

IQWiG-Berichte – Nr. 664

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

Dossierbewertung

Auftrag: A18-37
Version: 1.0
Stand: 13.09.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

06.06.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-37

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

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 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Anne Hüning
- Judith Gibbert
- Charlotte Guddat
- Tatjana Hermanns
- Stefan Kobza
- Petra Kohlepp
- Regine Potthast
- Volker Vervölgyi

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mittlerem Risiko	8
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	8
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	9
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	9
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	21
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	21
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial	22
2.3.2.3 Ergebnisse.....	24
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	27
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	30
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	31
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	33
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	34
2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko	35
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	35
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	35
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	35
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	35
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	35
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	37
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1).....	37
2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 B)	37

2.6.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	37
2.6.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	38
2.6.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	41
2.6.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	41
2.6.2.3.2	Studienpool	43
2.6.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
2.6.2.4.1	Studiendesign und Population.....	43
2.6.2.4.2	Verzerrungspotenzial	44
2.6.2.4.3	Ergebnisse	45
2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	49
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	49
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	49
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	49
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	49
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	50
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	51
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	51
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	51
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	51
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	51
3	Kosten der Therapie	52
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2).....	52
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	52
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	52
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	52
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	55

3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	56
3.2.1	Behandlungsdauer	56
3.2.2	Verbrauch	56
3.2.3	Kosten.....	57
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	57
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	57
3.2.6	Versorgungsanteile	57
3.3	Konsequenzen für die Bewertung	58
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung	59
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete	59
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	59
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	61
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	62
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	62
5	Literatur	65
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven		69
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen		71
Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)		73

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Cabozantinib	3
Tabelle 3: Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	7
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Cabozantinib	8
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Sunitinib.....	9
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Sunitinib	10
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Sunitinib	11
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Sunitinib	17
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Sunitinib	18
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Sunitinib	20
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Sunitinib	21
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Sunitinib....	22
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Sunitinib	23
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Sunitinib (3. Datenschnitt vom 01.07.2017)	25
Tabelle 15: Subgruppen (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Sunitinib (3. Datenschnitt vom 01.07.2017)	29
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Cabozantinib vs. Sunitinib.....	32
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib.....	33
Tabelle 18: Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	36
Tabelle 19: Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	60
Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	61
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient	62
Tabelle 22: Häufige schwere UEs, CTCAE-Grad ≥ 3 (in der SOC oder im PT ≥ 3 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Sunitinib (3. Datenschnitt vom 01.07.2017).....	71

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben in der Studie CABOSUN (3. Datenschnitt vom 01.07.2017).....	69
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum 1. schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne Progressionsereignisse der Grunderkrankung) in der Studie CABOSUN (3. Datenschnitt vom 01.07.2017).....	69
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zu UEs, die zum Therapieabbruch führen (ohne Progressionsereignisse der Grunderkrankung) in der Studie CABOSUN (3. Datenschnitt vom 01.07.2017).....	70

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	Adverse Event
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTEP	Cancer Therapy Evaluation Program
EAU	European Association of Urology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IE	Internationale Einheit
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
KI	Konfidenzintervall
MET-IHC-Status	Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-Status (MET: Mesenchymal-epithelial Transition)
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
NCI	National Cancer Institute
PFS	progressionsfreies Überleben
PT	Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCC	Renal Cell Carcinoma
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
SAP	statistischer Analyseplan
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T3	Tumorstadium 3
T4	Tumorstadium 4
UE	unerwünschtes Ereignis

Abkürzung	Bedeutung
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 06.06.2018 übermittelt.

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 zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

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).

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

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 B (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
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 pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 06.06.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko.

Für die Bewertung ergeben sich entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA 2 Fragestellungen. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Cabozantinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	nicht vorbehandelte Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und mittlerem Risiko (1–2 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien) ^b	Bevacizumab + Interferon alfa-2a oder Pazopanib oder Sunitinib
2	nicht vorbehandelte Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und hohem Risiko (≥ 3 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien) ^c	Temsirolimus

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: In der Bewertung bezeichnet als: „Patientinnen und Patienten mit mittlerem Risiko“.
c: In der Bewertung bezeichnet als: „Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko“.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mittlerem Risiko

Studienpool und Studiencharakteristika

Für die Fragestellung 1 legt der pU die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) CABOSUN vor, in der Cabozantinib mit Sunitinib verglichen wird. Eingeschlossen wurden 157 erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, klarzelligem Nierenzellkarzinom mit mittlerem (81 % der Patientinnen und

Patienten je Arm) oder hohem Risiko (19 % der Patientinnen und Patienten je Arm) gemäß International-Metastatic-Renal-Cell-Carcinoma-Database-Consortium(IMDC)-Kriterien.

Primärer Endpunkt der Studie CABOSUN war das progressionsfreie Überleben (PFS), patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen. Endpunkte aus der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.

Die Studie CABOSUN war zunächst nicht als Zulassungsstudie geplant. Durch die nachträgliche Zulassungsbeantragung ergaben sich Besonderheiten vor allem in der Dokumentation der Methoden und Ergebnisse sowie in der Ergebnisauswertung, die zu Limitationen bei der Interpretierbarkeit der Studiendaten führt.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie CABOSUN als hoch eingestuft. Daher wird auch das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtüberleben, schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs als hoch eingestuft. Für SUEs und spezifische UEs liegen keine verwertbaren Daten vor. Es wurden keine patientenrelevanten Endpunkte aus der Kategorie Morbidität und keine Endpunkte aus der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben.

Ergebnisse

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Cabozantinib gegenüber Sunitinib. Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor(MET-IHC)-Status vor. Für Patientinnen und Patienten mit einem positiven MET-IHC-Status ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Für Patientinnen oder Patienten mit negativem MET-IHC-Status ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Für einen relativ hohen Anteil der Patientinnen und Patienten (17 %) liegen in der Studie CABOSUN keine Angaben zum MET-IHC-Status vor. Der Anteil ist zudem zwischen den beiden Behandlungsarmen ungleich verteilt (Cabozantinib: 10 %; Sunitinib: 23 %). Es ist nicht auszuschließen, dass sich dieses Ungleichgewicht – insbesondere im Hinblick auf das offene Design der Studie CABOSUN – in Abhängigkeit von der jeweils zugeteilten Behandlungsgruppe ergeben hat. Der Effekt für Patientinnen und Patienten mit positivem MET-IHC-Status wird dadurch nicht infrage gestellt. Die Unsicherheit führt jedoch dazu, dass das Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib für Patientinnen und Patienten mit positivem MET-IHC-Status als nicht quantifizierbar beurteilt wird.

Morbidität

In der Studie CABOSUN wurden keine patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie Morbidität erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie CABOSUN wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- SUEs

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

- Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Cabozantinib und Sunitinib. Für diesen Endpunkt zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Cabozantinib gegenüber Sunitinib. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Cabozantinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Abbruch wegen UEs

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

- Spezifische UEs

Aufgrund der Besonderheiten bei der Erhebung der UEs wäre die Auswahl spezifischer UEs nur auf Basis der häufigen UEs aus der Kategorie der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) möglich. Es liegen jedoch hierzu keine verwertbaren Daten vor. Zwar stellt der pU für ausgewählte spezifische UEs Überlebenszeitanalysen dar, die er anhand von auffälligen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt hat, eine vollständige Auflistung aller UEs inklusive Überlebenszeitanalysen fehlt jedoch. Daher ist im Hinblick auf die unterschiedlichen Beobachtungszeiten keine Auswahl spezifischer UEs möglich. Es ergibt sich damit kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko

Für Fragestellung 2 legt der pU keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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:

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mittlerem Risiko

In der Gesamtschau der verwertbaren Daten ergeben sich ausschließlich positive Effekte für Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib. Diese liegen für Patientinnen und Patienten mit einem positiven MET-IHC-Status für den Endpunkt Gesamtüberleben und für Frauen für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) vor. Eine zusammenfassende Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung beider Effektmodifikationen für die 2 Endpunkte ist nicht sinnvoll möglich. Aufgrund des tödlichen Verlaufs der Erkrankung wird dem Endpunkt Gesamtüberleben in der vorliegenden Situation ein größerer Stellenwert zugeschrieben, sodass dieser Endpunkt vorrangig betrachtet wird. Dies hat zur Folge, dass für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen ausschließlich das Merkmal MET-IHC-Status aufgrund der Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben herangezogen wird.

Zusammenfassend ergibt sich für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und mittlerem Risiko und einem positiven MET-IHC-Status ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zu der Einschätzung des nicht quantifizierbaren Zusatznutzens trägt auch bei, dass keine patientenrelevanten oder keine Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben wurden und die SUEs nicht verwertbar sind. Für die weiteren Patientinnen und Patienten der Zielpopulation (Patientinnen und Patienten mit negativem MET-IHC-Status) ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko

Der pU legt für Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Tabelle 3: Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
 b: In der Bewertung bezeichnet als: „Patientinnen und Patienten mit mittlerem Risiko“.
 c: In der Bewertung bezeichnet als: „Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko“.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; MET-IHC-Status: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-Status; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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 zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko.

Für die Bewertung ergeben sich entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA 2 Fragestellungen. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Cabozantinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	nicht vorbehandelte Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und mittlerem Risiko (1–2 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien) ^b	Bevacizumab + Interferon alfa-2a oder Pazopanib oder Sunitinib
2	nicht vorbehandelte Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und hohem Risiko (≥ 3 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien) ^c	Temsirolimus

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: In der Bewertung bezeichnet als: „Patientinnen und Patienten mit mittlerem Risiko“.
c: In der Bewertung bezeichnet als: „Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko“.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie in beiden Fragestellungen. Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der in Tabelle 4 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt (siehe Abschnitt 2.6.1).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mittlerem Risiko

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Cabozantinib (Stand zum 20.04.2018)
- bibliografische Recherche zu Cabozantinib (letzte Suche am 04.04.2018)
- Suche in Studienregistern zu Cabozantinib (letzte Suche am 04.04.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Cabozantinib (letzte Suche am 22.06.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

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

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

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studie CABOSUN (NCT01835158)	ja ^a	nein ^b	ja ^b
a: Die Studie CABOSUN war ursprünglich nicht als Zulassungsstudie geplant. b: Die Studie wurde durch die Alliance for Clinical Trials in Oncology (im Weiteren als „Alliance“ benannt) durchgeführt. Die Prüfmedikation wurde von Exelixis Inc., dem Entwickler von Cabozantinib, zur Verfügung gestellt. Exelixis hat die Zulassungs- und Vermarktungsrechte für Gebiete außerhalb der USA, Kanada und Japan an den für das Dossier verantwortlichen pU Ipsen Pharma übertragen. pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Cabozantinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der RCT CABOSUN und stimmt mit dem des pU überein.

In die Studie CABOSUN wurden Patientinnen und Patienten mit mittlerem Risiko (81 %) und Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko (19 %) eingeschlossen. Daten für die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit mittlerem Risiko liegen nicht vor. Da der Anteil der nicht relevanten Teilpopulation geringer als 20 % ist, werden für die Ableitung des Zusatznutzens für Fragestellung 1 die Daten der Gesamtpopulation herangezogen. Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU überein.

