Da der pU für die Hypothyreose und die endokrinen Erkrankungen keine Überlebenszeitanalysen vorgelegt hat, kann dieser potenziell höhere Schaden von Cabozantinib nicht bewertet werden.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die spezifischen UE nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.

## **2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppenmerkmale als relevant betrachtet:

- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)
- Region (Asien-Pazifik / Europa / Südamerika / Nordamerika)
- Anzahl der vorausgegangenen gegen VEGF gerichteten Tyrosinkinase-Inhibitor-(TKI)-Therapien (1 / ≥ 2)
- Anzahl der Organe mit Metastasen (1 / 2 / ≥ 3)
- Anzahl der Memorial-Sloan-Kettering-Cancer-Center(MSKCC)-Risikofaktoren (gemäß elektronischem Fallberichtsbogen [eCRF]) (0 / 1 / ≥ 2)

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Subgruppenergebnisse von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus zusammen. Die Daten aus dem Dossier wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 13: Subgruppen (Gesundheitszustand, Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich:  
Cabozantinib vs. Everolimus

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Cabozantinib			Everolimus			Cabozantinib vs. Everolimus MD [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SD)	
<b>METEOR</b>							
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)<sup>c, e</sup></b>							
Region							
Pazifik-Asien	39	k. A.	-3,50 (17,04)	44	k. A.	1,69 (16,96)	-5,19 [-7,69; -2,69]; < 0,001 Hedges' g: -0,89 [-1,34; -0,43] <sup>d</sup>
Europa	157	k. A.	-4,36 (17,27)	139	k. A.	-3,85 (15,28)	-0,51 [-1,97; 0,95]; 0,489
Südamerika	6	k. A.	1,07 (13,45)	6	k. A.	5,16 (16,87)	-4,09 [-11,81; 3,63]; 0,261
Nordamerika	114	k. A.	0,18 (15,92)	107	k. A.	-2,83 (16,24)	3,01 [1,41; 4,62]; < 0,001 Hedges' g: 0,49 [0,23; 0,76] <sup>d</sup>
Gesamt						Interaktion:	< 0,001
<b>Symptomatik (FKSI-DRS)<sup>c, e</sup></b>							
Alter							
< 65	191	k. A.	-0,92 (4,99)	175	k. A.	-1,10 (4,48)	0,19 [-0,17; 0,55]; 0,302
≥ 65	127	k. A.	-1,39 (4,50)	122	k. A.	-2,23 (4,85)	0,84 [0,38; 1,30]; < 0,001 Hedges' g: 0,45 [0,201; 0,70] <sup>d</sup>
Gesamt						Interaktion:	0,028
Region							
Pazifik-Asien	39	k. A.	-0,67 (4,43)	44	k. A.	-0,79 (5,00)	0,13 [-0,60; 0,85]; 0,73
Europa	162	k. A.	-1,33 (5,21)	139	k. A.	-1,41 (4,39)	0,08 [-0,34; 0,50]; 0,713
Südamerika	6	k. A.	-2,20 (3,84)	6	k. A.	-3,38 (5,96)	1,18 [-1,10; 3,46]; 0,273
Nordamerika	111	k. A.	-0,91 (4,37)	108	k. A.	-1,94 (4,73)	1,03 [0,56; 1,49]; < 0,001 Hedges' g: 0,58 [0,31; 0,86] <sup>d</sup>
Gesamt						Interaktion:	0,011

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Subgruppen (Gesundheitszustand, Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus (Fortsetzung)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Cabozantinib			Everolimus			Cabozantinib vs. Everolimus MD [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SD)	
Anzahl der vorausgegangenen gegen VEGF gerichteten TKI-Therapien							
1	225	k. A.	-1,33 (4,90)	206	k. A.	-1,54 (4,65)	0,21 [-0,13; 0,55]; 0,216
≥ 2	93	k. A.	-0,56 (4,52)	91	k. A.	-1,55 (4,68)	0,99 [0,47; 1,51]; < 0,001 Hedges' g: 0,55 [0,25; 0,84] <sup>d</sup>
Gesamt						Interaktion:	< 0,001
Anzahl der Organe mit Metastasen							
1	56	k. A.	-1,44 (4,45)	51	k. A.	-1,00 (4,31)	-0,44 [-1,05; 0,16]; 0,152
2	98	k. A.	-1,37 (4,98)	70	k. A.	-1,32 (4,69)	-0,04 [-0,56; 0,47]; 0,865
≥ 3	162	k. A.	-0,82 (4,83)	171	k. A.	-1,88 (4,70)	1,06 [0,64; 1,47]; < 0,001 Hedges' g: 0,55 [0,33; 0,77] <sup>d</sup>
Gesamt						Interaktion:	< 0,001
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientinnen und Patientenzahlen basieren.							
b: MMRM-Auswertung der ITT-Population							
c: In die Auswertung sind nur Werte bis Woche 56 eingegangen.							
d: eigene Berechnung basierend auf Effektschätzung der Mittelwertdifferenz und des KI des MMRM							
e: Negative Veränderungen bedeuten eine Verschlechterung.							
EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; 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; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VAS: visuelle Analogskala; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; vs.: versus							

Tabelle 14: Subgruppen (schwere UE [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Cabozantinib		Everolimus		Cabozantinib vs. Everolimus	
	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 (%)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>METEOR</b>						
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)<sup>c</sup></b>						
Region						
Pazifik-Asien	39	5,0 [2,0; 7,1] 29 (74)	47	4,6 [3,6; 7,5] 34 (72)	0,81 [0,49; 1,33]	0,395
Europa	167	1,7 [1,2; 2,3] 143 (86)	151	3,7 [2,8; 5,5] 98 (65)	1,63 [1,26; 2,11]	< 0,001
Südamerika	6	3,4 [0,5; 4,9] 6 (100)	6	1,8 [0,5; 9,2] 5 (83)	0,95 [0,26; 3,49]	0,940
Nordamerika	119	2,5 [1,6; 3,7] 86 (72)	118	2,3 [1,6; 3,7] 82 (69)	0,96 [0,71; 1,30]	0,797
Gesamt					Interaktion:	0,019 <sup>d</sup>
<p>a: HR aus Cox-Proportional-Hazard-Modell, ohne Stratifizierung  b: p-Wert aus Log-Rank-Test, ohne Stratifizierung  c: ohne Progressionsereignisse der Grunderkrankung  d: p-Wert für Interaktionstest aus Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach Anzahl der vorausgegangenen gegen VEGF gerichteten TKI-Therapien und Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren  CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall;  MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

## Gesundheitszustand

### *EQ-5D VAS*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region. Für Patientinnen und Patienten der Region Nordamerika zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cabozantinib gegenüber Everolimus. Für Patientinnen und Patienten aus Europa, Pazifik-Asien und Südamerika zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. In der vorliegenden Konstellation sind die Ergebnisse aus der Region Europa relevant und werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Dies weicht vom Vorgehen des pU insofern ab, als dass dieser bei der Ableitung des Zusatznutzens Effektmodifikationen nicht berücksichtigt.

## **Symptomatik**

### ***FKSI-DRS***

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mittels FKSI-DRS, zeigt sich jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter, Region, Anzahl der vorausgegangenen gegen VEGF gerichteten TKI-Therapien und Anzahl der Organe mit Metastasen. Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen, lassen sich die Subgruppenergebnisse nicht sinnvoll interpretieren. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher basierend auf den Ergebnissen zur Gesamtpopulation.

Dies entspricht der Einschätzung des pU insofern, als der pU bei der Ableitung des Zusatznutzens Effektmodifikationen nicht berücksichtigt.

## **Nebenwirkungen**

### ***Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )***

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region. Für Patientinnen und Patienten der Region Europa ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cabozantinib gegenüber Everolimus. Daraus leitet sich unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus ab. Für Patientinnen und Patienten aus den Regionen Pazifik-Asien, Südamerika und Nordamerika zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Cabozantinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt. In der vorliegenden Konstellation sind die Ergebnisse aus der Region Europa relevant und werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, da dieser bei der Ableitung des Zusatznutzens Effektmodifikationen nicht berücksichtigt und für diesen Endpunkt auf Basis der Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen höheren Schaden ableitet.

## **2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [4].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.3 dargestellten Ergebnissen wird in der nachfolgenden Tabelle 15 das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt.

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu den spezifischen UE**

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie nicht schwer / nicht schwerwiegend oder schwer / schwerwiegend sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Die spezifischen UE Anämie, Diarrhö, Hypertonie, palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom und Pneumonitis werden der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da ein Vergleich der häufigen UE mit den SUE und schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt, dass die Mehrzahl dieser Ereignisse nicht schwerwiegend bzw. nicht schwer ist. Diese Einordnung weicht insofern vom pU ab, als dass dieser für die spezifischen UE keine Zuordnung zu einer Endpunktkategorie vornimmt.

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Cabozantinib vs. Everolimus

<b>Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe</b>	<b>Cabozantinib vs. Everolimus Mediane Zeit bis zum Ereignis [Monate] bzw. mittlere Veränderung seit Studienbeginn zu Behandlungsende Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	Median: 21,4 vs. 17,1 Monate HR: 0,70 [0,58; 0,85]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität 0,85 ≤ KI <sub>o</sub> < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
<b>Morbidität</b>		
skelettassoziierte Ereignisse	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,77 [0,52; 1,13]; p = 0,175	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (FKSI- DRS)	mittlere Veränderung: -1,11 vs. -1,54 MD: 0,43 [0,15; 0,71]; p = 0,003 Hedges' g: 0,24 [0,08; 0,40] <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Region Europa	mittlere Veränderung: -4,36 vs. -3,85 MD: -0,51 [-1,97; 0,95]; p = 0,489	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
keine patientenrelevanten Endpunkte dieser Kategorie erhoben		
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUE	Median: 12,9 vs. 11,1 Monate HR: 0,80 [0,63; 1,00]; p = 0,052	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Region Europa	Median: 1,7 vs. 3,7 Monate HR: 1,63 [1,26; 2,11]; HR: 0,61 [0,47; 0,79] <sup>d</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI <sub>o</sub> < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Abbruch wegen UE	keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Cabozantinib vs. Everolimus (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Cabozantinib vs. Everolimus Mediane Zeit bis zum Ereignis [Monate] bzw. mittlere Veränderung seit Studienbeginn zu Behandlungsende Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
Anämie	Median: n. e. vs. 11,1 Monate HR: 0,29 [0,22; 0,40]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö	Median: 1,5 vs. 22,7 Monate HR: 3,85 [3,02; 4,90]; HR: 0,26 [0,20; 0,33] <sup>d</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Hypertonie	Median: n. e. vs. n. e. HR: 5,29 [3,46; 8,09]; HR: 0,19 [0,12; 0,29] <sup>d</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
palmar-plantares Erythrodyssäthesie- syndrom	Median: 27,2 vs. n. e. Monate HR: 9,03 [5,59; 14,58]; HR: 0,11 [0,07; 0,18] <sup>d</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Pneumonitis	Median: n. e. vs. n. e. RR: 0,01 [0,00; 0,23]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt  b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)  c: Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.  d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens  e: diskrepante Angaben im Dossier des pU, sowie zum Addendum A17-10  CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI<sub>o</sub>: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

## 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>	–
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>): <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Europa: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul> </li> </ul>
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anämie: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>▪ Pneumonitis: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diarrhö: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>▪ Hypertonie: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>▪ palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>
Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der eingeschlossenen Studie keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau der Daten ergeben sich sowohl positive als auch negative Effekte mit unterschiedlicher Ergebnissicherheit (Hinweis bzw. Anhaltspunkt) für Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Demgegenüber steht ein Anhaltspunkt für einen beträchtlich höheren Schaden bei den schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen (schwere UE [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]). Darüber hinaus zeigen sich in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen mehrere Anhaltspunkte sowohl für einen höheren als auch für einen niedrigeren Schaden von Cabozantinib. Wegen des höheren Schadens bei den schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen, wird in der Gesamtschau das Ausmaß des Zusatznutzens von beträchtlich auf gering herabgestuft.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Everolimus.