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Sunitinib

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CABOSUN	RCT, offen, parallel	nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, klarzelligem Nierenzellkarzinom, mittleres oder hohes Risiko gemäß IMDC-Kriterien ^b und einem ECOG Performance Status 0 bis 2	Cabozantinib (N = 79) Sunitinib (N = 78)	Screening: k. A. Behandlung: solange der klinische Nutzen bestehen bleibt, und solange keine inakzeptable Toxizität auftritt oder bis eine nachfolgende systemische neoplastische Therapie erforderlich ist Beobachtung ^c : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	77 Studienzentren in den Vereinigten Staaten von Amerika 07/2013–laufend ^d	primär: progressionsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, UEs
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Die Zuordnung zum mittleren Risiko erfolgte bei Zutreffen von 1 bis 2 Kriterien (Risikofaktoren) der folgenden IMDC-Kriterien, die Zuordnung zum hohen Risiko bei Zutreffen von ≥ 3 Kriterien (Risikofaktoren): Zeitraum von Diagnose bis zur Systemtherapie < 1 Jahr, Hämoglobin niedriger als der Normwert, korrigiertes Serumkalzium höher als der Normwert, Karnofsky Performance Status < 80 %, Neutrophilen-Anzahl höher als der Normwert, Blutplättchenanzahl höher als der Normwert.</p> <p>c: Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 der vorliegenden Nutzenbewertung beschrieben.</p> <p>d: Die finalen Datenschnitte zum progressionsfreien Überleben und zu den UEs erfolgten am 15.09.2016 und zum Gesamtüberleben am 13.01.2017. Für die UEs erfolgte am 13.01.2017 eine zusätzliche Auswertung. Am 01.07.2017 wurde eine Follow-up-Analyse durchgeführt. Die Nachbeobachtungsphase ist derzeit laufend.</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Sunitinib

Studie	Intervention	Vergleich
CABOSUN	60 mg Cabozantinib, 1-mal/Tag, oral (Patientinnen und Patienten sollten mindestens 2 Stunden vor und 1 Stunde nach der Einnahme keine Nahrung zu sich nehmen)	50 mg Sunitinib, 1-mal/Tag, oral 6-wöchiger Zyklus: 4 Wochen Behandlung, gefolgt von 2 Wochen Behandlungspause (Gabe erfolgt unabhängig von den Mahlzeiten)
	Dosisreduktion und -unterbrechung war bei inakzeptabler Toxizität möglich: 1. Dosisreduktion: von 60 mg auf 40 mg 2. Dosisreduktion: von 40 mg auf 20 mg ▪ nach einer Dosisreduktion erfolgte keine Reeskalation ▪ Dosisunterbrechung aufgrund von UE und abhängig vom CTCAE-Grad ▪ Therapieabbruch sofern weitere Dosisreduktionen notwendig waren oder bei Dosisunterbrechungen ≥ 6 Wochen, sowie mindestens 4 Wochen vor einer Operation	Dosisreduktion ^a und -unterbrechung war bei inakzeptabler Toxizität möglich: 1. Dosisreduktion: von 50 mg auf 37,5 mg 2. Dosisreduktion: von 37,5 mg auf 25 mg ▪ nach einer Dosisreduktion erfolgte keine Reeskalation ▪ Dosisunterbrechung aufgrund von UE und abhängig vom CTCAE-Grad ▪ Therapieabbruch sofern weitere Dosisreduktionen notwendig waren oder bei Dosisunterbrechungen ≥ 6 Wochen, sowie mindestens 4 Wochen vor einer Operation
	Nicht erlaubte Vorbehandlung ▪ systemische Therapie bei Nierenzellkarzinom (Bisphosphonate oder Denosumab waren als unterstützende Therapien erlaubt) ▪ starke CYP3A4-Induktoren innerhalb von 12 Tagen vor Studieneinschluss ▪ starke CYP3A4-Inhibitoren innerhalb von 7 Tagen vor Studieneinschluss	
	Erlaubte Vorbehandlung ▪ Strahlentherapie, wenn diese mindestens 14 bis 90 Tage (abhängig vom jeweiligen Bestrahlungsfeld) vor Registrierung beendet wurde	
	Begleitbehandlung ▪ Kalium, Magnesium, Kalzium und Phosphor zur Aufrechterhaltung des Elektrolythaushalts	
	Eingeschränkt erlaubte Begleitbehandlung Folgende Behandlungen sollten vermieden werden: ▪ Arzneimittel mit hoher Plasmaproteinbindung (z. B. Warfarin) bei Cabozantinib-Gabe ▪ Antiarrhythmika bei Sunitinib-Gabe ▪ Medikamente, die starke Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A4 sind	
	Nicht erlaubte Begleitbehandlung ▪ palliative Strahlentherapie ▪ Chemotherapeutika oder Hormone ^b	
a: Gemäß Fachinformation [3] sind abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit außerdem Dosisanpassungen auf 75 mg/Tag möglich.		
b: Ausnahmen hierzu sind Steroide bei Niereninsuffizienz, Hormongabe zur Behandlung anderer Indikationen, Dexamethason als Antiemetikum		
CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Studiencharakteristika

Studiendesign

Die Studie CABOSUN ist eine 2-armige, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene multizentrische Phase-II-Studie, die ausschließlich in den Vereinigten Staaten von Amerika

durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, klarzelligem Nierenzellkarzinom. Die Patientinnen und Patienten wiesen entweder ein mittleres (81 % der Patientinnen und Patienten je Arm) oder hohes Risiko (19 % der Patientinnen und Patienten je Arm) gemäß IMDC-Kriterien sowie einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status 0 bis 2 auf. Patientinnen und Patienten mit einem nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom oder einem ECOG Performance Status > 2 wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Es wurden insgesamt 157 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme Cabozantinib und Sunitinib randomisiert. Eine Stratifizierung erfolgte anhand der An- oder Abwesenheit von Knochenmetastasen zu Studienbeginn und der Zugehörigkeit zur jeweiligen IMDC-Risikogruppe (mittleres Risiko / hohes Risiko).

Die Anwendungen von Cabozantinib und Sunitinib entsprachen weitgehend den Angaben der jeweiligen Fachinformationen [3,4]. Gemäß der Fachinformation von Sunitinib ist allerdings abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit eine Erhöhung der täglichen Dosis auf maximal 75 mg möglich [3]. Diese Dosierung war in der Studie für Sunitinib nicht vorgesehen.

Eine begleitende Studienbehandlung mit weiteren antineoplastischen Therapien wie eine palliative Strahlentherapie und Chemotherapeutika war in der Studie nicht erlaubt. Die Behandlung mit Cabozantinib oder Sunitinib wurde in beiden Studienarmen fortgeführt, solange ein klinischer Nutzen bestand und keine inakzeptablen Toxizitäten auftraten.

Ein Behandlungswechsel zwischen Vergleichs- und Prüfintervention war gemäß Studienprotokoll nicht vorgesehen. Die Folgetherapien (Strahlentherapie, Operationen und systemische antineoplastische Therapien) der Patientinnen und Patienten wurden in der Studie dokumentiert. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts (15.09.2016) erhielten 49 (62 %) Patientinnen und Patienten im Cabozantinib-Arm und 47 (60 %) Patientinnen und Patienten im Sunitinib-Arm bereits eine Folgetherapie.

Primärer Endpunkt der Studie CABOSUN war das progressionsfreie Überleben (PFS), patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen. Es wurden keine patientenrelevanten Endpunkte aus der Kategorie Morbidität und keine Endpunkte aus der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben.

Historie der Studie

Die Studie CABOSUN wurde von der Alliance for Clinical Trials in Oncology (Alliance) im Rahmen eines Entwicklungsprogramms für Krebstherapien (Cancer Therapy Evaluation Program [CTEP]) des National Cancer Institute (NCI) durchgeführt. Die Studienmedikation für den Interventionsarm (Cabozantinib) wurde von Exelixis, dem Hersteller von Cabozantinib, im

Rahmen einer Forschungs- und Entwicklungsvereinbarung mit NCI-CTEP zur Verfügung gestellt. Exelixis selbst war jedoch an der Studiendurchführung nicht beteiligt.

Die Ergebnisse zum PFS dieser Studie, die von der Alliance nach Auftreten von 123 PFS-Ereignissen im April 2016 ausgewertet und publiziert wurden [5], veranlassten Exelixis dazu, eine Zulassung von Cabozantinib für nicht vorbehandelte Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom anzustreben. Nach erfolgreicher Zulassung hat Exelixis die Zulassungs- und Vermarktungsrechte für Gebiete außerhalb der USA, Kanada und Japan an den für das Dossier verantwortlichen pU Ipsen Pharma übertragen.

Die Studie CABOSUN war somit zunächst nicht als Zulassungsstudie geplant. Durch die nachträgliche Zulassungsbeantragung ergaben sich Besonderheiten vor allem in der Dokumentation der Methoden und Ergebnisse sowie in der Ergebnisauswertung, die zu Limitationen bei der Interpretierbarkeit der Studiendaten führt. Diese sind im Folgenden beschrieben.

Limitationen der Studie CABOSUN

Retrospektive Erstellung des statistischen Analyseplans (SAP) und nachträgliche Spezifizierung der durchzuführenden Analysen

Die von der Alliance in der Studie angesetzten Standards in Bezug auf die Dokumentation und Auswertung der erhobenen Daten entsprachen nicht den Anforderungen der Food and Drug Administration (FDA) für Zulassungsstudien. Daher traf Exelixis nachträgliche Maßnahmen, um die Zulassungsanforderungen zu erfüllen.

Diese nachträglichen Maßnahmen umfassten unter anderem die retrospektive Erstellung eines SAP (ein prospektiver SAP liegt für die Studie nicht vor), die nachträgliche Durchführung der darin festgelegten Analysen, die Erstellung eines Studienberichts und die Bildung eines unabhängigen Bewertungskomitees (Independent Review Committee [IRC]) zur nachträglichen, unabhängigen Bewertung des PFS anhand der Response-Evaluation-Criteria-in-Solid-Tumors(RECIST)-Kriterien.

Die nachträgliche Erstellung eines SAP ist insbesondere bei Vorliegen erster Ergebnisse als kritisch anzusehen. Analysen zu den in der Studie erhobenen Endpunkten wurden post hoc spezifiziert. Hinzu kommt, dass auch die Zeitpunkte für die Auswertung der Endpunkte im SAP nachträglich festgelegt wurden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist in solchen Fällen nicht ausgeschlossen.

Die sich aus der nachträglichen Erstellung ergebenden Unsicherheiten führen in der vorliegenden Nutzenbewertung dazu, dass das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der betrachteten Endpunkte als hoch eingestuft wird.

Erhebung der Nebenwirkungen unvollständig

Übergreifend ist anzumerken, dass gemäß den Angaben im Studienbericht die Erhebung der UEs bis zum 15.09.2016 anhand eines systematischen Vorgehens erfolgte. Es ist unklar, nach welchem Vorgehen die UEs nach diesem Datenschnitt erhoben wurden. Es ist allerdings davon auszugehen, dass die Erhebung der UEs in beiden Behandlungsarmen nach den gleichen Vorgaben erfolgte.

UEs

Für die Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UEs) war in der Studie CABOSUN festgelegt, dass alle UEs der CTCAE-Schweregrade 3 bis 5 berichtet werden sollten. Ereignisse der CTCAE-Schweregrade 1 bis 2 sollten jedoch nur dann berichtet werden, wenn diese im Zusammenhang mit der Medikation standen. Eine Berichterstattung von Ereignissen der Schweregrade 1 bis 2 ohne Zusammenhang zur Studienmedikation erfolgte im Ermessen der jeweiligen Prüfarzte.

Durch dieses Vorgehen ist zwar für die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), nicht aber für die Erhebung aller UEs von einer vollständigen Erfassung auszugehen.

Abbruch wegen UEs

In der Studie CABOSUN liegen aus der UE-Erhebung keine Daten zu den UEs vor, die zum Abbruch der Therapie geführt haben. Angaben zu Abbrüchen wegen UEs finden sich lediglich im Patientenfluss, wobei hier ausschließlich der primäre Abbruchgrund angegeben ist. Es ist unklar, ob bei Patientinnen und Patienten, die sowohl wegen eines UEs als auch eines anderen Grundes abgebrochen haben, der andere Grund als primärer Abbruchgrund dokumentiert wurde.

Weiterhin ist anzumerken, dass der pU für die UE-Endpunkte für das Dossier Ereignisse ausgeschlossen hat, die aus seiner Sicht im Zusammenhang mit einer Progression der Grunderkrankung stehen. Es ist unklar, wie der pU diese für den Endpunkt Abbruch wegen UEs identifiziert hat, da in der Studie die UEs, die zum Abbruch geführt haben, unvollständig und teilweise als „unspecified AE“ (nicht spezifiziertes UE) dokumentiert sind. Der pU hat bezogen auf alle in der Studie aufgetretenen UEs insgesamt 3 UEs identifiziert, die aus seiner Sicht im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung stehen. Im Abgleich mit den Studienunterlagen wurden keine weiteren offensichtlichen Progressionsereignisse identifiziert.

Insgesamt werden die zur Bewertung des Endpunkts Abbruch wegen UEs vorliegenden Daten trotz der beschriebenen Unsicherheiten für die Ableitung des Zusatznutzens als verwertbar angesehen.

SUEs

In der Studie CABOSUN wurden SUEs der Grade 1 oder 2 nicht berichtet, wenn sie zu einer Hospitalisierung führten, die weniger als 24 Stunden dauerte. Dieses Vorgehen weicht von den

Vorgaben der International-Council-for-Harmonisation-of-Technical-Requirements-for-Pharmaceuticals-for-Human-Use(ICH)-Richtlinie (Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting [E2A]) ab, welche zur Verwendung bei Zulassungsstudien für Humanarzneimittel vorgeschrieben ist. In dieser ist keine zeitliche Untergrenze festgelegt, ab wann ein SUE, welches eine Hospitalisierung erfordert, berichtet werden sollte [6]. Auch bleibt unklar, ob SUEs der Schweregrade 1 bis 2 dokumentiert wurden, wenn sie nach Einschätzung der Prüfer nicht im Zusammenhang mit der Medikation standen. Zudem waren im Studienprotokoll getrennt für den Cabozantinib- und den Sunitinib-Arm spezifische Ereignisse definiert, die dem NCI nur bei Überschreiten eines festgelegten Schweregrads berichtet werden mussten. Somit ist zusammenfassend davon auszugehen, dass auch die SUEs nicht vollständig erfasst wurden.

Den Studienunterlagen ist weiterhin zu entnehmen, dass von der Alliance auch solche Ereignisse erhoben wurden, die von Exelixis als nicht schwerwiegend eingeschätzt wurden. Der Anteil der fälschlicherweise als SUE berichteten Ereignisse geht aus den vorliegenden Studienunterlagen nicht hervor. In den Studienunterlagen wird in dem Zusammenhang darauf hingewiesen, dass Exelixis zu den SUEs für den Cabozantinib-Arm insgesamt detailliertere Informationen als für den Sunitinib-Arm vorlagen.

Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten bei der Erhebung der SUEs sind diese für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar und werden für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht herangezogen.

Weitere Anmerkung zur Studie CABOSUN

In der Studie CABOSUN war im Sunitinib-Arm abweichend von der Fachinformation von Sunitinib keine Erhöhung der täglichen Dosis auf maximal 75 mg abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit möglich [3]. Den Studienunterlagen ist jedoch zu entnehmen, dass von den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Sunitinib-Arm 76 % eine Dosisreduktion erhielten oder ihre Dosis unterbrachen. Es ist somit davon auszugehen, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine Dosiserhöhung potenziell infrage gekommen wäre, maximal bei 24 % liegt. Der konkrete Anteil der Patientinnen und Patienten im Sunitinib-Arm der Studie CABOSUN, der von einer täglichen Dosis von 75 mg profitiert hätte, ist zwar unklar. Unter Berücksichtigung, dass es sich bei der in der Studie eingesetzten Dosis von 50 mg/Tag um die in der Fachinformation empfohlene handelt, wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten eine Erhöhung der täglichen Dosis auf 75 mg angezeigt gewesen wäre. Diese Abweichung von der Fachinformation zu Sunitinib bleibt daher für die Dossierbewertung ohne Auswirkung.

Auswahl des maßgeblichen Datenschnitts für die vorliegende Dossierbewertung

Die Alliance hatte die Analyse des primären Endpunkts PFS nach 123 Ereignissen geplant. Dies war am 11.04.2016 erreicht. Im retrospektiven SAP wird erläutert, dass das Erreichen von 123 PFS-Ereignissen zum einen von der zugrunde gelegten PFS-Bewertung (entweder durch die Prüfer oder nachträglich durch das IRC) abhängt; zum anderen sei auch entscheidend,

ob für die PFS-Auswertung die von der Alliance vorgegebene oder die von der FDA empfohlene Zensierungsmethode angewandt wurde. Sofern sich in der Kombination von der PFS-Bewertung und Zensierungsmethode bis zum 15.09.2016 weniger als 123 Ereignisse ergeben (dies war vorliegend der Fall), sollte dieses Datum als Datenschnitt gewählt werden. Dies entspricht dem Zeitpunkt bis zu dem radiologische Erhebungen zum PFS erfolgt waren.

Für UEs wurde im post hoc erstellten SAP als primäres Analysedatum ebenfalls der 15.09.2016 festgelegt, da die UE-Endpunkte bis zu diesem Zeitpunkt systematisch erhoben wurden. Für das Gesamtüberleben wurde der 13.01.2017 als primärer Datenschnitt definiert. Dies stellte zum Zeitpunkt der SAP-Erstellung das späteste Datum der Datenerhebung für diesen Endpunkt dar. Im weiteren Verlauf wurden von der Alliance „Follow-up-Daten“ zum Gesamtüberleben (01.07.2017) publiziert [7]. Der für das Dossier verantwortliche pU (Ipsen Pharma) legt für alle 3 Datenschnitte Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor und zieht den Datenschnitt vom 01.07.2017 zur Ableitung des Zusatznutzens im Dossier heran. Die Nachbeobachtungsphase der Studie CABOSUN ist derzeit laufend.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des 3. Datenschnitts (01.07.2017) zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Folgende Argumente stützen diese Entscheidung:

- Der aktuellste Datenschnitt bildet den längsten verfügbaren Beobachtungszeitraum ab und wird bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens daher favorisiert. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu den UEs zu diesem Zeitpunkt sind mit den Ergebnissen der vorherigen Datenschnitte vergleichbar.
- Die Unsicherheit, dass UEs nach dem 15.09.2016 vermutlich nicht mehr systematisch erhoben wurden, wird als vernachlässigbar eingeschätzt. Bis zu diesem Zeitpunkt erhielten nur noch 13 % der Patientinnen und Patienten im Cabozantinib-Arm und 3 % der Patientinnen und Patienten im Sunitinib-Arm die Studienmedikation. Die UEs wurden bis 30 Tage nach Therapieabbruch erhoben. Daher wird der Anteil der zu späteren Zeitpunkten erhobenen UEs als klein eingeschätzt.
- Eine Präspezifikation erfolgte für keinen der 3 Datenschnitte.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Sunitinib

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
CABOSUN	
Mortalität	
Gesamtüberleben	nach Progression alle 6 Monate bis zum Tod oder bis 5 Jahre nach Randomisierung
Morbidität	keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben
gesundheitsbezogene Lebensqualität	wurde in der Studie nicht erhoben
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach dauerhaftem Therapieabbruch
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Sunitinib

Studie Charakteristika Kategorie	Cabozantinib	Sunitinib
CABOSUN	N ^a = 79	N ^a = 78
Alter [Jahre], MW (SD)	62 (9)	64 (11)
Geschlecht [w / m], %	16 / 84	27 / 73
Ethnie, n (%) ^b		
weiß	70 (89)	75 (96)
schwarz oder afroamerikanisch	3 (4)	2 (3)
asiatisch	2 (3)	0 (0)
andere ^c	5 (6)	1 (1)
Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	0,9 (1,5)	1,5 (3,0)
Anzahl der Lokalisationen mit Metastasen, n (%) ^d		
1	17 (22)	26 (33)
2	37 (47)	20 (26)
≥ 3	25 (32)	32 (41)
Knochenmetastasen, n(%) ^e		
ja	29 (37)	28 (36)
nein	50 (63)	50 (64)
vorherige Nephrektomie, n (%)		
ja	57 (72)	60 (77)
nein	22 (28)	18 (23)
ECOG Performance Status, n (%)		
0	36 (46)	36 (46)
1	33 (42)	32 (41)
≥ 2	10 (13)	10 (13)
Zugehörigkeit zur IMDC- Risikogruppe (Anzahl Risikofaktoren)		
mittleres Risiko (1–2)	64 (81)	63 (81)
hohes Risiko (3 oder mehr)	15 (19)	15 (19)
MET-IHC-Status, n (%) ^f		
positiv	32 (41)	30 (38)
negativ	39 (49)	30 (38)
fehlend	8 (10)	18 (23)
Therapieabbruch ^{g, h} , n (%)	69 (87)	76 (97)
Studienabbruch ^g , n (%)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Sunitinib (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in den 4 Kategorien weichen in der Summe im Cabozantinib-Arm von der Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten ab, da 1 Patient oder 1 Patientin 2 Ethnien angegeben hat.</p> <p>c: darunter: amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas, Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Inselbewohner, nicht berichtet, unbekannt</p> <p>d: erhoben gemäß Prüfarzt</p> <p>e: Angaben beruhen auf der Bewertung des Prüfarztes bei Randomisierung; die von den Prüfarzten im Patientendokumentationsbogen zur Bewertung des Krankheitsstatus zu Studienbeginn angegebenen Daten ergeben abweichende Zahlen (ja / nein: Cabozantinib: 31 (39 %) / 48 (61 %); Sunitinib: 30 (38 %) / 48 (62 %))</p> <p>f: Der Nachweis erfolgte immunhistochemisch mittels einer Gewebeprobe, die durch eine vorangegangene Biopsie oder im Rahmen einer Nephrektomie entnommen wurde. Ein positiver Status basiert auf einer moderaten oder hohen Intensität der Färbung (+2 oder +3) in ≥ 50 % der Tumorzellen, ein negativer Status auf einer moderaten oder hohen Intensität der Färbung (+2 oder +3) in < 50 % der Tumorzellen oder keiner Färbung. Die Daten zum MET-IHC-Status wurden im Rahmen einer optionalen Substudie der Studie CABOSUN ermittelt. Die Daten der Patientinnen und Patienten, die eine Teilnahme an dieser Substudie ablehnten, wurden als fehlend gewertet.</p> <p>g: Datenschnitt vom 15.09.2016</p> <p>h: Beinhaltet 1 (Cabozantinib-Arm) bzw. 6 (Sunitinib-Arm) Patientinnen und Patienten, die ihre Einverständniserklärung vor Verabreichung der 1. Dosis der zugewiesenen Studienmedikation zurückgezogen haben.</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; MET-IHC-Status: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-Status; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsgruppen der Studie hinreichend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 60 Jahre alt und überwiegend weiß. In die Studie wurden deutlich weniger Frauen als Männer eingeschlossen. Der Anteil der Frauen im Cabozantinib-Arm ist zudem geringer als der im Sunitinib-Arm. Bei etwa 75 % der Patientinnen und Patienten war zuvor eine Nephrektomie durchgeführt worden. Der ECOG Performance Status lag überwiegend bei 0 oder 1. Jeweils 81 % der Patientinnen und Patienten wiesen ein mittleres Risiko gemäß der IMDC-Kriterien auf. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit positivem MET-IHC-Status ist zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Hinsichtlich des negativen MET-IHC-Status zeigen sich leichte Imbalances mit einem höheren Anteil im Cabozantinib-Arm. Allerdings liegen nicht für alle Patientinnen und Patienten Daten zum MET-IHC-Status vor, wobei der Anteil der Patientinnen und Patienten mit fehlendem MET-IHC-Status im Sunitinib-Arm höher ist. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts vom 15.09.2016 hatten 69 (87 %) der Patientinnen und Patienten im Cabozantinib-Arm und 76 (97 %) der Patientinnen und Patienten im Sunitinib-Arm die Studienbehandlung abgebrochen. Die Therapieabbrüche beruhten in beiden Armen zum großen Anteil auf einer Krankheitsprogression (56 % der Abbrüche im Cabozantinib-Arm und 53 % der Abbrüche im Sunitinib-Arm). Informationen zum Studienabbruch liegen nicht vor.

Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die Beobachtungszeiten für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Sunitinib

Studie	Cabozantinib	Sunitinib
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
CABOSUN	N = 78	N = 72
Behandlungsdauer [Monate]		
3. Datenschnitt (01.07.2017) ^a ; für die Nutzenbewertung herangezogen		
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
2. Datenschnitt (13.01.2017) ^b		
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
1. Datenschnitt (15.09.2016) ^c		
Median [Q1; Q3]	6,5 [2,8; 16,5]	3,1 [2,0; 8,2]
Mittelwert (SD)	9,4 (7,97)	5,7 (5,44)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		k. A. ^d
Morbidität	keine patientenrelevanten Endpunkte dieser Kategorie erhoben ^d	
gesundheitsbezogene Lebensqualität	wurde in der Studie nicht erhoben ^d	
Nebenwirkungen		k. A. ^d
a: Zu diesem Zeitpunkt wurden keine Patientinnen und Patienten mehr mit der Studienmedikation behandelt.		
b: Zu diesem Zeitpunkt erhielten noch 8 Patientinnen oder Patienten im Cabozantinib-Arm und 2 Patientinnen oder Patienten im Sunitinib-Arm die jeweilige Medikation.		
c: Zu diesem Zeitpunkt erhielten noch 10 Patientinnen oder Patienten im Cabozantinib-Arm und 2 Patientinnen oder Patienten im Sunitinib-Arm die jeweilige Medikation.		
d: betrifft alle 3 Zeitpunkte		
k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts vom 15.09.2016 war die mediane Behandlungsdauer im Cabozantinib-Arm mehr als doppelt so lang wie im Sunitinib-Arm (6,5 Monate versus 3,1 Monate). Für die beiden weiteren Datenschnitte (13.01.2017 und 01.07.2017) liegen hierzu keine Angaben vor. Informationen zu den Beobachtungsdauern der Endpunktkategorien sind für keinen der Datenschnitte vorhanden. Da Nebenwirkungen allerdings bis 30 Tage nach Beendigung der Studienmedikation erfasst wurden (siehe Tabelle 8), ergeben sich für den 1. Datenschnitt unter Berücksichtigung der Angaben zur medianen Behandlungsdauer und unter Annahme einer 30-tägigen Nachbeobachtungszeit für UEs für den Cabozantinib-Arm und für den Vergleichsarm als Annäherung jeweils eine mediane Beobachtungsdauer von ca.

7,5 und 4,1 Monaten. Es wird davon ausgegangen, dass die Unterschiede in den Behandlungs- und Beobachtungsdauern zwischen den beiden Armen zu den späteren Datenschnitten vergleichbar zu denen vom 15.09.2016 sind, da zu diesem und den weiteren Zeitpunkten insgesamt nur noch wenige oder keine Patientinnen und Patienten mit der Studienmedikation behandelt wurden.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Sunitinib

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
CABOSUN	ja	ja	nein	nein	nein ^a	ja	hoch ^a
a: Statistischer Analyseplan wurde retrospektiv erstellt. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie CABOSUN als hoch eingestuft. Dies ergibt sich aus dem retrospektiven SAP und den folglich post hoc festgelegten Zeitpunkten der Datenschnitte. Die Einstufung des Verzerrungspotenzials als hoch stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der als Grund hierfür allerdings das offene Studiendesign benennt.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.3.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Sunitinib

Studie	Endpunkte						
	Gesamtüberleben	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UEs	Weitere spezifische UEs
CABOSUN	ja	nein ^a	nein ^a	nein ^b	ja	ja	nein ^b
a: keine patientenrelevanten Endpunkte dieser Kategorie erhoben b: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitte 2.3.1.2 und 2.6.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus							

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Sunitinib

Studie	Studien-ebene	Endpunkte						
		Gesamtüberleben	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UEs	Weitere spezifische UEs
CABOSUN	H	H ^a	– ^b	– ^b	– ^c	H ^{a, d}	H ^a	– ^c
a: endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial b: keine patientenrelevanten Endpunkte dieser Kategorie erhoben c: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitte 2.3.1.2 und 2.6.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung d: potenziell informative Zensierung CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus								

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtüberleben, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs wird als hoch eingestuft. Dies ergibt sich aus dem retrospektiven SAP und den post hoc festgelegten Zeitpunkten der Datenschnitte. Bei den schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) trägt zudem eine potenziell informative Zensierung zum hohen Verzerrungspotenzial bei. Die Einschätzung eines hohen Verzerrungspotenzials stimmt mit der Einstufung des pU überein, der als Grund hierfür allerdings das offene Studiendesign benennt.

Es wurden in der Studie CABOSUN keine patientenrelevanten Endpunkte aus der Kategorie Morbidität und keine Endpunkte aus der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Die vorgelegten Daten zu den SUEs sowie zu weiteren spezifischen UEs sind nicht verwertbar (siehe Abschnitte 2.3.1.2 und 2.6.2.4.3). Daher entfällt eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Neben den oben dargestellten Aspekten zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bestehen für die Studie CABOSUN weitere Limitationen, welche die Erhebung der UEs und die nachträglich durchgeführten Analysen betreffen (siehe Abschnitt 2.3.1.2). Daher ist von einer reduzierten Aussagekraft der Studie auszugehen. Insgesamt führt dies dazu, dass

aus der Studie CABOSUN maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden können.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Cabozantinib mit Sunitinib bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und mittlerem Risiko zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Ergebnisse zu häufigen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sind in Anhang B dargestellt. Eine entsprechende Darstellung im Anhang für UEs, die zum Therapieabbruch geführt haben, entfällt, da der pU hierzu keine Auflistungen der Anteile der Patientinnen und Patienten mit Ereignis für alle betroffenen bevorzugten Bezeichnungen (PTs) und Systemorganklassen (SOCs) des relevanten Datenschnitts (01.07.2017) vorlegt. Zudem gehen aus den Studienunterlagen für beide Studienarme teilweise keine oder keine detaillierten Informationen zu den UEs, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, hervor. Ebenso entfallen die Darstellungen zu UEs und SUEs im Anhang, weil für diese Endpunkte keine verwertbaren Daten vorliegen.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Sunitinib (3. Datenschnitt vom 01.07.2017)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Cabozantinib		Sunitinib		Cabozantinib vs. Sunitinib
	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] ^a ; p-Wert
CABOSUN					
Mortalität					
Gesamtüberleben	79	26,6 [14,6; n. b.] 43 (54)	78	21,2 [16,3; 27,4] 47 (60)	0,80 [0,53; 1,21]; 0,170 ^b
Morbidität keine patientenrelevanten Endpunkte dieser Kategorie erhoben					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)		keine verwertbaren Daten vorhanden ^c			
SUEs		keine verwertbaren Daten vorhanden ^d			
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ^e	78	2,4 [2,1; 3,7] 56 (72)	72	2,1 [1,1; 2,5] 56 (78)	0,81 [0,56; 1,19]; 0,273 ^f
Abbruch wegen UEs ^{e, g}	78	n. e. [33,4; n. b.] 17 (22)	72	n. e. [8,6; n. b.] 17 (24)	0,86 [0,43; 1,70]; 0,667 ^f
<p>a: HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Vorhandensein von Knochenmetastasen (ja / nein) und Anzahl der IMDC-Risikofaktoren (1–2 / ≥ 3)</p> <p>b: Log-Rank-Test, stratifiziert nach Vorhandensein von Knochenmetastasen (ja / nein) und Anzahl der IMDC-Risikofaktoren (1–2 / ≥ 3)</p> <p>c: Es lag im Ermessen des Prüfarztes, UEs der Grade 1–2 zu berichten, sofern sie nicht mit der Studienmedikation zusammenhingen. Es ist somit davon auszugehen, dass die UEs nicht vollständig erhoben wurden.</p> <p>d: Die Erhebung ist einerseits unvollständig, da SUEs der Grade 1–2, die zu einem Krankenhausaufenthalt von weniger als 24 Stunden führten, nicht berichtet wurden. Es ist unklar, ob SUEs der Schweregrade 1–2 dokumentiert wurden, wenn sie nach Einschätzung der Prüfarzte nicht im Zusammenhang mit der Medikation standen. Zudem ist den Studienunterlagen zu entnehmen, dass Ereignisse erhoben wurden, die von Exelixis nicht als schwerwiegend eingeschätzt wurden (siehe Abschnitt 2.3.1.2).</p> <p>e: ohne Progressionsereignisse der Grunderkrankung</p> <p>f: eigene Berechnung; basierend auf dem KI unter Verwendung einer Lognormalverteilung</p> <p>g: beruht auf Daten zu Abbrüchen, für die UEs als primärer Grund angegeben wurde (Angaben aus Patientenfluss); siehe Abschnitt 2.3.1.2</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Cabozantinib gegenüber Sunitinib. Für diesen Endpunkt liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal MET-IHC-Status vor (siehe Abschnitt 2.3.2.4). Für Patientinnen und Patienten mit einem positiven MET-IHC-Status ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Für Patientinnen oder Patienten mit negativem MET-IHC-Status ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Morbidität

In der Studie CABOSUN wurden keine patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie Morbidität erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Ergebnisse zum PFS und zum Gesamtansprechen heranzieht und hierfür jeweils einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Sunitinib ableitet. Diese Endpunkte wurden unter Verwendung bildgebender Verfahren erhoben und werden daher in der vorliegenden Bewertung als nicht patientenrelevant erachtet (siehe hierzu auch Abschnitt 2.6.2.4.3).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie CABOSUN wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Sunitinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU trifft zu dieser Endpunktkategorie keine Aussage für die Ableitung des Zusatznutzens.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.3.1.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Cabozantinib gegenüber Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der ebenfalls weder einen höheren noch einen geringeren Schaden für Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib ableitet.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Cabozantinib und Sunitinib. Für diesen Endpunkt zeigt sich jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht (siehe Abschnitt 2.3.2.4). Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Cabozantinib gegenüber Sunitinib. Für

Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Cabozantinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der bei der Ableitung des Zusatznutzens diese Effektmodifikation nicht berücksichtigt und den Zusatznutzen für diesen Endpunkt als nicht belegt einstuft.

Abbruch wegen UEs

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

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Spezifische UEs

Aufgrund der Besonderheiten bei der Erhebung der UEs (siehe Abschnitt 2.3.1.2) wäre die Auswahl spezifischer UEs nur auf Basis der häufigen UEs aus der Kategorie der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) möglich. Es liegen hierzu jedoch keine verwertbaren Daten vor. Zwar stellt der pU für ausgewählte spezifische UEs Überlebenszeitanalysen dar, die er anhand von auffälligen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen zum Datenschnitt vom 01.07.2017 und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt hat, eine vollständige Auflistung aller UEs inklusive Überlebenszeitanalysen fehlt jedoch. Daher ist im Hinblick auf die unterschiedlichen Beobachtungszeiten keine Auswahl spezifischer UEs möglich. Es ergibt sich damit kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die spezifischen schweren UEs „Untersuchungen“ (SOC), sowie „Thrombozytenzahl vermindert“ (PT aus der SOC „Untersuchungen“) und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (SOC) jeweils einen geringeren Schaden für Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib ableitet.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppenmerkmale als relevant betrachtet:

- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Alter (< 65 / \geq 65 Jahre)
- Ethnie (weiß / nicht weiß)
- ECOG Performance Status (0 / 1 / 2)
- Knochenmetastasen zu Baseline (ja / nein)

- IMDC-Risikogruppe (mittleres Risiko / hohes Risiko)
- MET-IHC-Status (positiv / negativ / fehlend)

Die Angaben zur Durchführung von Subgruppenanalysen im Studienprotokoll der Studie CABOSUN beschränken sich darauf, dass explorative Analysen zu den Subgruppenmerkmalen Geschlecht und Ethnie durchgeführt werden sollten. Aufgrund des retrospektiv erstellten SAPs wurden alle weiteren Subgruppenmerkmale post hoc definiert. Die Unsicherheiten der nachträglich definierten Subgruppenmerkmale sind bei der Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials unter der nicht auszuschließenden, ergebnis-abhängigen Berichterstattung berücksichtigt.