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF <sup>b</sup>	Nivolumab oder <b>Everolimus</b>	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<p>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 <b>fett</b> markiert.</p> <p>b: In die relevante Studie waren nur Patientinnen und Patienten mit klarzelligem metastasierten Nierenzellkarzinom mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math>, nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom oder ohne Metastasen übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Cabozantinib einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

### Studie METEOR

Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373(19): 1814-1823.

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.

Exelixis. A study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with metastatic renal cell carcinoma (METEOR): full text view [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 18.07.2017 [Zugriff: 05.12.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01865747>.

Exelixis. A study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with metastatic renal cell carcinoma (METEOR): study results [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 18.07.2017 [Zugriff: 05.12.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01865747>.

Exelixis. A phase 3, randomized, controlled study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with metastatic renal cell carcinoma that has progressed after prior VEGFR tyrosine kinase inhibitor therapy [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 05.12.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-001010-14](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001010-14).

Exelixis. A phase 3, randomized, controlled study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with metastatic renal cell carcinoma that has progressed after prior VEGFR tyrosine kinase inhibitor therapy: study XL184-308; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2014.

Exelixis. A phase 3, randomized, controlled study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with metastatic renal cell carcinoma that has progressed after prior VEGFR tyrosine kinase inhibitor therapy: study XL184-308; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2014.

Exelixis. A phase 3, randomized, controlled study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with metastatic renal cell carcinoma that has progressed after prior VEGFR tyrosine kinase inhibitor therapy: study XL184-308; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Exelixis. A phase 3, randomized, controlled study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with metastatic renal cell carcinoma that has progressed after prior VEGFR tyrosine kinase inhibitor therapy: study XL184-308; clinical study report addendum [unveröffentlicht]. 2016.

Exelixis. A phase 3, randomized, controlled study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with metastatic renal cell carcinoma that has progressed after prior VEGFR tyrosine kinase inhibitor therapy: study XL184-308; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Exelixis. A phase 3, randomized, controlled study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with metastatic renal cell carcinoma that has progressed after prior VEGFR tyrosine kinase inhibitor therapy: study XL184-308; clinical study report addendum 2 [unveröffentlicht]. 2017.

## **2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt in seinem Dossier Everolimus als zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorangegangenen gegen VEGF gerichteten Therapie. Er führt die Nutzenbewertung damit im Vergleich zu einem der vom G-BA festgelegten Wirkstoffe durch.

### **2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)**

#### **2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF. Die Bewertung des Zusatznutzens soll laut pU unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, UE und gesundheitsbezogene Lebensqualität auf Basis von RCT erfolgen.

Der Fragestellung und den Einschlusskriterien des pU wird gefolgt.

#### **2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse**

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

#### **Verzerrungsaspekte**

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCT. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

### **Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte**

Die Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und zu Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befindet sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

#### ***Studiendesign***

Der pU gibt an, relevante Studien gemäß den Anforderungen des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials(CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14, inklusive Patientenflussdiagramm) darzustellen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

#### ***Patientencharakteristika***

Der pU führt eine Vielzahl an Charakteristika zur Beschreibung der Patientenpopulation der Studie METEOR auf. Diese sind für eine adäquate Charakterisierung des Patientenkollektivs weitgehend ausreichend. Dem Dossier wurden zusätzlich Angaben zum Krankheitsstadium, Raucherstatus, Anzahl der vorausgegangenen Therapien sowie Zeit vom radiologisch dokumentierten Progress nach Beginn der vorherigen gegen VEGF gerichteten TKI-Therapie bis zur Randomisierung entnommen.

#### ***Endpunkte***

Als patientenrelevante Endpunkte nennt der pU Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Er beschreibt, warum diese Endpunkte aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

#### **Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)**

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

#### ***Statistische Methodik und Effektmäße***

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und den daraus folgenden unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den beiden Studienarmen zieht der pU in Modul 4 A für alle relevanten Endpunkte Ereigniszeitanalysen mit dem Effektmäß Hazard Ratio basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell und p-Werte aus einem Log-Rank-Test heran. Zur Stratifizierung wurden die hinsichtlich der Randomisierung verwendeten Faktoren, Anzahl der vorausgegangenen gegen VEGF gerichteten TKI-Therapien (1 vs.  $\geq 2$ ) und Anzahl der MSKCC-Risikofaktoren (0 vs. 1 vs. 2 bis 3; gemäß eCRF) herangezogen. Für die Endpunkte FKSI-DRS und EQ-5D VAS präsentiert der pU zudem Ergebnisse aus einem gemischten

Modell für wiederholte Messungen (MMRM). Dieses methodische Vorgehen ist adäquat. Zur Bewertung der klinischen Relevanz berechnet der pU eine Effektstärke als Quotient aus der Mittelwertdifferenz (MD) und der gepoolten Standardabweichung in den Behandlungsgruppen. Eine Effektstärke von  $\geq 0,5$  wird laut pU als klinisch bedeutsam erachtet. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG [4] wird im Fall von statistischer Signifikanz zur Beurteilung der klinischen Relevanz eine eigene Berechnung einer standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD, Hedges' g) durchgeführt. Um bezüglich der Signifikanzaussage Konsistenz zwischen der SMD und der Ausgangsanalyse basierend auf der MD aus dem MMRM zu wahren, wurde zur Berechnung von Hedges' g eine „gepoolte Standardabweichung“ unter Einbezug des Standardfehlers der MD aus dem MMRM geschätzt.

### ***Metaanalysen***

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, wurde vom pU auf die Beschreibung einer Methodik von Metaanalysen verzichtet. Das ist nachvollziehbar.

### ***Sensitivitätsanalysen***

In Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.4 wird die Durchführung von Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Anwendung verschiedener statistischer Modelle, des Variierens methodischer Faktoren sowie verschiedener Analysepopulationen genannt. Die Analysen beziehen sich auf nicht relevante Populationen und Endpunkte bzw. auf nicht relevante Operationalisierungen von Endpunkten (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3) und haben keinen Einfluss auf die weitere Bewertung.

Der pU beschreibt im Kapitel zu Sensitivitätsanalysen zudem post hoc Ereigniszeitanalysen unerwünschter Ereignisse ohne diejenigen Ereignisse, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen. Diese Analysen werden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung als primär relevante Auswertungen angesehen und entsprechend zur Nutzenbewertung herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

### ***Subgruppen / Effektmodifikatoren***

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren eingesetzt wurde. Der Methodik wird eingeschränkt gefolgt. Die Abweichungen werden nachfolgend beschrieben.

Der pU gibt an, dass die Subgruppenanalysen ausschließlich zur Beurteilung der Ergebniskonsistenz verwendet werden. Dies leite sich aus der großen Unsicherheit ab, mit der Subgruppenanalysen behaftet seien. Diesem Argument wird nicht gefolgt. Trotz eventuell vorhandener Unsicherheit ist es möglich aus Subgruppenanalysen Nutzensaussagen abzuleiten.

Der pU führt soweit möglich Interaktionstests basierend auf individuellen Patientendaten durch. Als Schwelle für den p-Wert des Interaktionstests wählt der pU 0,2 für die Ableitung eines Hinweises auf einen Zusammenhang von Subgruppenmerkmal und Behandlungsgruppe.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG [4] werden Interaktionstests zum Niveau  $\alpha = 0,05$  durchgeführt. Des Weiteren gibt der pU an, dass bei gleichgerichteten Effekten in den Subgruppen keine getrennten Aussagen für die Subgruppen getroffen werden. Diesem Argument wird nicht gefolgt. Auch bei gleicher Effektrichtung können sich für die einzelnen Subgruppen unterschiedliche Nutzensaussagen ergeben.

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.7.2.4.3.

### ***Indirekte Vergleiche***

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

### **2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

### **Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

#### ***Studienliste des pU***

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

#### ***Bibliografische Recherche***

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

#### ***Suche in Studienregistern***

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Der pU verwendet im ICTRP Search Portal die Advanced Search, die häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [5,6].

### **Zusammenfassung**

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurden keine zusätzlichen Studien identifiziert.

#### **2.7.2.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Für Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF legt der pU die RCT METEOR vor. In dieser Studie wurde Cabozantinib mit Everolimus verglichen. Der pU zieht diese Studie zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie heran.

Der Einschätzung der Relevanz der Studie METEOR für die Bewertung des Zusatznutzens wird gefolgt (siehe Abschnitt 2.3).

#### **2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

##### **2.7.2.4.1 Studiendesign und Population**

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Die Angaben des pU zu Design und Patientenpopulation der Studie METEOR sind weitgehend ausreichend.

##### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studie METEOR gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Dossierbewertung A16-69 [3]).

Zusammenfassend gibt es keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation nicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen sind.