Im retrospektiven SAP wird eine weitere Operationalisierung des Merkmals Alter angegeben, die zur Darstellung von UEs verwendet werden soll (< 65 Jahre / 65 bis < 75 Jahre / 75 bis < 85 Jahre / \geq 85 Jahre). Hierzu legt der pU keine Analysen vor.

Für das Merkmal ECOG Performance Status liegen Auswertungen mit den Ausprägungen 0, 1 oder 2 vor. Es zeigen sich keine relevanten Effektmodifikationen. Es ist jedoch anzumerken, dass sich zur Abgrenzung der Krankheitsschwere ein Vergleich der Ausprägungen ≤ 1 und > 1 besser eignet. Für diesen und für weitere Endpunkte, bei denen keine Effektmodifikation nachweisbar ist, legt der pU ausschließlich die Ergebnisse des Interaktionstests, nicht aber die einzelnen Subgruppenergebnisse vor.

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 einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 15 fasst die Subgruppenergebnisse von Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib zusammen. Die Daten aus dem Dossier wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 15: Subgruppen (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Cabozantinib vs. Sunitinib (3. Datenschnitt vom 01.07.2017)

Studie	Cabozantinib		Sunitinib		Cabozantinib vs. Sunitinib	
	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] ^a	p-Wert ^b
CABOSUN						
Gesamtüberleben						
MET-IHC-Status ^c						
positiv	32	n. e. [26,4; n. b.] 13 (41)	30	16,3 [7,5; 21,0] 22 (73)	0,29 [0,15; 0,59]	< 0,001
negativ	39	18,8 [13,5; n. b.] 24 (62)	30	30,8 [20,7; n. b.] 16 (53)	1,42 [0,75; 2,69]	0,282
fehlend	8	7,6 [1,3; 10,5] 6 (75)	18	27,0 [8,3; n. b.] 9 (50)	2,85 [0,98; 8,33]	0,055
Gesamt					Interaktion:	< 0,001 ^d
Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^e						
Geschlecht						
männlich	66	2,3 [1,1; 3,7] 49 (74)	52	2,5 [1,2; 5,0] 37 (71)	1,02 [0,66; 1,56]	0,928
weiblich	12	9,2 [0,9; n. b.] 7 (58)	20	1,1 [0,8; 2,1] 19 (95)	0,25 [0,10; 0,67]	0,004
Gesamt					Interaktion:	0,002 ^d
<p>a: HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, ohne Stratifizierung</p> <p>b: eigene Berechnung; basierend auf dem KI unter Verwendung einer Lognormalverteilung</p> <p>c: Der Nachweis erfolgte immunhistochemisch mittels einer Gewebeprobe, die durch eine vorangegangene Biopsie oder im Rahmen einer Nephrektomie entnommen wurde. Ein positiver Status basiert auf einer moderaten oder hohen Intensität der Färbung (+2 oder +3) in ≥ 50 % der Tumorzellen, ein negativer Status auf einer moderaten oder hohen Intensität der Färbung (+2 oder +3) in < 50 % der Tumorzellen oder keiner Färbung. Die Daten zum MET-IHC-Status wurden im Rahmen einer optionalen Substudie der Studie CABOSUN ermittelt. Die Daten der Patientinnen und Patienten, die eine Teilnahme an dieser Substudie ablehnten, wurden als fehlend gewertet.</p> <p>d: Interaktionstest aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, ohne Stratifizierung</p> <p>e: ohne Progressionsereignisse der Grunderkrankung</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MET-IHC-Status: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-Status; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal MET-IHC-Status. Für Patientinnen und Patienten mit einem positiven MET-IHC-Status zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Cabozantinib gegenüber Sunitinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Für Patientinnen oder Patienten mit negativem MET-IHC-Status liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor, für diese Patientinnen und Patienten ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für einen relativ hohen Anteil der Patientinnen und Patienten (17 %) liegen in der Studie CABOSUN keine Angaben zum MET-IHC-Status vor. Der Anteil ist zudem zwischen den beiden Behandlungsarmen ungleich verteilt (Cabozantinib: 10 %; Sunitinib: 23 %). Es ist nicht auszuschließen, dass sich dieses Ungleichgewicht – insbesondere im Hinblick auf das offene Design der Studie CABOSUN – in Abhängigkeit von der jeweils zugeteilten Behandlungsgruppe ergeben hat. Der Effekt für Patientinnen und Patienten mit positivem MET-IHC-Status wird dadurch nicht infrage gestellt. Die Unsicherheit führt jedoch dazu, dass das Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib für Patientinnen und Patienten mit positivem MET-IHC-Status als nicht quantifizierbar beurteilt wird.

Nebenwirkungen

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cabozantinib gegenüber Sunitinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Cabozantinib gegenüber Sunitinib. Für Männer liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Daraus ergibt sich für Männer kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Cabozantinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der bei der Ableitung des Zusatznutzens diese Effektmodifikation nicht berücksichtigt und den Zusatznutzen für diesen Endpunkt als nicht belegt einstuft.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für nicht vorbehandelte Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und mittlerem Risiko (Fragestellung 1) auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [8].

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.

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Cabozantinib vs. Sunitinib

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Cabozantinib vs. Sunitinib Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben MET-IHC-Status positiv	n. e. vs. 16,3 Monate HR: 0,29 [0,15; 0,59]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^c
negativ	18,8 vs. 30,8 Monate HR: 1,42 [0,75; 2,69]; p = 0,282	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
keine patientenrelevanten Endpunkte dieser Kategorie erhoben		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
wurde in der Studie nicht erhoben		
Nebenwirkungen		
SUEs	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Geschlecht männlich	2,3 vs. 2,5 Monate HR: 1,02 [0,66; 1,56]; p = 0,928	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
weiblich	9,2 vs. 1,1 Monate HR: 0,25 [0,10; 0,67]; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 0,86 [0,43; 1,70]; p = 0,667	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<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 (KI₀) c: Bedingt durch die Unsicherheiten, die sich durch den hohen Anteil an Patientinnen und Patienten mit fehlendem MET-IHC-Status und durch deren ungleiche Verteilung zwischen den Behandlungsarmen ergeben, wird das Ausmaß für diesen Endpunkt als nicht quantifizierbar beurteilt.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI₀: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MET-IHC-Status: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-Status; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> ▫ MET-IHC-Status (positiv): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht (weiblich): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich 	–
Für Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der eingeschlossenen Studie keine patientenrelevanten Endpunkte erhoben. Für SUEs und spezifische UEs liegen keine verwertbaren Daten vor.	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MET-IHC-Status: Immunohistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-Status; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau der verwertbaren Daten ergeben sich ausschließlich positive Effekte für Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib. Diese liegen für Patientinnen und Patienten mit einem positiven MET-IHC-Status für den Endpunkt Gesamtüberleben und für Frauen für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) vor.

Eine zusammenfassende Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung beider Effektmodifikationen für die 2 Endpunkte ist nicht sinnvoll möglich. Aufgrund des tödlichen Verlaufs der Erkrankung wird dem Endpunkt Gesamtüberleben in der vorliegenden Situation ein größerer Stellenwert zugeschrieben, sodass dieser Endpunkt vorrangig betrachtet wird. Dies hat zur Folge, dass für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen ausschließlich das Merkmal MET-IHC-Status aufgrund der Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben herangezogen wird.

Zusammenfassend ergibt sich für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und mittlerem Risiko und einem positiven MET-IHC-Status ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zu der Einschätzung des nicht quantifizierbaren Zusatznutzens trägt auch bei, dass keine patientenrelevanten oder keine Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben wurden und die SUEs nicht verwertbar sind. Für die weiteren Patientinnen und Patienten der Zielpopulation (Patientinnen und Patienten mit negativem MET-IHC-Status) ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für die gesamte Zielpopulation der Patientinnen und Patienten mit mittlerem Risiko einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. Eine Aufteilung nach MET-IHC-Status nimmt der pU nicht vor.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Studie CABOSUN

Alliance for Clinical Trials in Oncology. Randomized phase II study comparing cabozantinib (NSC #761968 and IND #116059) with commercially supplied sunitinib in patients with previously untreated locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: study A031203; protocol update [unveröffentlicht]. 2016.

Chen RC, Feuilly M, Meng J, Lister J, Marteau F, Morris MJ et al. Quality-adjusted time without symptoms or toxicity (Q-TWiST): analysis of cabozantinib (Cabo) vs sunitinib (Sun) in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) of intermediate or poor risk (Alliance A031203). *J Clin Oncol* 2018; 36(15 Suppl): 4556.

Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the Alliance A031203 CABOSUN trial. *J Clin Oncol* 2017; 35(6): 591-597.

Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford BL, Michaelson MD, Hahn O et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer* 2018; 94: 115-125.

Exelixis. Randomized phase II study comparing cabozantinib (NSC #761968 and IND #116059) with commercially supplied sunitinib in subjects with previously untreated locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: study A031203; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Exelixis. Randomized phase II study comparing cabozantinib (NSC #761968 and IND #116059) with commercially supplied sunitinib in patients with previously untreated locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: study A031203; statistical analysis plan; version 1.0 [unveröffentlicht]. 2017.

National Cancer Institute. Cabozantinib-s-malate or sunitinib malate in treating patients with previously untreated locally advanced or metastatic kidney cancer: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 08.05.2018 [Zugriff: 25.06.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835158>.

Schmidt E, Lister J, Neumann M, Wiecek W, Fu S, Vataire AL et al. Cabozantinib versus standard-of-care comparators in the treatment of advanced/metastatic renal cell carcinoma in treatment-naïve patients: a systematic review and network meta-analysis. *Target Oncol* 2018; 173(2): 205-216.

2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Cabozantinib (Stand zum 20.04.2018)
- bibliografische Recherche zu Cabozantinib (letzte Suche am 04.04.2018)
- Suche in Studienregistern zu Cabozantinib (letzte Suche am 04.04.2018)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 04.04.2018)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 04.04.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Cabozantinib (letzte Suche am 22.06.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert. Der pU identifiziert für diese Fragestellung ebenfalls keine für die Nutzenbewertung relevante Studie.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da für Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko keine Daten zu Cabozantinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Cabozantinib in dieser Fragestellung nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
 b: In der Bewertung bezeichnet als: „Patientinnen und Patienten mit mittlerem Risiko“.
 c: In der Bewertung bezeichnet als: „Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko“.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; MET-IHC-Status: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-Status; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1)

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

Der pU stimmt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu und nennt für nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom folgende Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Patientinnen und Patienten mit mittlerem Risiko (1–2 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien):

- Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder
- Pazopanib (Monotherapie) oder
- Sunitinib (Monotherapie)

Patientinnen und Patienten mit mittlerem Risiko (≥ 3 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien):

- Temsirolimus

In seinen Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der pU allerdings auf die aktualisierte European-Association-of-Urology(EAU)-Leitlinie [9] hin, die aus Sicht des pU bevorzugt die Kombination Ipilimumab + Nivolumab (in Deutschland derzeit nicht zugelassen) und sekundär Cabozantinib, Sunitinib oder Pazopanib empfehle. Der pU merkt an, dass in dieser aktualisierten Version der Leitlinie von der Verwendung von Temsirolimus bei Patienten mit hohem Risiko abgeraten werde, weshalb er in Erwägung zieht, dass Sunitinib unabhängig vom Risikoprofil eine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellen könnte. Da der pU für Fragestellung 1 den Zusatznutzen gegenüber Sunitinib und für Fragestellung 2 gegenüber Temsirolimus ableitet, wird die Einschätzung des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht weiter kommentiert.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 B)

2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und mittlerem Risiko (Fragestellung 1) oder hohem Risiko (Fragestellung 2).

Die Bewertung des Zusatznutzens soll laut pU jeweils für beide Fragestellungen unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen auf Basis von RCTs erfolgen.

Auf Grundlage der beiden Fragestellungen formuliert der pU in Abschnitt 4.2.2 des Moduls 4 B Kriterien für den Ein- und Ausschluss der Studien für die Nutzenbewertung. Hier gibt der pU an, für Fragestellung 2 zusätzlich nach Studien mit einem geeigneten Brückenkomparator auf der Seite der Vergleichstherapie zur Durchführung eines indirekten Vergleichs zu suchen.

Den Fragestellungen und den Einschlusskriterien des pU wird für beide Fragestellungen gefolgt.

2.6.2.2 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 B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko) keine relevanten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.4.1), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse für Fragestellung 2 nicht kommentiert. Die nachfolgende Kommentierung bezieht sich ausschließlich auf Fragestellung 1.

Verzerrungsaspekte

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

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Das geplante Vorgehen des pU ist sachgerecht.

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 B (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, die von ihm eingeschlossene Studie gemäß den Anforderungen des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials(CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14, inklusive Patientenfluss-Diagramm) darzustellen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Die vom pU dargestellten Merkmale zur Charakterisierung der Patientenpopulation der von ihm berücksichtigten Studie sind ausreichend. Es ist jedoch anzumerken, dass der pU das Charakteristikum "vorausgegangene Nephrektomie" zwar aufführt, aber in Modul 4 B keine Daten hierzu darstellt. Die Daten für dieses Charakteristikum werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung den Studienunterlagen entnommen. Zudem werden in der vorliegenden Bewertung zur Vervollständigung des klinischen Profils zusätzlich Daten zur Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung sowie zur Anzahl der Lokalisationen mit Metastasen dargestellt. Auch die Angaben zu den Therapieabbrüchen, sowie eine andere Operationalisierung des Alters wurden den Studienunterlagen entnommen.

Endpunkte

Als patientenrelevante Endpunkte nennt der pU Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Er beschreibt, warum die erhobenen Endpunkte aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben. 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 2.6.2.4.3 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 B (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Effektmaße

Für die in der Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte, die jeweils über die Zeit bis zum (1.) Ereignis operationalisiert sind, wird das jeweils vom pU vorgelegte Hazard Ratio herangezogen. Effekt und zugehöriges Konfidenzintervall wurden jeweils anhand eines Cox-Modells, stratifiziert nach Vorhandensein von Knochenmetastasen (ja/nein) und Zugehörigkeit zur jeweiligen IMDC-Risikogruppe (mittleres Risiko / hohes Risiko), bestimmt. Für den Endpunkt Gesamtüberleben erfolgte die Hypothesentestung mittels Log-Rank-Test, ebenfalls stratifiziert nach den zuvor genannten Faktoren. Für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs legt der pU keine p-Werte vor. Daher wurden diese auf Basis des Konfidenzintervalls unter Verwendung einer Lognormalverteilung nachträglich berechnet.

Metaanalysen

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

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Modul 4 B in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik und dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden.

Der pU beschreibt, dass er Sensitivitätsanalysen in Form von Auswertungen zu anderen Datenschnitten als dem primär herangezogenen Datenschnitt darstellt. Er formuliert an dieser Stelle, dass er für das Gesamtüberleben primär die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 13.01.2017 und für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen die zum Datenschnitt vom 15.09.2016 heranzieht. Die Auswertungen zu den späteren Datenschnitten sollen gemäß pU die Sensitivitätsanalysen darstellen. Für die Ableitung des Zusatznutzens verwendet er allerdings jeweils die Ergebnisse des letzten Datenschnitts vom 01.07.2017. Damit stellen also die Ergebnisse der früheren Datenschnitte die Sensitivitätsanalysen dar.

Der pU beschreibt außerdem, dass er zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse Sensitivitätsanalysen durch Anwendung verschiedener statistischer Modelle (z. B. gemischte Modelle vs. Überlebenszeitanalysen), das Variieren methodischer Faktoren (z. B. stratifizierte vs. unstratifizierte Analyse) oder durch das Variieren des Beobachtungszeitraums durchgeführt hat. Da für die in der Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte keine solchen Auswertungen vorgelegt werden, erfolgt hierzu keine weitere Kommentierung.

Die Überprüfung der Robustheit von Ergebnissen verschiedener Datenschnitte ist grundsätzlich sinnvoll, jedoch war keiner der Datenschnitte a priori geplant, sodass für keines der Ergebnisse eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden kann.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 B in Abschnitt 4.2.5.5 sowie im Ergebnisteil in Abschnitt 4.3.1.3.2 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird weitgehend gefolgt.

Bei statistisch signifikanter Interaktion stellt der pU die entsprechenden Subgruppeneffekte (Hazard Ratio [HR]) mit Konfidenzintervall dar, jedoch ohne zugehörigen p-Wert. Sofern relevant, wurde daher der entsprechende p-Wert auf Basis des Konfidenzintervalls unter Verwendung einer Lognormalverteilung nachträglich berechnet.

Der pU beschreibt, dass er aufgrund von Unsicherheiten im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen diese ausschließlich verwendet, um die Konsistenz der Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen zu beurteilen. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Sofern eine statistisch signifikante Effektmodifikation bei einem relevanten Subgruppenmerkmal auftritt, erfolgen Aussagen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für den betreffenden Endpunkt in der Regel getrennt für die einzelnen Subgruppen.

Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren werden in Abschnitt 2.6.2.4.3 kommentiert.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 B (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 RCTs 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 RCTs durch.

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

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Es wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für Cabozantinib gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs durchgeführt. Die Prüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten. Dort genannte Aspekte, die auch für den indirekten Vergleich auf Basis von RCTs relevant sind, werden im Folgenden nicht erneut kommentiert.

Studienliste des pU

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

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu Temsirolimus durchgeführt.

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

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Temsirolimus in Verknüpfung mit Sunitinib (Brückenkompator) durchgeführt.

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

Der pU verwendet in ClinicalTrials.gov den booleschen Operator „OR“ in Kleinschreibung, der in dieser Form nicht von den Suchfunktionalitäten des Studienregisters unterstützt wird. Eine Überprüfung der Suchsyntax des pU ergab beispielsweise 21 Treffer, im Gegensatz dazu ergab die Suche mit der korrekten Schreibweise des booleschen Operators 28 Treffer.

Des Weiteren ist fraglich, ob die Suchstrategien im ICTRP Search Portal, im EU Clinical Trials Register sowie in PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. So berücksichtigt der pU keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für Sunitinib (Brückenkompator). Zudem verwendet der pU für seine Wirkstoffsuche zu Temsirolimus den falschen Wirkstoffcode (CCI-776 anstatt CCI-779).

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Cabozantinib findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für den indirekten Vergleich ergab keine relevanten Studien mit Cabozantinib.

Die Informationsbeschaffung des pU zu Temsirolimus ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten

Studienpools wurde verzichtet, da der pU keinen geeigneten Vergleich von Cabozantinib gegenüber Temsirolimus vorgelegt hat.

2.6.2.3.2 Studienpool

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

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mittlerem Risiko

Für nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und mittlerem Risiko legt der pU die RCT CABOSUN vor, in der Cabozantinib mit Sunitinib verglichen wurde. In diese Studie wurden neben Patientinnen und Patienten mit mittlerem Risiko auch Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko eingeschlossen. Der pU zieht zur Ableitung des Zusatznutzens die Daten der Gesamtpopulation heran. Als Begründung führt der pU an, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko unter 20 % liegt (Modul 4 B, Abschnitt 4.4.1).

Übereinstimmend mit dem Vorgehen des pU wird die Studie CABOSUN für die Fragestellung 1 auf Basis der Gesamtpopulation in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko

Der pU identifiziert für nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und hohem Risiko keine RCT zum Nachweis des Zusatznutzens von Cabozantinib im Vergleich zu Temsirolimus. Dieser Einschätzung des pU wird gefolgt.

2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Kommentare beziehen sich ausschließlich auf die Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit mittlerem Risiko), da nur zu dieser Fragestellung relevante Daten vorliegen.

2.6.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass die Studienpopulation der RCT CABOSUN die für die Fragestellung relevante Patientenpopulation vollständig abdeckt. Er gibt an, dass alle behandelten

Patientinnen und Patienten die Studienmedikation in der in Deutschland gemäß Fachinformation vorgesehenen Dosierung und Verabreichungsform erhielten. Der pU verweist hierfür auf die Fachinformation zu Cabozantinib [4]. Er beschreibt, dass die demografischen Eigenschaften der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bezüglich der Faktoren Alter, Geschlecht, und IMDC-Risikogruppe bzw. Memorial-Sloan-Kettering-Cancer-Center(MSKCC)-Score mit denen von Erstlinienpatienten mit Nierenzellkarzinom in Deutschland bedingt vergleichbar sind und beruft sich dazu auf Daten des iOMEDICO-Nierenzellkarzinom-Registers aus dem Jahr 2017 [10]. Anhand der präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien, der Charakteristika der Interventionen sowie der Studienpopulation schätzt der pU jedoch ein, dass die Ergebnisse der Studie CABOSUN für eine gute Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.6.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zu den endpunktübergreifenden Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 B (Anhang 4-E).

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Studie CABOSUN endpunktübergreifend als hoch. Er begründet dies mit dem offenen Studiendesign. Der Bewertung wird zwar gefolgt, jedoch nicht der Begründung. Abweichend vom pU wird eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen, da der statistische Analyseplan zur Studie retrospektiv erstellt wurde (vgl. Abschnitt 2.3.1.2), und als endpunktübergreifender Verzerrungsaspekt eingestuft. Abhängig vom jeweiligen Endpunkt kann das offene Studiendesign einen weiteren Verzerrungsaspekt darstellen.

Aufgrund des hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den in der Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkten Gesamtüberleben, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs ebenfalls jeweils als hoch bewertet. Dies entspricht der jeweiligen Einschätzung des pU.

Bei dem Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sind zudem die stark unterschiedlichen Behandlungs- beziehungsweise Beobachtungszeiten bei potenziell informativer Zensierung zu berücksichtigen. Die mediane Behandlungsdauer war zum 15.09.2016 im Cabozantinib-Arm mit 6,5 Monaten etwa doppelt so lang wie im Sunitinib-Arm mit 3,1 Monaten. Ein ähnlicher Unterschied ist auch für die späteren Datenschnitte anzunehmen (siehe Abschnitt 2.3.1.2). UEs wurden bis 30 Tage nach der Entscheidung, die Behandlung abzubrechen, oder bis zum Tod nachbeobachtet. Bei den 69 (87 %) bzw. 76 (97 %) Patientinnen und Patienten, die die

Behandlung mit Cabozantinib bzw. Sunitinib bis zum 15.09.2016 (1. Datenschnitt) abgebrochen haben, war der Grund überwiegend eine Progression der Erkrankung, welche potenziell informativ für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen ist. Damit ist eine informative Zensierung in einem deutlichen Umfang möglich.

2.6.2.4.3 Ergebnisse

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

Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. In der Studie CABOSUN war das Gesamtüberleben operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jeglichen Grund. Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU die Ergebnisse zum 3. Datenschnitt (01.07.2017) heran.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden ebenfalls die Ergebnisse des 3. Datenschnitts (01.07.2017) herangezogen. Die Begründung hierfür ist Abschnitt 2.3.1.2 des vorliegenden Berichts zu entnehmen.

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS): nicht eingeschlossen

Der Endpunkt PFS war in der Studie CABOSUN operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Die Feststellung der Krankheitsprogression erfolgte mithilfe bildgebender Verfahren gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 [11].