##### **2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial**

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1,

4.3.2.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

#### **Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial als niedrig. Der Bewertung wird gefolgt.

#### **Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Symptomatik (FKSI-DRS) werden vom pU wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und ca. 50 % fehlender Werte nach 32 Wochen (Cabozantinib) bzw. 20 Wochen (Everolimus) als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Hinzu kommen stark unterschiedliche Beobachtungszeiten bei potenziell informativer Zensierung. Die mediane Behandlungsdauer liegt bei 8,3 Monaten im Cabozantinib-Arm und bei 4,4 Monaten im Everolimus-Arm. Die Beobachtungszeit wird wesentlich durch die Krankheitsprogression gesteuert. Wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Krankheitsprogression und diesen Endpunkten lässt sich nicht ausschließen, dass Zensierungen vorliegen, die für die Analyse informativ sind. Bei einem Verhältnis der Behandlungsdauer des Everolimus-Arms gegenüber der des Cabozantinib-Arms von 53 % ist informative Zensierung in einem deutlichen Umfang möglich. Die Annahme des Cox-Proportional-Hazard-Modells, dass es sich bei den Zensierungen um nicht informative Zensierungen handelt, ist potenziell verletzt. Insgesamt wird der Einschätzung des pU gefolgt und das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte als hoch eingestuft.

Die Endpunkte skelettassoziierte Ereignisse, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie weitere spezifische UE werden – abweichend von der Einschätzung des pU – aufgrund der beschriebenen stark unterschiedlichen Beobachtungszeiten bei potenziell informativer Zensierung als hoch verzerrt eingestuft. Bei den spezifischen UE ist die fehlende Verblindung ein weiterer potenziell verzerrender Faktor. Bei dem Endpunkt skelettassoziierte Ereignisse werden zudem – abweichend von dem Vorgehen bei den anderen Endpunkten – Ergebnisse aus einer Analyse ohne Stratifizierung präsentiert. Dieses Vorgehen wird nicht begründet und bleibt unklar.

Für die patientenrelevanten Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Abbruch wegen UE liegen keine bzw. keine verwertbaren Daten vor. Eine Kommentierung der Bewertung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte entfällt daher.

### 2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

#### **Berücksichtigte Endpunkte**

##### ***Mortalität***

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

##### ***Morbidität***

- progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechrates: nicht eingeschlossen

Zur Begründung siehe die Dossierbewertung A16-69 [3].

- skelettassoziierte Ereignisse: eingeschlossen

Der Endpunkt skelettassoziierte Ereignisse ist ein kombinierter Endpunkt in den die folgenden Komponenten eingehen:

- Knochenbestrahlung, operationalisiert als palliative Behandlung schmerzhafter Läsionen oder die Behandlung / Prävention von Frakturen oder Rückenmarkskompressionen,
- pathologische Frakturen, operationalisiert als symptomatische Frakturen,
- Rückenmarkskompression, operationalisiert als neurologische Beeinträchtigung oder Schmerzen infolge von Druck durch Metastasen auf das Rückenmark und
- operativer Eingriff am Knochen, operationalisiert als chirurgischer Eingriff zur Behandlung oder Prävention drohender pathologischer Frakturen oder von Rückenmarkskompression.

Der Endpunkt skelettassoziierte Ereignisse wird aufgrund der Operationalisierungen der einzelnen Komponenten als patientenrelevant angesehen. Der pU legt Überlebenszeitanalysen sowohl für den kombinierten Endpunkt als auch für die einzelnen Komponenten vor. Diese Analysen werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

- Symptomatik (FKSI-DRS): eingeschlossen

Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde mit dem validierten Fragebogen FKSI-DRS erhoben, bei dem es sich um eine Subskala des FKSI-15 handelt. Er besteht aus 9 Fragen zu Erhebung spezifischer Symptome bei Patientinnen und Patienten mit Nierenkrebs. Zur Beantwortung werden jeweils 5 Möglichkeiten vorgegeben. Niedrigere Werte beschreiben eine höhere Belastung durch die Symptome [7,8].

Der pU legt sowohl Responderanalysen (operationalisiert als Zeit bis zur definitiven Verschlechterung) als auch MMRM-Analysen basierend auf Änderungen gegenüber dem Ausgangswert vor. Responderanalysen des FKSI-DRS waren in der Studie METEOR nicht a

priori geplant. Der pU legt Auswertungen zur Zeit bis zur definitiven Verschlechterung mit einer Minimal important Difference (MID) um 3 Punkte vor. Dabei handelt es sich laut pU um eine validierte MID und der pU zitiert hierfür die Quelle Cella 2007 [7]. Ergänzend stellt er zusätzlich Auswertungen mit einer MID von 4 Punkten dar.

In der vom pU zitierten Quelle berichteten nur sehr wenige Patientinnen und Patienten eine Verschlechterung ihrer Symptome, sodass auf Basis dieser Arbeit keine valide MID abgeleitet werden kann. Da zudem in der Studie METEOR eine Auswertung des FKSI-DRS auf Basis eines Responsekriteriums von 3 oder 4 Punkten nicht präspezifiziert war, werden für die Nutzenbewertung die MMRM-Analysen des FKSI-DRS herangezogen.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

- FKSI-15 und FKSI-19: nicht eingeschlossen

Die Fragebögen FKSI-15 und der FKSI-19 ordnet der pU der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zu und zitiert dazu eine Reihe von Quellen [8-13].

Bei dem FKSI-15 handelt es sich um einen aus 15 Fragen bestehenden krankheitsspezifischen Fragebogen, der auch die 9 Fragen des FKSI-DRS umfasst. Die 6 Fragen, die der FKSI-15 zusätzlich zu den 9 Symptomfragen des FKSI-DRS enthält, sind nicht geeignet das komplexe Konstrukt gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden. Auch die Entwickler hatten den FKSI-15 nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet [9]. Da die ergänzenden Fragen des FKSI-15 jedoch auch nicht spezifisch der Symptomatik zugeordnet werden können, wird ausschließlich der FKSI-DRS zur Erfassung der Symptomatik herangezogen [7]. Bei dem FKSI-19 handelt es sich um eine um 4 Fragen erweiterte Version des FKSI-15. Die Auswahl der neu aufgenommenen Items ist nicht beschrieben. Des Weiteren ist die Konstruktion der Subskalen des FKSI-19 nicht nachvollziehbar und auch diese Subskalen sind nicht validiert [8].

Zusammenfassend werden weder der FKSI-15 noch der FKSI-19 für die Nutzenbewertung herangezogen.

### ***Nebenwirkungen***

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und daraus folgenden Beobachtungszeiten zwischen den beiden Studienarmen zieht der pU in Modul 4 A für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Überlebenszeitanalysen heran.

In der Studie METEOR wurden die Nebenwirkungen zwischen dem Beginn der randomisierten Studienbehandlung und bis zu 30 (+ 14) Tage nach dem Ende der Studienbehandlung erhoben. Gemäß Studienprotokoll war in der Studie METEOR die Progression der Grunderkrankung nicht von der Dokumentation der Nebenwirkungen ausgenommen. Folglich sollten auch Ereignisse, die eine Verschlechterung der Grunderkrankung darstellen, als UE berichtet werden.

Der pU legt für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UE Überlebenszeitanalysen sowohl mit als auch ohne Erfassung der Ereignisse, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, vor. Für die Analysen ohne Erfassung von Progressionsereignissen hat der pU folgende PT aus seinen Analysen ausgeschlossen: 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.

Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) werden die Analysen ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die vom pU vorgelegten Auswertungen des Endpunkts Abbruch wegen UE sind inkonsistent (siehe Tabelle 18) und werden nicht berücksichtigt.

Tabelle 18: Ergebnisse (Abbruch wegen UE) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus (3. Datenschnitt: 02.10.2016)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Cabozantinib		Everolimus	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
<b>METEOR</b>				
<b>Nebenwirkungen</b>				
Abbruch wegen UE <sup>a, b</sup>	331	88 (27)	322	87 (27)
Abbruch wegen UE <sup>c</sup>	331	50 (15)	322	38 (12)
Abbruch wegen UE <sup>a, d</sup>	331	59 (18)	322	50 (16)
a: ohne Progressionsereignisse der Grunderkrankung, Angaben dazu, welche Ereignisse als Progression gewertet wurden, liegen vor b: Angaben aus Modul 4 A c: ohne Progressionsereignisse der Grunderkrankung, Angaben aus dem Addendum 2 des Studienberichts (unklar, welche Ereignisse als Progression gewertet wurden) d: vom pU nach der Anhörung zur Dossierbewertung A16-69 vorgelegte Daten, die für das Addendum A17-10 [14] herangezogen wurden n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus				

Wie Tabelle 18 zeigt, legt der pU für den 3. Datenschnitt vom 02.10.2016 zu dem Endpunkt Abbruch wegen UE voneinander abweichende Auswertungen vor. Insbesondere fällt auf, dass die vom pU für das Addendum A17-10 vorgelegten Analysen stark von den jetzt im Dossier präsentierten Daten abweichen, obwohl nach den Angaben des pU in beiden Auswertungen jeweils die gleichen Progressionsereignisse ausgeschlossen wurden. Bei den Angaben im Studienbericht ist unklar, welche Ereignisse als Progression gewertet wurden, da diese nicht

präspezifiziert waren. Insgesamt können die Auswertungen zum Endpunkt Abbruch wegen UE nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

### *Spezifische UE*

Der pU legt nur für diejenigen UE Überlebenszeitanalysen vor, die auf Basis des 1. Datenschnitts vom 22.05.2015 in der Erstbewertung als klinisch relevant erachtet wurden [3]. Dies sind die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes mit dem PT palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom, die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts mit dem PT Diarrhö, die SOC Gefäßerkrankungen mit dem PT Hypertonie, die SOC Erkrankungen des Blutes mit dem PT Anämie und der PT Pneumonitis. Nur für diese UE liefert der pU Überlebenszeitanalysen zum 3. Datenschnitt vom 02.10.2016.

Wie schon in der Dossierbewertung A16-69 [3] und nochmals in dem Addendum A17-10 [14] angemerkt, sind in der vorliegenden Situation, mit zwischen den Behandlungsarmen stark voneinander abweichenden Beobachtungsdauern, Überlebenszeitanalysen und Berechnungen des HR mindestens auf Ebene der SOC notwendig. Da diese nicht für alle SOC vorliegen, kann nicht geprüft werden, ob die Identifizierung spezifischer UE, die auf Basis des 1. Datenschnitts durchgeführt wurde, weiterhin ausreichend ist.

Spezifische UE für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden die SOC Endokrine Erkrankungen und der PT Hypothyreose zusätzlich (hilfsweise auf Basis der Anteile der Patientinnen und Patienten mit Ereignis) als weitere spezifische UE identifiziert. Für diese UE zeigen sich unter dem Vorbehalt der fehlenden Überlebenszeitanalysen auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Cabozantinib. Da keine Überlebenszeitanalysen für die SOC und das PT vorliegen, gibt es keine verwertbaren Daten, um diese UE in die Nutzenbewertung einzubeziehen.

### **Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Der pU hat Analysen zu einer Vielzahl von Subgruppen und Effektmodifikatoren vorgelegt. Für die Nutzenbewertung werden die bereits in A16-69 [3] berücksichtigten Effektmodifikatoren betrachtet.

#### **2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Cabozantinib herangezogen.

### **2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Cabozantinib herangezogen.

### **2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen**

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Cabozantinib herangezogen.

### **2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU weist auf die Evidenzstufe 1b für die von ihm zur Nutzenbewertung herangezogene Studie METEOR, auf das aus seiner Sicht niedrige Verzerrungspotenzial auf Studienebene und die Validität und Patientenrelevanz der von ihm betrachteten Endpunkte hin. Der pU führt aus, dass die von ihm eingeschlossene Studie grundsätzlich eine hohe Aussagekraft besitzt und dass die ähnlichen Ergebnisse der 3 Datenschnitte die Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse unterstreichen.

Den Einschätzungen des pU zur Evidenzstufe und zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene und für den Endpunkt Gesamtüberleben wird für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossene Studie METEOR gefolgt. Die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und FKSI-DRS werden, wie auch vom pU selbst, als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt. Auch das Verzerrungspotenzial für alle weiteren zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte wird als hoch bewertet. Dies steht im Gegensatz zur Einschätzung des pU, der die Endpunkte skelettassoziierte Ereignisse und UE als niedrig verzerrt ansieht. In der Studie METEOR wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten nicht untersucht.

Auf Basis der vom pU vorgelegten Daten der Studie METEOR ist in der Gesamtaussage die Ableitung eines Hinweises auf einen Zusatznutzen möglich.

#### **2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Für Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF leitet der pU einen erheblichen Zusatznutzen für Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus ab.

Er begründet dies mit dem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für die Endpunkte Gesamtüberleben und Gesamtansprechrate sowie einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Endpunkte PFS und FKSI-DRS.

Bei den Nebenwirkungen leitet er für die Endpunkte Abbruch wegen UE und SUE einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Cabozantinib ab. Demgegenüber zeige sich nur bei schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ein negativer Effekt von Cabozantinib.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich wesentliche Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Die detaillierte Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.5 dargestellt.

### **2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

#### **2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Cabozantinib eingesetzt.

#### **2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Cabozantinib herangezogen.

#### **2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

#### **2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU nennt keine Surrogatendpunkte, die in der Nutzenbewertung verwendet worden sind. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

### **3 Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt die Erkrankung Nierenzellkarzinom nachvollziehbar und plausibel dar. Er beschreibt die Zielpopulation korrekt gemäß der Fachinformation von Cabozantinib als erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF [15].

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU besteht insbesondere nach Versagen der Erstlinientherapie für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ein therapeutischer Bedarf an weiteren Behandlungsoptionen, die bei guter Verträglichkeit sowohl das Fortschreiten der Erkrankung aufhalten als auch die Überlebenszeit verlängern.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Die Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation erfolgt in mehreren Schritten.

###### **1) Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom**

Die Zielpopulation wird ausgehend von der Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit einem Nierenkarzinom gemäß der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th Revision – (ICD-10) (C64 = bösartige Neubildung der Niere – ausgenommen Nierenbecken) abgeleitet. Grundlage bilden die Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) [16].

Der pU legt seiner Schätzung die für das Jahr 2017 mittels linearer Regression prognostizierte Inzidenz des Nierenkarzinoms (16 348 Neuerkrankungen) zugrunde.

Der pU nimmt auf Basis der Angaben in einer Publikation des RKI an, dass bei 90 % der Patientinnen und Patienten mit einem Nierenkarzinom ein Nierenzellkarzinom vorliegt [16]. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem Nierenzellkarzinom im Jahr 2017 liegt demnach laut pU bei 14 713 Personen.

###### **2) Anzahl der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom**

Der pU geht davon aus, dass ein fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom diejenigen Patientinnen und Patienten umfasst, deren Erkrankung den Stadien T3 oder T4 zugeordnet werden kann. In bestimmten Fällen ist laut pU im Stadium T3 als chirurgische Maßnahme auch eine radikale Nephrektomie eine Behandlungsmöglichkeit [17]. Der pU verweist

darauf, dass seine Berechnung auf Basis der Stadien T3 und T4 somit eine mögliche Überschätzung der Zielpopulation darstellen könnten.

Der pU legt Daten des RKI zugrunde, wonach ca. 24 % der Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom in den Stadien T3 oder T4 diagnostiziert werden [16], was für das Jahr 2017 einer Anzahl von 3531 Patientinnen und Patienten entspricht.

### 3) Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Zweitlinienbehandlung

Grundlage für die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Zweitlinienbehandlung ist das Nierenzellkarzinomregister des Auftragsforschungsinstituts iOMEDICO AG – ein Register, das von verschiedenen pU finanziert wird. Der pU bestimmt aus den Verlaufsdaten über einen Zeitraum von 2007 bis 2016 im Register einen Anteil von 55,1 % bis 64,4 % der Patientinnen und Patienten mit einer Zweitlinienbehandlung [18]. Auf dieser Basis schätzt er eine Anzahl von 1946 bis 2274 Patientinnen und Patienten mit einer Zweitlinienbehandlung.

#### *Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer gegen VEGF gerichteten Vortherapie*

Auf Basis des oben genannten Nierenzellkarzinom-Registers nimmt der pU einen Anteil der Patienten mit einer gegen VEGF gerichteten Erstlinientherapie von 91,3 % im Jahr 2016 an [19]. Daraus berechnet er eine Spanne von 1776 bis 2076 Patientinnen und Patienten mit einer Zweitlinienbehandlung, die mit einer gegen VEGF gerichteten Vortherapie in der Erstlinie behandelt wurden.

### 4) Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Drittlinienbehandlung

Laut pU kommen zusätzlich Patientinnen und Patienten weiterer Behandlungslinien nach einer vorhergehenden Therapie mit einem gegen VEGF gerichteten Wirkstoff für das Anwendungsgebiet von Cabozantinib infrage. Da das oben genannte Register keine Angaben über den Therapieverlauf einzelner Patientinnen und Patienten ermöglicht, geht der pU davon aus, dass die meisten Patientinnen und Patienten in einer Drittlinienbehandlung eine Vorbehandlung mit einem gegen VEGF gerichteten Wirkstoff erhalten haben und grenzt daher die Patientengruppe in Drittlinientherapie nicht auf gegen VEGF gerichtete Vortherapie ein. Laut pU erhält ein Anteil von 28,7 % bis 33,1 % der im Register betrachteten Patientinnen und Patienten eine Drittlinienbehandlung [18]. Dies entspricht einer Spanne von 1013 bis 1169 Patientinnen und Patienten, welche der pU zu der in Schritt 3) ermittelten Patientenpopulation addiert.

Laut pU stellt diese Patientenzahl eine Überschätzung dar, da ein Teil der Patientinnen und Patienten in der Erst- und Zweitlinienbehandlung möglicherweise mit anderen Wirkstoffen wie beispielsweise Temezolimumab und Nivolumab behandelt wurde. Zudem rechnet der pU mit einem steigenden Anteil der Patientinnen und Patienten, die in der Zweitlinie mit Cabozantinib behandelt werden und daher in späteren Behandlungslinien nicht mehr für eine Behandlung mit Cabozantinib infrage kommen. Der pU verzichtet auf die Berücksichtigung weiterer Behandlungslinien, da sich laut pU dadurch die Unsicherheit der Schätzung erhöht und die Patientenzahlen in weiteren Behandlungslinien weiter abnehmen.

- 5) Unter Zugrundelegung eines GKV-Anteils von 86,90 % [20,21] ermittelt der pU eine Anzahl von 2425 bis 2820 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Es ergeben sich jedoch Unklarheiten zum methodischen Vorgehen – insbesondere bei folgenden Punkten:

Der pU betrachtet die Stadien T3 und T4 als „in der Regel mit einem fortgeschrittenen Stadium assoziiert“. Er beschränkt sich also lediglich auf die Beschreibung des Primärtumors (T) der Klassifikation maligner Tumoren (TNM). Er räumt eine Überschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation durch Berücksichtigung aller Patientinnen und Patienten in T3 ein, da in diesem Stadium möglicherweise auch eine Operation infrage kommen kann. Der pU betrachtet die Patientinnen und Patienten im Stadium T4 als für eine systemische Therapie infrage kommend. Patientinnen und Patienten mit einer Tumorausdehnung im Stadium T4 können jedoch auch eine lokal fortgeschrittene Erkrankung ohne Fernmetastasen oder ohne Nachweis von regionären Lymphknotenmetastasen aufweisen, wobei dann unklar bleibt, ob sie für eine systemische Therapie oder auch zunächst für eine operative Therapie infrage kommen. Daher ist tendenziell auch hier von einer Überschätzung auszugehen. Eine weitere Unsicherheit bezüglich der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation ergibt sich auch daraus, dass der pU die Anteile der Patientinnen und Patienten in den Stadien T3 und T4 auf Basis der Patientinnen und Patienten berechnet, für die eine Angabe zum T-Stadium vorlag; Patientinnen und Patienten für die keine Angabe zum T-Stadium vorliegt, werden somit nicht berücksichtigt.

Außerdem macht der pU ausschließlich Angaben zu Patientinnen und Patienten, die sich im Jahr 2017 bei Erstdiagnose in den Stadien T3 und T4 befinden. Durch die Berücksichtigung der Patientenanteile mit einer Zweit- bzw. Drittlinientherapie im Krankheitsverlauf wurden in den Vorjahren erkrankte Patientinnen und Patienten zum Teil in der ermittelten Zielpopulation erfasst. Es fehlen jedoch insbesondere Patientinnen und Patienten, die in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und im aktuellen Jahr oder in den Vorjahren in ein fortgeschrittenes Stadium progrediert sind und für eine systemische Therapie infrage kommen. Daher ist tendenziell eine Unterschätzung der Zielpopulation möglich.

Patientinnen und Patienten kommen bereits dann für eine Therapie mit Cabozantinib infrage, wenn sie eine vorangegangene zielgerichtete Therapie gegen VEGF erhalten haben. Das Heranziehen der Patientenanteile, die in der aktuellen Versorgungssituation eine Zweit- und Drittlinientherapie erhalten, führt daher ebenfalls zu einer möglichen Unterschätzung.