Der pU schätzt das PFS aufgrund der aus der Krankheitsprogression entstehenden körperlichen und psychosozialen Belastungen als patientenrelevant ein. Er beschreibt, dass eine Progression weitere Interventionen erforderlich machen kann, krankheits- als auch behandlungsassoziierte Symptome verstärken kann und eine direkt spürbare Belastung für die Patientinnen und Patienten darstellt. Die Angst vor einer Progression des Tumors sei eine starke Belastung für die Patientinnen und Patienten [12]. Auch die European Medicines Agency (EMA) erkenne das PFS als patientenrelevanten Endpunkt an [13,14]. Zudem argumentiert der pU, dass es in klinischen Studien zu onkologischen Erkrankungen mit einem längeren Verlauf problematisch sei, den Einfluss einer einzelnen Intervention auf das Gesamtüberleben zu bestimmen. Patientenindividuelle Folgetherapien könnten den Effekt einzelner vorangegangener Komponenten überdecken und eine verzerrungsfreie Analyse des Gesamtüberlebens unmöglich machen. Dieses Problem könnte durch die Verwendung des progressionsfreien Überlebens als primären Studienendpunkt vermieden werden.

Der Einschätzung des pU zur Patientenrelevanz des Endpunkts PFS wird nicht gefolgt, da in der Studie CABOSUN das PFS mittels bildgebender Verfahren und nicht anhand von, beispielsweise, der Symptomatik erhoben wurde. Es ist zwar richtig, dass die EMA die Möglichkeit, das PFS als primären Endpunkt in der Studie zu erheben, diskutiert. Diese Diskussion erfolgt jedoch stets im Zusammenhang mit den Anforderungen an die Zulassung. Dies bedingt nicht, dass dieser Endpunkt zur Beschreibung eines patientenrelevanten Therapieeffekts eines Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden kann. Die EMA betont außerdem, dass das Gesamtüberleben klinisch insgesamt der überzeugendere Endpunkt sei [14,15] und die klinische Relevanz des über die RECIST-Kriterien erhobenen PFS aufgrund fehlender Erfassung von Symptomatik schwer zu bestimmen sei [15]. Der pU gibt an, dass patientenindividuelle Folgetherapien den Effekt einzelner vorangegangener Komponenten überdecken und eine verzerrungsfreie Analyse des Gesamtüberlebens unmöglich machen könnten. Diese These des pU ist zu hinterfragen, da die Betrachtung des Wirkstoffs als Teil einer Therapiestrategie erforderlich ist, um Aussagen zum Zusatznutzen einer Therapie für die Patienten im Versorgungsalltag zu treffen.

Zusammenfassend wird das PFS in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

- Gesamtansprechen und Zeit bis zum objektiven Ansprechen: nicht eingeschlossen

Wie das PFS wurde das Gesamtansprechen und die Zeit bis zum objektiven Ansprechen mittels RECIST in der Version 1.1 [11] bestimmt. Zur fehlenden Patientenrelevanz dieser Endpunkte gelten grundsätzlich die zum PFS aufgeführten Argumente.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie CABOSUN nicht erhoben.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Aus den Studienunterlagen der RCT CABOSUN und den Angaben aus Modul 4 B geht außerdem hervor, dass es im Ermessen des Prüfarztes lag, UEs der Grade 1 bis 2 zu berichten, sofern sie nicht mit der Studienmedikation zusammenhingen (siehe Abschnitt 2.3.1.2). Es bleibt daher unklar, ob die UEs vollständig erhoben wurden. Von einer ergänzenden Darstellung der Ergebnisse wird daher abgesehen.

- SUEs: eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten

Für die Gesamtrate der SUEs in der Studie CABOSUN ist keine vollständige und adäquate Erfassung gewährleistet. Die Begründung ist Abschnitt 2.3.1.2 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen. Der Endpunkt SUE wird daher für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

- Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): eingeschlossen

Der pU legt für den Endpunkt der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Überlebenszeitanalysen ohne Erfassung der Ereignisse, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, vor. Folgende PTs hat der pU für das Dossier aus seinen Analysen ausgeschlossen: Lymphangiosis carcinomatosa, bösartige Neubildung der Augenhöhle, Knochenmetastasen, Metastasen im Zentralnervensystem, Ovarialmetastasen, Metastasen zum Becken, Wirbelsäulenmetastasen, Hodenmetastasen, Metastasenschmerz, Nierenzellkarzinom mit Metastasen, Nierenkrebs, Nierenzellkarzinom, tumorbedingtes Fieber, Tumorschmerzen, Tumorthrombose. Der pU schließt den PT Bauchfellmetastasen jedoch nicht aus. Dies ist für die vorliegende Bewertung ohne Relevanz, da in der Studie keine Patientin oder kein Patient dieses UE aufwies. Bei der Sichtung der in der Studie CABOSUN aufgetretenen schweren UEs wurden keine weiteren offensichtlichen Ereignisse identifiziert, die mit der Progression der Erkrankung zusammenhängen, sodass die vom pU ausgeschlossenen Ereignisse als vollständig angesehen werden. Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU die Ergebnisse zum 3. Datenschnitt (01.07.2017) heran.

Der Endpunkt der schweren UEs ist für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und daraus folgenden Beobachtungszeiten zwischen den beiden Studienarmen werden übereinstimmend mit dem Vorgehen des pU die Überlebenszeitanalysen betrachtet. Als Datenbasis wird der 3. Datenschnitt (01.07.2017) herangezogen. Eine Erläuterung ist Abschnitt 2.3.1.2 des vorliegenden Berichts zu entnehmen.

- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen

Analog zum Endpunkt der schweren UEs legt der pU für den Endpunkt Abbruch wegen UEs Überlebenszeitanalysen ohne Erfassung der Ereignisse, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, vor. Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU die Ergebnisse zum 3. Datenschnitt (01.07.2017) heran.

Der Endpunkt Abbruch wegen UEs ist für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, es ergeben sich jedoch Unsicherheiten in der Erfassung der Ereignisse (siehe Abschnitt 2.3.1.2). Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und daraus folgenden Beobachtungszeiten zwischen den beiden Studienarmen werden übereinstimmend mit dem Vorgehen des pU die Überlebenszeitanalysen betrachtet. Als Datenbasis wird der 3. Datenschnitt (01.07.2017) herangezogen. Eine Erläuterung ist Abschnitt 2.3.1.2 des vorliegenden Berichts zu entnehmen.

- weitere spezifische UEs

Spezifische UEs werden für die Nutzenbewertungen zum einen ausgewählt, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Zum anderen werden spezifische UEs anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt.

Auf Basis dieser Methodik konnten jedoch keine spezifischen UEs ausgewählt werden, da der pU Analysen für jedes UE basierend auf der Anzahl von Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis darstellt. Diese Analysen sind aufgrund der zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern nicht interpretierbar. Zwar präsentiert der pU in Modul 4 B Überlebenszeitanalysen und Berechnungen des HR zu ausgewählten UEs, die er anhand von auffälligen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts (01.07.2017) und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt hat. Auf Basis welcher Auswertungen der pU die Entscheidung über das Vorliegen auffälliger Unterschiede getroffen hat, ist jedoch unklar. Eine vollständige Auflistung der Überlebenszeitanalysen und HRs aller UEs legt der pU nicht vor. Die vom pU ausgewählten spezifischen UEs werden daher nicht in die Bewertung eingeschlossen.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU untersucht in seiner Bewertung eine Reihe von Subgruppenmerkmalen. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die im Folgenden genannten Effektmodifikatoren als relevant erachtet:

- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)
- Ethnie (weiß / nicht weiß)
- ECOG Performance Status (0 / 1 / 2)
- Knochenmetastasen zu Baseline (ja / nein)
- IMDC-Risikogruppe (mittleres Risiko / hohes Risiko)
- MET-IHC-Status (positiv / negativ / fehlend)

Die Merkmale Geschlecht und Ethnie waren im Studienprotokoll der Studie CABOSUN a priori als zu untersuchende Effektmodifikatoren definiert. Die Effektmodifikatoren Knochenmetastasen zu Baseline und IMDC-Risikogruppe wurden in der Studie CABOSUN als Stratifizierungsfaktoren zur Randomisierung verwendet.

Die weiteren Effektmodifikatoren wurden erstmalig im retrospektiven SAP genannt, werden für die vorliegende Nutzenbewertung aber dennoch herangezogen, um mögliche Effektmodifikationen durch die Merkmale Alter und Krankheitsschwere zu berücksichtigen. Das

Merkmal MET-IHC-Status wurde ausgewählt, weil Cabozantinib in seinem Wirkmechanismus als Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor auch das Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein (c-MET) inhibiert, welches in der Tumorentwicklung und -ausbreitung involviert ist.

2.6.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU führte für Fragestellung 2 eine Informationsbeschaffung zu indirekten Vergleichen auf Basis von RCTs durch. Die Suche nach geeigneten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Temsirolimus ergab keine relevante Studie. Im Dossier des pU wurden daher keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Cabozantinib herangezogen.

2.6.2.6 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.

2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

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

2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mittlerem Risiko

Der pU weist auf die Evidenzstufe 1b für die von ihm zur Nutzenbewertung herangezogene Studie CABOSUN und die Patientenrelevanz der von ihm betrachteten Endpunkte hin. Das endpunktübergreifende und endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird vom pU als hoch bewertet. Unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe der CABOSUN-Studie kann nach Einschätzung des pU aus dieser Studie ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Den Einschätzungen des pU zur Evidenzstufe und zum endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aus der Studie CABOSUN wird gefolgt. Abweichend von der Einschätzung des pU ist die Patientenrelevanz nicht für alle vom pU eingeschlossenen Endpunkte belegt (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). Auf Basis der vom pU vorgelegten Daten der Studie CABOSUN ist in der Gesamtaussage maximal die Ableitung eines Anhaltspunkts für einen Zusatznutzen möglich (siehe Abschnitt 2.3.2.2).

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko

Der pU gibt an, dass für Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko keine relevante Studie mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt. Der pU weist darauf hin, dass von keiner Effektmodifikation durch die Zugehörigkeit zu einer IMDC-Risikogruppe auszugehen ist. Daher können aus Sicht des pU die in der Studie CABOSUN beobachteten Behandlungseffekte von Cabozantinib gegenüber Sunitinib für die eingeschlossene Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko herangezogen werden.

Die Angaben zur Aussagekraft der Nachweise für Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko werden nicht kommentiert, weil der pU für diese Fragestellung keine Daten zur Ableitung des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Temsirolimus vorlegt.

2.6.2.8.2 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 B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit mittlerem Risiko

Für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und mittlerem Risiko leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib ab. Er begründet dies durch eine erhebliche Verlängerung des Überlebens bei Patientinnen und Patienten mit positivem MET-IHC-Status und einem beträchtlichen Vorteil bei den spezifischen schweren UEs „Untersuchungen“ (SOC), sowie „Thrombozytenzahl vermindert“ (PT aus der SOC „Untersuchungen“) und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (SOC). Für die Gesamtraten der SUEs, schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs sieht der pU hingegen keinen Unterschied zwischen der Gabe von Cabozantinib und Sunitinib. Zudem benennt der pU bei den Endpunkten progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechen Vorteile für Cabozantinib gegenüber Sunitinib und beschreibt, dass diese Endpunkte aus seiner Sicht eine hohe klinische Relevanz für die Kontrolle des Krankheitsverlaufs beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom darstellen. Der pU verwendet die letztgenannten Daten jedoch nicht zur Begründung seiner Gesamtaussage zum Zusatznutzen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). Abweichend von der Einschätzung des pU wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib für Patientinnen und Patienten mit mittlerem

Risiko und einem positiven MET-IHC-Status abgeleitet. Für Patientinnen und Patienten mit mittlerem Risiko und einem negativen MET-IHC-Status ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Eine detaillierte Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.3.3 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko

Für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und hohem Risiko leitet der pU keinen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Temsirolimus ab, da hierzu keine Studie vorliegt. Er beschreibt, dass die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht möglich war, weil für Temsirolimus keine geeignete Studie identifiziert werden konnte. Der pU gibt jedoch an, dass sich aus seiner Sicht für Cabozantinib gegenüber Sunitinib bei dieser Population ein Vorteil zeigt.