Der pU bezieht Patientinnen und Patienten in der 3. Behandlungslinie ein. Aufgrund mangelnder Daten für die Patientenanteile, die nach einer vorhergehenden Behandlung mit einem gegen VEGF gerichteten Wirkstoff (in der Erst- und / oder Zweitlinie) für das Anwendungsgebiet infrage kommen, bezieht er alle Patientinnen und Patienten mit einer Drittlinienbehandlung ein. Durch dieses Vorgehen wird, wie vom pU angemerkt, ein nicht

quantifizierbarer Anteil von Patientinnen und Patienten berücksichtigt, der keine gegen VEGF gerichtete Vortherapie erhalten hat (beispielsweise Temsirolimus in der Erstlinie und Nivolumab in der Zweitlinie). Die angesetzte Spanne (28,7 % bis 33,1 %) ist daher unsicher und tendenziell eine Überschätzung.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die vom pU berechnete Spanne von 2425 bis 2820 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet ist.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU prognostiziert die Inzidenz und 1-Jahres-Prävalenz des Nierenkarzinoms (ICD-10 C64) bis zum Jahr 2022 mittels linearer Regression. Als Grundlage dienen ihm für die Inzidenz die Angaben des RKI zu den Neuerkrankungsfällen der Jahre 1995 bis 2013 und für die 1-Jahres-Prävalenz die jeweiligen Angaben der Jahre 2007 (dem Jahr der Einführung neuer zielgerichteter Therapien) bis 2013 [15].

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [15,22,23]. Der pU gibt für Cabozantinib und die zweckmäßige Vergleichstherapie Everolimus eine kontinuierliche Behandlung von 365 Tagen an. Die zweckmäßige Vergleichstherapie Nivolumab wird kontinuierlich alle 2 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten verabreicht. Dies entspricht einer Anzahl von 26 Behandlungen pro Jahr.

#### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [15,22,23].

Den Verbrauch von Cabozantinib gibt der pU mit 60 mg pro Tag an; den von Everolimus mit 10 mg pro Tag. Der Verbrauch von Nivolumab richtet sich nach dem Körpergewicht. Unter Zugrundelegung eines durchschnittlichen Körpergewichts für Erwachsene von 76,3 kg gemäß des Mikrozensus 2013 [24] gibt der pU den Verbrauch mit 228,9 mg pro Behandlungstag an.

### 3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Nivolumab und den zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2017 wieder.

Der pU beziffert die Kosten von Cabozantinib in der Wirkstärke 60 mg nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte mit 8492,16 € (für eine Packung mit 30 Filmtabletten). Der pU legt seinen Berechnungen einen Herstellerrabatt gemäß § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 511 € zugrunde. In der Lauer-Taxe (Stand 15.07.2017) wird jedoch ein Herstellerrabatt in Höhe von 1122,14 € ausgewiesen (inklusive eines Rabatts gemäß § 130a Absatz 3a SGB V in Höhe von 611,14 €). Unter Berücksichtigung dieses höheren Rabatts ergeben sich für Cabozantinib Kosten in Höhe von 7881,02 €

### 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Cabozantinib (30,75 €) und Everolimus (24,20 €) sind weitestgehend nachvollziehbar und ergeben sich aus den Fachinformationen [15,22]. Für Cabozantinib berücksichtigt der pU gemäß Fachinformation [15] die Kosten für eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion, Schilddrüsenfunktion und Leberfunktion als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für Everolimus berücksichtigt der pU gemäß Fachinformation [22] eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion, des Blutzuckers, der Serumlipide und verschiedener hämatologischer Parameter als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Für Nivolumab sind die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen weitestgehend nachvollziehbar. Einzelne Leistungen, wie z. B. die Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis bleiben jedoch unberücksichtigt. Zudem vernachlässigt der pU für Nivolumab die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten enthalten die Arzneimittelkosten sowie die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient mit 103 352,03 € für Cabozantinib, mit 53 762,95 € für Everolimus und mit 78 597,64 € für Nivolumab.

Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind für Everolimus plausibel. Für Cabozantinib ergeben sich niedrigere Arzneimittelkosten, wenn der in der Lauer-Taxe gelistete Pflichtrabatt des pU angesetzt wird. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Cabozantinib und Everolimus sind nachvollziehbar.

Die Ermittlung der Arzneimittelkosten für Nivolumab lässt sich rechnerisch auf Basis der Angaben in Modul 3 A des Dossiers nicht vollständig nachvollziehen. Im Vergleich mit einer eigenen Berechnung sind die Arzneimittelkosten von Nivolumab überschätzt. Eigene

Berechnungen ergeben Arzneimittelkosten für Nivolumab von 77 921,48 € pro Patientin oder Patient pro Jahr. Er berücksichtigt zudem nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und nicht die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe von 71 € pro Anwendung.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU geht davon aus, dass Cabozantinib nur bei einem Teil der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden gegen VEGF gerichteten Behandlung zum Einsatz kommen wird. Quantitative Angaben zu den Versorgungsanteilen macht er nicht. Er begründet diese Einschätzung damit, dass für diese Patientengruppe in der Zweitlinientherapie eine Reihe weiterer Wirkstoffe zur Verfügung stehen.

Der pU gibt die Behandlungsdauer mit Cabozantinib und den zweckmäßigen Vergleichstherapien an, die aus einer RCT [25] erhoben bzw. aus einer Zulassungsstudie [26] abgeleitet wurden. Er zieht auf dieser Basis Rückschlüsse über die zu erwartenden Behandlungskosten.

### **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Die vom pU berechnete Spanne der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist aufgrund methodischer Unklarheiten mit Unsicherheit behaftet.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind für Everolimus plausibel. Für Cabozantinib ergeben sich niedrigere Arzneimittelkosten, wenn der in der Lauer-Taxe gelistete Pflichtrabatt des pU angesetzt wird. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Cabozantinib und Everolimus sind nachvollziehbar.

Die Ermittlung der Arzneimittelkosten für Nivolumab lässt sich rechnerisch auf Basis der Angaben in Modul 3 A des Dossiers nicht vollständig nachvollziehen. Im Vergleich mit einer eigenen Berechnung sind die Angaben zu den Arzneimittelkosten von Nivolumab überschätzt. Eigene Berechnungen ergeben Arzneimittelkosten für Nivolumab von 77 921,48 € pro Patientin oder Patient pro Jahr. Der pU berücksichtigt zudem nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und nicht die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Cabozantinib ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (Renal Cell Carcinoma, RCC) bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor).

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF <sup>b</sup>	Nivolumab oder <b>Everolimus</b>	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<p>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 <b>fett</b> markiert.</p> <p>b: In der relevanten Studie waren nur Patientinnen und Patienten mit klarzelligem metastasierten Nierenzellkarzinom mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math>, nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom oder ohne Metastasen übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 20: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Cabozantinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	2425–2820	Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet.
<p>a: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Cabozantinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	103 352,03	Für Cabozantinib ergeben sich unter Berücksichtigung des in der Lauer-Taxe gelisteten Pflichtrabatts des pU niedrigere Arzneimittelkosten. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nachvollziehbar.
Everolimus		53 762,95	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten für Everolimus sind plausibel.
Nivolumab		78 597,64	Die Ermittlung der Arzneimittelkosten für Nivolumab lässt sich rechnerisch auf Basis der Angaben in Modul 3 A des Dossiers nicht vollständig nachvollziehen. Im Vergleich mit einer eigenen Berechnung sind die Angaben zu den Arzneimittelkosten von Nivolumab überschätzt. Eigene Berechnungen ergeben Arzneimittelkosten für Nivolumab von 77 921,48 € pro Patientin oder Patient pro Jahr. Er berücksichtigt zudem nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und nicht die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe.
<p>a: Angaben des pU. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>			

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung präsentiert.

*Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation*

*Die Behandlung mit Cabozantinib sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.*

*Die empfohlene Dosis Cabozantinib beträgt 60 mg einmal täglich. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, bis der Patient klinisch nicht mehr von der Behandlung profitiert oder eine nicht akzeptable Toxizität auftritt.*

*Cabozantinib-Tabletten sollen im Ganzen geschluckt und nicht zerdrückt werden. Die Patienten müssen angeleitet werden, mindestens 2 Stunden vor der Einnahme und bis 1 Stunde nach der Einnahme von Cabozantinib nichts zu essen.*

*Zur Beherrschung vermuteter Nebenwirkungen können eine vorübergehende Unterbrechung der Cabozantinib-Therapie und/oder eine Dosisreduktion erforderlich sein. Die meisten Ereignisse können früh im Verlauf der Behandlung auftreten, deshalb sollte der Arzt den Patienten in den ersten 8 Wochen der Behandlung engmaschig überwachen, um zu entscheiden, ob Dosisanpassungen gerechtfertigt sind. Wenn eine Dosisreduktion notwendig ist, empfiehlt sich eine Senkung zunächst auf 40 mg täglich, und danach auf 20 mg täglich. Dosisunterbrechungen werden bei Toxizitäten Grad 3 oder höher gemäß CTCAE oder bei nicht tolerierbaren Toxizitäten Grad 2 empfohlen.*

*Cabozantinib wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion, Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion sowie Kindern und Jugendlichen im Alter von <18 Jahren empfohlen, da Sicherheit und Wirksamkeit bei diesen Patientengruppen nicht erwiesen ist. Über die Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion liegen nur begrenzte Daten vor.*

*Cabozantinib ist ein CYP3A4-Substrat. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Cabozantinib mit Substanzen, die starke CYP3A4-Inhibitoren sind. Die Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren zusammen mit Cabozantinib über einen längeren Zeitraum sollte vermieden werden. Die Anwendung von MRP2-Inhibitoren kann zu einem Anstieg der Cabozantinib-Plasmakonzentrationen führen. Arzneistoffe zur Bindung von Gallensalzen können die Resorption (oder Reabsorption) beeinträchtigen, so dass es möglicherweise zu einer verringerten Exposition kommt. Cabozantinib kann die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten P-gp-Substraten potenziell erhöhen.*

*Männliche als auch weibliche Patienten sowie deren Partner/innen müssen während der Therapie und für mindestens 4 Monate nach Abschluss der Therapie effektive*

*Empfängnisverhütungsmethoden anwenden. Cabozantinib darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Cabozantinib aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Wegen der potenziellen Gefahr für den Säugling sollten Mütter während der Behandlung mit Cabozantinib und für die Dauer von mindestens 4 Monate nach Abschluss der Therapie nicht stillen.*

*Informationen zum Risk Management Plan (RMP)*

*Im RMP zu Cabozantinib werden folgende wichtige identifizierte Risiken genannt:*

- *GI Perforationen*
- *GI und nicht-gastrointestinale Fisteln*
- *Thromboembolische Ereignisse*
- *Blutungen*
- *Wundheilungsstörungen*
- *Hypertonie*
- *Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom*
- *Diarrhoe*
- *Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom*
- *Hypothyreose*
- *Osteonekrose*
- *Proteinurie*

*Es wurden keine Risiken erkannt, die Maßnahmen erfordern, welche über die in der Fach- und Gebrauchsinformation hinaus genannten Routinemaßnahmen zur Risikominimierung hinausgehen.*

## 5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cabozantinib (Nierenzellkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-69 [online]. 30.01.2017 [Zugriff: 19.04.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 478). URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-69\\_Cabozantinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-69_Cabozantinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf).
5. Glanville JM, Duffy S, McCool R, Varley D. Searching ClinicalTrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform to inform systematic reviews: what are the optimal search approaches? J Med Libr Assoc 2014; 102(3): 177-183.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Suchen in Studienregistern nach Studien zu neu zugelassenen Arzneimitteln: Arbeitspapier; Auftrag GA14-01 [online]. 03.02.2016 [Zugriff: 03.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 361). URL: [https://www.iqwig.de/download/GA14-01\\_Arbeitspapier\\_Suchen-in-Studienregistern-nach-Studien-zu-neu-zugelassenen-Arzneimitteln.pdf](https://www.iqwig.de/download/GA14-01_Arbeitspapier_Suchen-in-Studienregistern-nach-Studien-zu-neu-zugelassenen-Arzneimitteln.pdf).
7. 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.
8. Rothrock NE, Jensen SE, Beaumont JL, Abernethy AP, Jacobsen PB, Syrjala K et al. Development and initial validation of the NCCN/FACT symptom index for advanced kidney cancer. Value Health 2013; 16(5): 789-796.
9. Cella D, Yount S, Du H, Dhanda R, Gondek K, Langefeld K et al. Development and validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). J Support Oncol 2006; 4(4): 191-199.
10. Rao D, Butt Z, Rosenbloom S, Robinson D Jr, Von Roenn J, Kuzel TM et al. A comparison of the Renal Cell Carcinoma-Symptom Index (RCC-SI) and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). J Pain Symptom Manage 2009; 38(2): 291-298.

11. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2008; 26(22): 3763-3769.
12. Butt Z, Peipert J, Webster K, Chen C, Cella D. General population norms for the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). *Cancer* 2013; 119(2): 429-437.
13. Kaiser K, Beaumont JL, Webster K, Yount SE, Wagner LI, Kuzel TM et al. Development and validation of the functional assessment of cancer therapy-antiangiogenesis subscale. *Cancer Med* 2015; 4(5): 690-698.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cabozantinib (Nierenzellkarzinom): Addendum zum Auftrag A16-69; Auftrag A17-10 [online]. 30.03.2017 [Zugriff: 12.05.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 500). URL: [https://www.iqwig.de/download/A17-10\\_Cabozantinib\\_Addendum-zum-Auftrag-A16-69\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-10_Cabozantinib_Addendum-zum-Auftrag-A16-69_V1-0.pdf).
15. Ipsen Pharma. Cabozantinib (CABOMETYX) 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2016 [Zugriff: 31.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Robert Koch-Institut. Kapitel 3.21: Niere C64 [online]. In: Krebs in Deutschland 2011/2012, 10. Ausgabe. [Zugriff: 21.08.2017]. URL: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2015/kid\\_2015\\_c64\\_niere.pdf](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c64_niere.pdf).
17. National Comprehensive Cancer Center. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: version 2.2017.
18. Iomedico. Tumour registry advanced renal cell carcinoma RCC registry fifteenth interim report 05/2015. 2015.
19. Iomedico. Tumorregister: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom; eingesetzte Substanzen im zeitlichen Verlauf; Report Q1 2017. 2017.
20. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 07.2017 [Zugriff: 22.08.2017]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2015Bund\\_Juli\\_2017.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juli_2017.pdf).
21. Statistisches Bundesamt. Datenbankabfrage: Tabellen Code 12411-0005; Bevölkerung: Deutschland, Stichtag (31.12.2015) [online]. [Zugriff: 22.08.2017]. URL: <https://www-genesis.destatis.de>.
22. Novartis Pharma. Everolimus (Afinitor) 2,5/5/10 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 05.2017 [Zugriff: 18.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

23. Bristol-Myers-Squibb Pharma. Nivolumab (OPDIVO) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 06.2017 [Zugriff: 17.07.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
24. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Körpermaße nach Alter und Geschlecht; Stand: 2013 [online]. [Zugriff: 24.08.2017]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.
25. Exelixis. A phase 3, randomized, controlled study of cabozantinib (XL184) vs everolimus in subjects with metastatic renal cell carcinoma that has progressed after prior VEGFR tyrosine kinase inhibitor therapy: study XL184-308; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
26. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2015; 373(19): 1803-1813.



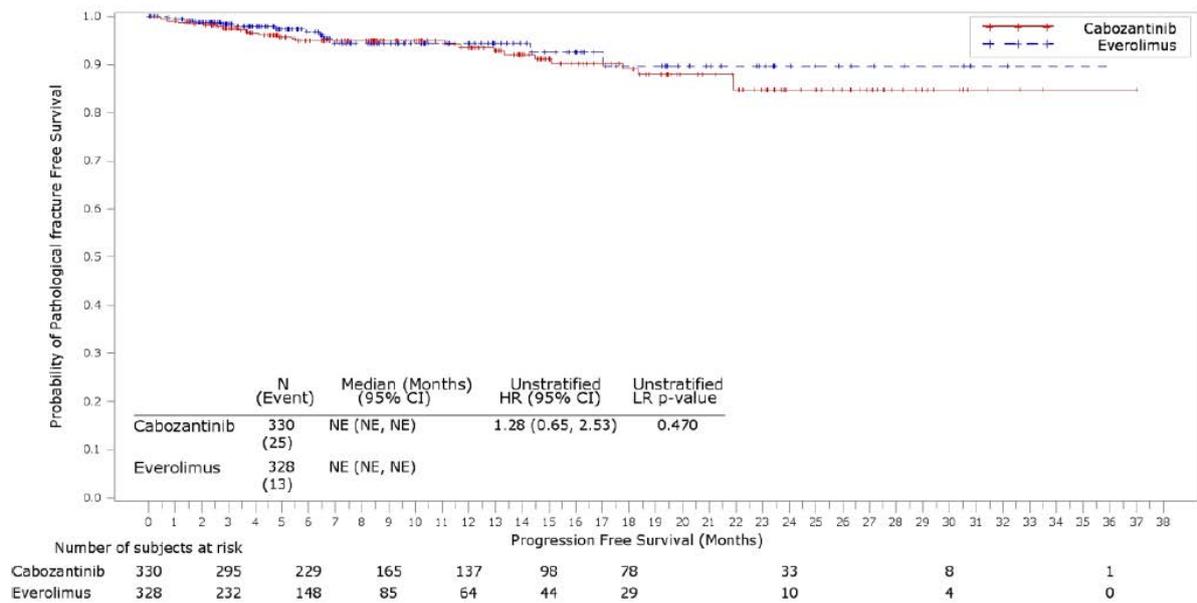


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten einer pathologischen Fraktur aus der Studie METEOR (3. Datenschnitt: 02.10.2016)

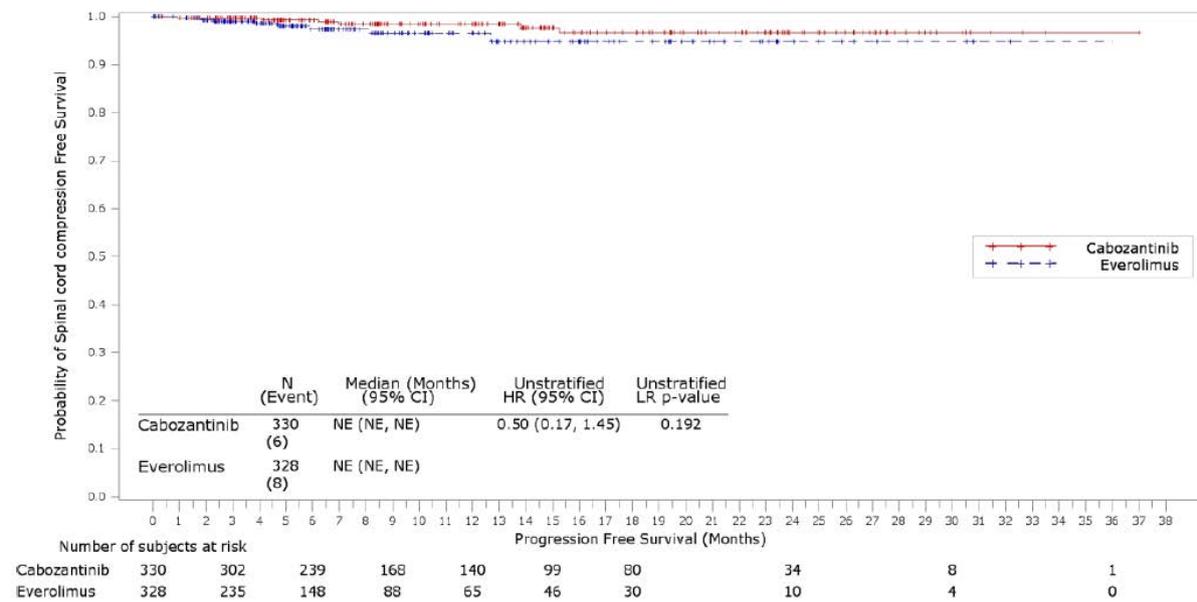


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten einer Rückenmarkskompression aus der Studie METEOR (3. Datenschnitt: 02.10.2016)

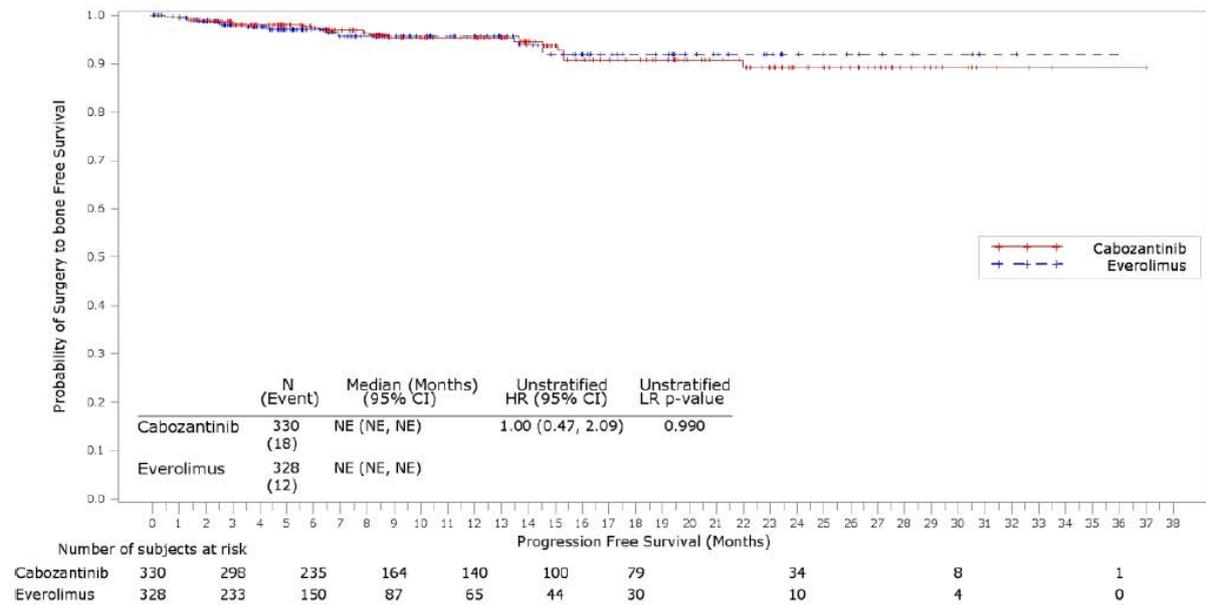


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten eines operativen Eingriffs am Knochen aus der Studie METEOR (3. Datenschnitt: 02.10.2016)

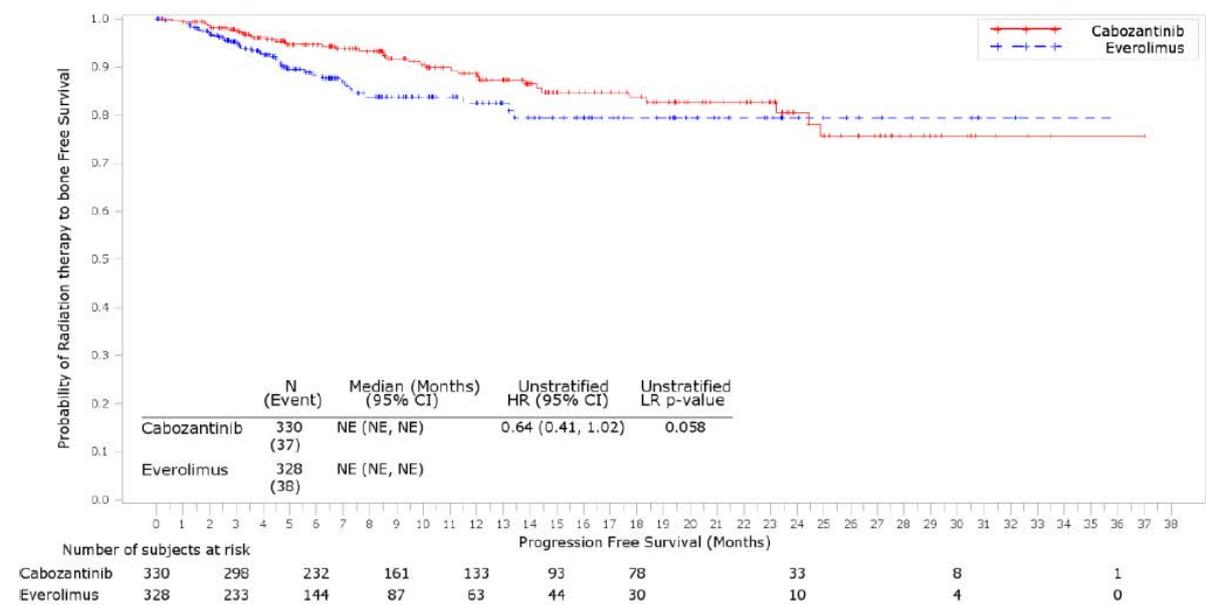


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten einer Knochenbestrahlung aus der Studie METEOR (3. Datenschnitt: 02.10.2016)

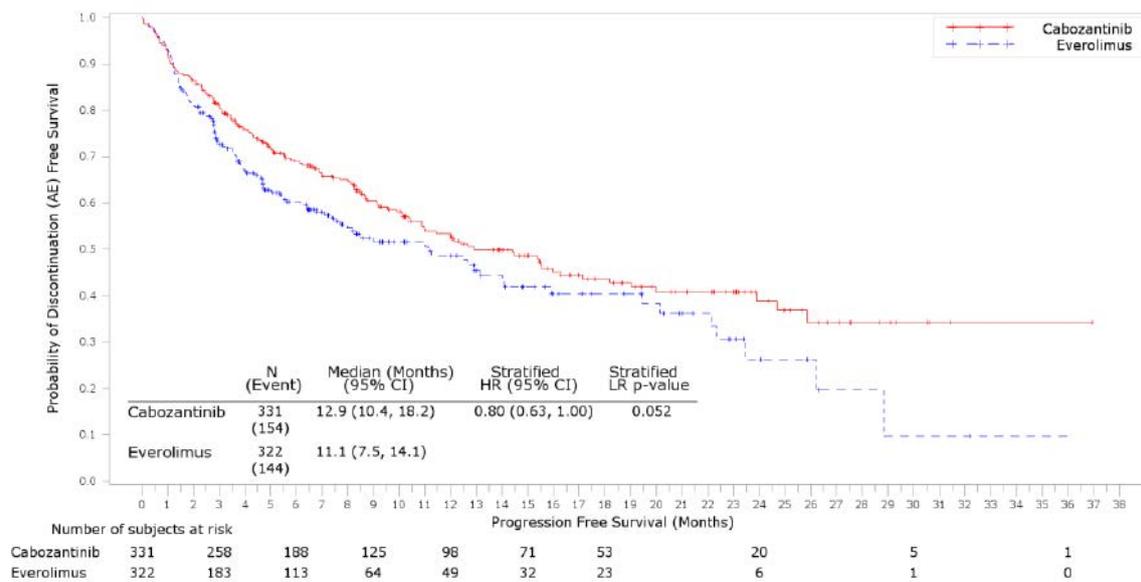


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum 1. SUE (ohne Ereignisse, welche als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden) aus der Studie METEOR (3. Datenschnitt: 02.10.2016)

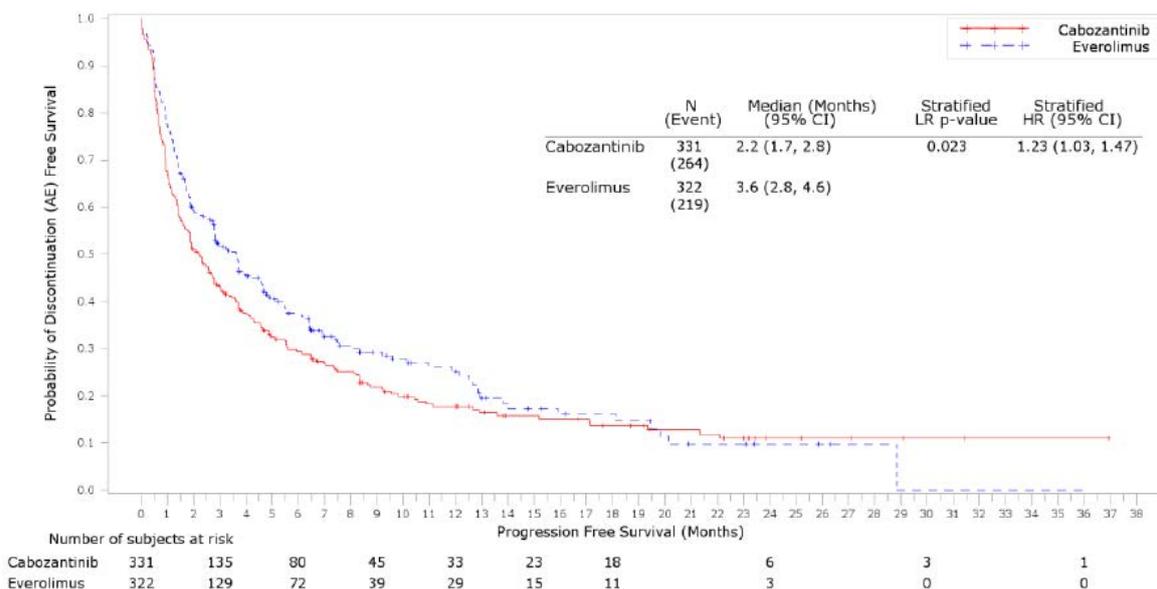


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum 1. schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (ohne Ereignisse, welche als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden) aus der Studie METEOR (3. Datenschnitt: 02.10.2016)

## Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 22: Häufige UE (in der SOC und im PT  $\geq 10\%$  in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	
	Cabozantinib N = 331 <sup>b</sup>	Everolimus N = 322 <sup>b</sup>
<b>METEOR</b>		
<b>Gesamtrate UE</b>	331 (100)	321 (100)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	90 (27)	142 (44)
Anaemie	67 (20)	130 (40)
Herzerkrankungen	35 (11)	29 (9,0)
Endokrine Erkrankungen	84 (25)	4 (1,2)
Hypothyreose	76 (23)	3 (0,9)
Augenerkrankungen	40 (12)	33 (10)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	313 (95)	250 (78)
Abdominalschmerz	64 (19)	36 (11)
Obstipation	96 (29)	66 (20)
Diarrhoe	249 (75)	95 (30)
Dyspepsie	44 (13)	17 (5,3)
Flatulenz	34 (10)	7 (2,2)
Uebelkeit	175 (53)	94 (29)
Stomatitis	73 (22)	80 (25)
Erbrechen	116 (35)	50 (16)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	289 (87)	268 (83)
Asthenie	64 (19)	54 (17)
Ermuedung	198 (60)	155 (48)
Schleimhautentzuendung	66 (20)	74 (23)
Oedem peripher	43 (13)	76 (24)
Fieber	38 (11)	59 (18)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	161 (49)	157 (49)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	71 (21)	40 (12)
Untersuchungen	211 (64)	150 (47)
Alaninaminotransferase erhoehrt	56 (17)	22 (6,8)
Aspartataminotransferase erhoehrt	61 (18)	22 (6,8)
Kreatinin im Blut erhoehrt	21 (6,3)	43 (13)
Gewicht erniedrigt	115 (35)	43 (13)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Häufige UE (in der SOC und im PT  $\geq 10\%$  in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus (Fortsetzung)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cabozantinib N = 331 <sup>b</sup>	Everolimus N = 322 <sup>b</sup>
<b>METEOR</b>		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	231 (70)	213 (66)
Appetit vermindert	161 (49)	116 (36)
Hyperglykaemie	19 (5,7)	62 (19)
Hypertriglyzeridaemie	21 (6,3)	42 (13)
Hypokaliaemie	39 (12)	22 (6,8)
Hypomagnesiaemie	56 (17)	5 (1,6)
Hypophosphataemie	36 (11)	19 (5,9)
Sklettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	203 (61)	174 (54)
Arthralgie	47 (14)	51 (16)
Rueckenschmerzen	70 (21)	49 (15)
Muskelspasmen	47 (14)	17 (5,3)
Schmerz in einer Extremitaet	54 (16)	33 (10)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	44 (13)	37 (11)
Erkrankungen des Nervensystems	187 (56)	122 (38)
Schwindelgefuehl	45 (14)	21 (6,5)
Geschmacksstoerung	81 (24)	29 (9,0)
Kopfschmerz	45 (14)	43 (13)
Psychiatrische Erkrankungen	86 (26)	80 (25)
Schlaflosigkeit	33 (10)	34 (11)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	84 (25)	88 (27)
Proteinurie	51 (15)	32 (9,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	204 (62)	223 (69)
Husten	74 (22)	112 (35)
Dysphonie	72 (22)	17 (5,3)
Dyspnoe	70 (21)	96 (30)
Epistaxis	15 (4,5)	46 (14)
Pneumonitis	0 (0)	34 (11)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	247 (75)	208 (65)
trockene Haut	37 (11)	35 (11)
palmar-plantares Erythroedemesyndrom	145 (44)	19 (5,9)
Pruritus	28 (8,5)	49 (15)
Ausschlag	57 (17)	94 (29)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Häufige UE (in der SOC und im PT  $\geq 10\%$  in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus (Fortsetzung)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cabozantinib N = 331 <sup>b</sup>	Everolimus N = 322 <sup>b</sup>
<b>METEOR</b>		
Gefaesserkrankungen	157 (47)	53 (16)
Hypertonie	123 (37)	26 (8,1)
a: MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: 1 Patient, der zur Behandlung von Everolimus randomisiert wurde, erhielt die Behandlung Cabozantinib. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 23: Häufige SUE (in der SOC und im PT  $\geq 1$  % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cabozantinib N = 331 <sup>b</sup>	Everolimus N = 322 <sup>b</sup>
<b>METEOR</b>		
<b>Gesamtrate SUE</b>	162 (49)	154 (48)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (3,0)	13 (4,0)
Anaemie	8 (2,4)	13 (4,0)
Herzerkrankungen	8 (2,4)	9 (2,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	43 (13)	19 (5,9)
Abdominalschmerz	12 (3,6)	3 (0,9)
Diarrhoe	7 (2,1)	2 (0,6)
Uebelkeit	8 (2,4)	2 (0,6)
Erbrechen	6 (1,8)	4 (1,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	32 (9,7)	28 (8,7)
Asthenie	5 (1,5)	1 (0,3)
Ermuedung	6 (1,8)	5 (1,6)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	6 (1,8)	7 (2,2)
Schmerz	5 (1,5)	4 (1,2)
Fieber	4 (1,2)	6 (1,9)
Leber- und Gallenerkrankungen	5 (1,5)	4 (1,2)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	33 (10)	38 (12)
Pneumonie	9 (2,7)	13 (4,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	17 (5,1)	8 (2,5)
Sturz	4 (1,2)	2 (0,6)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	23 (6,9)	20 (6,2)
Dehydratation	3 (0,9)	7 (2,2)
Hyperkalziaemie	4 (1,2)	4 (1,2)
Hyponatriaemie	6 (1,8)	2 (0,6)
Skellettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	19 (5,7)	15 (4,7)
Rueckenschmerzen	7 (2,1)	4 (1,2)
pathologische Fraktur	4 (1,2)	1 (0,3)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	32 (9,7)	31 (9,6)
Metastasen im Zentralnervensystem	2 (0,6)	5 (1,6)
Nierenzellkarzinom	13 (3,9)	11 (3,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Häufige SUE (in der SOC und im PT  $\geq 1$  % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus (Fortsetzung)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cabozantinib N = 331 <sup>b</sup>	Everolimus N = 322 <sup>b</sup>
<b>METEOR</b>		
Erkrankungen des Nervensystems	18 (5,4)	9 (2,8)
Rueckenmarkskompression	2 (0,6)	4 (1,2)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (1,2)	2 (0,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 (2,1)	10 (3,1)
Nierenversagen akut	0 (0)	5 (1,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	33 (10)	36 (11)
Dyspnoe	9 (2,7)	13 (4,0)
Pleuraerguss	13 (3,9)	7 (2,2)
Pneumonitis	0 (0)	8 (2,5)
Pneumothorax	4 (1,2)	2 (0,6)
Lungenembolie	7 (2,1)	1 (0,3)
Gefaesserkrankungen	8 (2,4)	2 (0,6)
tiefe Beinvenenthrombose	4 (1,2)	0 (0)
<p>a: MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen  b: 1 Patient, der zur Behandlung von Everolimus randomisiert wurde, erhielt die Behandlung Cabozantinib.  MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;  PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;  SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 24: Häufige schwere UE, CTCAE-Grad 3–4 (in der SOC und im PT  $\geq 2$  % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cabozantinib N = 331 <sup>b</sup>	Everolimus N = 322 <sup>b</sup>
<b>METEOR</b>		
<b>Gesamtrate schwere UE CTCAE-Grad 3–4</b>	236 (71)	196 (61)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	29 (8,8)	60 (19)
Anaemie	22 (6,6)	55 (17)
Herzerkrankungen	5 (1,5)	10 (3,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	82 (25)	36 (11)
Abdominalschmerz	13 (3,9)	5 (1,6)
Diarrhoe	44 (13)	8 (2,5)
Uebelkeit	16 (4,8)	1 (0,3)
Stomatitis	8 (2,4)	7 (2,2)
Erbrechen	7 (2,1)	3 (0,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	71 (21)	61 (19)
Asthenie	15 (4,5)	8 (2,5)
Ermuedung	36 (11)	24 (7,5)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	8 (2,4)	8 (2,5)
Schleimhautentzuendung	5 (1,5)	11 (3,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	7 (2,1)	4 (1,2)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	32 (9,7)	36 (11)
Pneumonie	6 (1,8)	12 (3,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (3,3)	7 (2,2)
Untersuchungen	58 (18)	40 (12)
Alaninaminotransferase erhoehrt	8 (2,4)	1 (0,3)
Amylase erhoehrt	7 (2,1)	2 (0,6)
Gamma-Glutamyltransferase erhoehrt	5 (1,5)	12 (3,7)
Lipase erhoehrt	9 (2,7)	3 (0,9)
Gewicht erniedrigt	10 (3,0)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Häufige schwere UE, CTCAE-Grad 3–4 (in der SOC und im PT  $\geq 2$  % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus (Fortsetzung)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cabozantinib N = 331 <sup>b</sup>	Everolimus N = 322 <sup>b</sup>
<b>METEOR</b>		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	76 (23)	62 (19)
Appetit vermindert	10 (3,0)	3 (0,9)
Dehydratation	2 (0,6)	8 (2,5)
Hyperglykaemie	3 (0,9)	16 (5,0)
Hyperkaliaemie	6 (1,8)	7 (2,2)
Hypertriglyzeridaemie	4 (1,2)	10 (3,1)
Hypokalzaemie	8 (2,4)	0 (0)
Hypokaliaemie	16 (4,8)	6 (1,9)
Hypomagnesiaemie	16 (4,8)	0 (0)
Hyponatriaemie	16 (4,8)	8 (2,5)
Hypophosphataemie	12 (3,6)	8 (2,5)
Skellett-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	29 (8,8)	22 (6,8)
Rueckenschmerzen	9 (2,7)	7 (2,2)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	12 (3,6)	15 (4,7)
Erkrankungen des Nervensystems	23 (6,9)	14 (4,3)
Synkope	8 (2,4)	2 (0,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	20 (6,0)	10 (3,1)
Proteinurie	10 (3,0)	3 (0,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	34 (10)	35 (11)
Dyspnoe	11 (3,3)	14 (4,3)
Pleuraerguss	10 (3,0)	7 (2,2)
Lungenembolie	10 (3,0)	1 (0,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	31 (9,4)	8 (2,5)
palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	28 (8,5)	3 (0,9)
Gefaesserkrankungen	56 (17)	14 (4,3)
Hypertonie	51 (15)	12 (3,7)
a: MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: 1 Patient, der zur Behandlung von Everolimus randomisiert wurde, erhielt die Behandlung Cabozantinib. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 25: Häufige UE, welche zum Therapieabbruch führten (im PT  $\geq$  1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Everolimus

Studie PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cabozantinib N = 331 <sup>b</sup>	Everolimus N = 322 <sup>b</sup>
<b>METEOR</b>		
<b>Gesamtrate UE, welche zum Therapieabbruch führten (inkl. Progression der Grunderkrankung)</b>	91 (27,5)	95 (29,5)
Ermuedung	10 (3,0)	7 (2,2)
Diarrhoe	8 (2,4)	3 (0,9)
Appetit vermindert	7 (2,1)	5 (1,6)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	7 (2,1)	8 (2,5)
Asthenie	6 (1,8)	2 (0,6)
Dyspnoe	4 (1,2)	6 (1,9)
Proteinurie	4 (1,2)	0 (0)
Pneumonie	1 (0,3)	5 (1,6)
Anaemie	0 (0)	6 (1,9)
interstitielle Lungenerkrankung	0 (0)	4 (1,2)
Pneumonitis	0 (0)	7 (2,2)
Nierenversagen akut	0 (0)	4 (1,2)
a: MedDRA-Version 17.0; PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: 1 Patient, der zur Behandlung von Everolimus randomisiert wurde, erhielt die Behandlung Cabozantinib. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

## **Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 3 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 4 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

### **Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen**

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?