Übereinstimmend mit dem pU ergibt sich für die vorliegende Nutzenbewertung, dass ein Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko gegenüber der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie Temsirolimus nicht belegt ist (siehe Abschnitt 2.4.3). Der Vergleich von Cabozantinib mit Sunitinib ist für die Fragestellung 2 in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht relevant.

2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

2.6.2.9.2 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.

2.6.2.9.3 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.

2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.6.2.4.3 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das Nierenzellkarzinom nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation. Demnach ist Cabozantinib gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko [4].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in 2 Patientengruppen:

- Patientinnen und Patienten mit intermediärer Prognose (IMDC-Score 1–2, Fragestellung 1)
- Patientinnen und Patienten mit ungünstiger Prognose (IMDC-Score ≥ 3 , Fragestellung 2)

Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass eine Operation und / oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) infrage kommt und die Behandlung palliativ erfolgt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU macht Angaben zu Cabozantinib und den derzeit bestehenden Behandlungsoptionen. Angaben zum therapeutischen Bedarf sind dem Abschnitt nicht explizit zu entnehmen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Als Ausgangswert seiner Berechnung schätzt der pU die Inzidenz der Nierentumore (ICD-10 C64) für das Jahr 2018: Er ermittelt 15 100 bis 16 270 neu erkrankte Patientinnen und Patienten. Grundlage der Untergrenze bildet die vom Robert Koch-Institut (RKI) prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2018 [16]. Die Obergrenze ist eine Prognose des pU auf Basis einer linearen Regression. Diese basiert auf den vom RKI für die Jahre 1999 bis 2014 berichteten Inzidenzen [17,18].

Der pU grenzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten über 4 Rechenschritte auf die Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ein:

Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom

Der pU weist eine Spanne von 90 % bis 96 % für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom an allen neu Erkrankten mit Nierentumoren in Deutschland aus und zieht dazu die Angaben des RKI aus den Jahren 2015 [19] beziehungsweise 2017 [16] heran. Er berechnet so 13 590 bis 15 619 im Jahr 2018 neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom.

Schritt 2) Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Der pU geht davon aus, dass ein fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom im Wesentlichen dem Tumorstadium 3 und 4 (T3, T4) entspricht. Das Tumorstadium bezieht sich dabei ausschließlich auf die Tumorerkrankung auf Basis des Primärtumors. Für diese Patientengruppe bestimmt der pU einen Anteil von 24,3 % an allen neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom in Deutschland und zieht dazu die Angaben des RKI für die Jahre 2013 / 2014 heran [16]. Es ergibt sich laut pU für das Jahr 2018 eine Anzahl von 3302 bis 3795 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.

Der pU weist darauf hin, dass im Stadium T3 in bestimmten Fällen auch eine radikale Nephrektomie als Behandlungsoption zur Verfügung steht und bezieht sich dabei auf eine amerikanische Leitlinie zum Nierenkarzinom von Motzer et al. aus dem Jahr 2017 [20]. Aus Sicht des pU stellt die Berechnung der Zielpopulation auf Basis der Stadien T3 und T4 daher eine mögliche Überschätzung dar.

Schritt 3) Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und einem mittleren oder hohen Risiko

Der pU verweist für ein mittleres oder hohes Risiko gemäß IMDC auf eine Publikation von Heng et al. aus dem Jahr 2013 [21]. Darin wird die Klassifizierung anhand des Vorhandenseins von 1 bis 2 (mittleres Risiko) beziehungsweise ≥ 3 (hohes Risiko) von insgesamt 6 Risikofaktoren beschrieben. Den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem mittleren oder hohen Risiko nach IMDC-Kriterien von 78,5 % entnimmt der pU einer internationalen bevölkerungsbezogenen Studie von Ko et al. aus dem Jahr 2015 [22]. Er ermittelt somit für das Jahr 2018 eine Anzahl von 2592 bis 2979 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und einem mittleren oder hohen Risikoprofil.

Schritt 4) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 86,5 % [23,24] ergeben sich im Jahr 2018 laut pU insgesamt 2242 bis 2577 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Folgende Aspekte sind bei der Herleitung jedoch kritisch zu sehen:

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung berücksichtigt der pU ausschließlich neu erkrankte Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose. Er vernachlässigt somit die Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein fortgeschrittenes Stadium progredieren. Diese Patientinnen und Patienten können im Betrachtungsjahr in Bezug auf das fortgeschrittene Stadium eine Erstlinientherapie erhalten.

Zu Schritt 2)

Der pU nimmt eine Einordnung der Patientengruppe mit einer fortgeschrittenen Erkrankung in die Tumorstadien T3 und T4 vor. Bei diesem Vorgehen wird lediglich die Klassifikation des Primärtumors berücksichtigt. Zur Einordnung als fortgeschrittenes Stadium sind jedoch auch Lymphknotenbefall und Metastasierung des Nierenzellkarzinoms als weitere Kriterien zu berücksichtigen, welche der pU jedoch vernachlässigt. Der pU weist darauf hin, dass für Patientinnen und Patienten in T3 auch eine Operation infrage kommen kann. Des Weiteren können Patientinnen und Patienten im Stadium T4 ebenfalls 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. Eine weitere Unsicherheit ergibt sich daraus, dass der pU die Anteile der Patientinnen und Patienten in den Stadien T3 und T4 auf Basis der Patientengruppe berechnet, für die eine Angabe zum T-Stadium vorlag; Patientinnen und Patienten, für die keine Angabe zum T-Stadium vorliegt, werden somit nicht berücksichtigt. Es ist dabei nicht auszuschließen, dass sich die Anteilswerte in Abhängigkeit des Vorliegens eines T-Stadiums unterscheiden. Insgesamt ist tendenziell von einer Überschätzung für diesen Rechenschritt auszugehen.

Zu Schritt 3)

In die vom pU herangezogene Studie zur Bestimmung der Anteile für ein mittleres beziehungsweise hohes Risiko (Ko et al. 2015 [22]) wurden 916 Patientinnen und Patienten aus Kanada, USA, Griechenland, Japan, Singapur, Südkorea und Dänemark eingeschlossen, die nach einer Erstlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms einen Progress erlitten und eine Zweitlinientherapie (Anti-vaskulärer-endothelialer-Wachstumsfaktor[VEGF]-Wirkstoff oder Mechanistic-Target-of-Rapamycin[mTOR]-Inhibitor) erhalten haben. Der Anteil der Patientengruppe mit mittlerem oder hohem Risiko von 78,5 % wurde zu Beginn der Erstlinientherapie erhoben. Für den angesetzten Anteil besteht aus mehreren Gründen Unsicherheit. Zum einen ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext unsicher. Zum anderen ist unklar, inwieweit ein Anteilswert, der auf einer Patientenpopulation mit erhaltener Zweitlinientherapie beruht, auf Patientinnen und Patienten, die für eine Erstlinie infrage kommen, übertragbar ist.

Der pU vernachlässigt in seiner gesamten Herleitung eine Einschränkung der GKV-Zielpopulation auf ausschließlich Erwachsene. Nach einer Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten liegt der Anteil der Patientinnen und Patienten unter 20 Jahre mit einem

Nierenkarzinom bei 0,6 % [25]. Es ist daher davon auszugehen, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten unter 18 Jahre an der gesamten GKV-Zielpopulation gering ist.

Insgesamt ergeben sich für die Herleitung des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation gegenläufige Abweichungen in den einzelnen Rechenschritten. Zum einen liegt für die Ausgangsbasis eine Unterschätzung vor, da der pU die Patientinnen und Patienten vernachlässigt, die bereits in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein fortgeschrittenes Stadium progredieren. Zum anderen ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom überschätzt, da der pU die Tumorstadien T3 und T4 für diesen Rechenschritt zugrunde legt. Die Anteile der Patientinnen und Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko sind zudem aufgrund der in der zugrunde liegenden Studie betrachteten Population (Patientinnen und Patienten, die eine spezifische Zweitlinientherapie erhalten haben), mit Unsicherheit behaftet.

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

Der pU prognostiziert die Inzidenz des Nierenkarzinoms bis zum Jahr 2023 mittels linearer Regression auf Basis der Angaben des RKI zu den Neuerkrankungsfällen der Jahre 1999 bis 2014 [17]. Er erwartet für die kommenden Jahre einen geringen Anstieg der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierten Nierentumoren.

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.

Der pU beansprucht einen Zusatznutzen ausschließlich für die Patientinnen und Patienten mit einem mittleren Risiko. Die Anzahl der GKV-Mitglieder in dieser Gruppe gibt der pU mit 1699 bis 1953 an. Seine Berechnung stützt er dabei auf die Studie Ko et al. 2015 [22], aus der er einen Anteil von 75,8 % der Patientengruppe mit mittlerem Risiko an allen Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ableitet.

Das Vorgehen des pU zur Bildung von Teilpopulationen der GKV-Zielpopulation gemäß den beiden Fragestellungen ist rechnerisch nachvollziehbar. Die in Abschnitt 3.1.3 beschriebenen Unsicherheiten bestehen weiterhin.

In der Nutzenbewertung wurde ein unterschiedliches Ausmaß des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten mit und ohne positivem MET-IHC-Status identifiziert. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit positivem MET-IHC-Status kann auf Basis der Daten in Modul 3 B nicht bestimmt werden.

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

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

Der pU stellt entsprechend der Festlegung des G-BA die Kosten für folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für die einzelnen Fragestellungen dar:

- Patientinnen und Patienten mit intermediärer Prognose (IMDC-Score 1–2, Fragestellung 1): Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder eine Monotherapie mit Pazopanib oder Sunitinib
- Patientinnen und Patienten mit ungünstiger Prognose (IMDC-Score ≥ 3 , Fragestellung 2): Temezirolimus

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [3,4,26-29]. Der pU geht bei allen Therapien von einer Behandlungsdauer von 1 Jahr aus. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

Für Cabozantinib, Pazopanib und Temezirolimus geht der pU zusätzlich von einer kontinuierlichen Therapie aus. Für Bevacizumab gibt der pU eine zyklische Therapie (10 mg/kg alle 2 Wochen) an, die mit Interferon alfa-2a (9 Millionen Internationale Einheiten [IE] 3-mal pro Woche) kombiniert wird. Er erhält somit 26 Behandlungstage pro Jahr. Für Sunitinib geht er von einer zyklischen Therapie über 4 Wochen aus, gefolgt von 2 Wochen Pause. Dies entspricht laut pU einer Anzahl von 8 bis 9 Zyklen pro Jahr. Für die Berechnung nimmt der pU 8 abgeschlossene Zyklen (224 Behandlungstage) an. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Cabozantinib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Angaben der Fachinformationen [3,4,26-29].

Der Verbrauch von Bevacizumab richtet sich nach dem Körpergewicht. Unter Zugrundelegung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 76,3 kg gemäß der amtlichen Statistik Mikrozensus 2013 [30] gibt der pU den Verbrauch unter Berücksichtigung des Verwurfs korrekt mit 800 mg pro Behandlungstag an. Mittlerweile sind die Angaben des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2017 verfügbar, die zum Stand des Dossiers noch nicht vorlagen. Denen zufolge liegt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen bei 77 kg [31].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Cabozantinib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.04.2018 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Cabozantinib, Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a, Sunitinib, Pazopanib und Temezirolimus setzt der pU keine Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen an. Laut Fachinformationen werden jedoch einige regelmäßige Laboruntersuchungen empfohlen, z. B. die Untersuchung auf Proteinurie bei einer Behandlung mit Cabozantinib und Pazopanib [4,28] oder Leberfunktionstests bei Pazopanib, Sunitinib und Temezirolimus [3,28,29].

Für Temezirolimus sind gemäß Fachinformation zusätzlich die Kosten einer Prämedikation mit Diphenhydramin oder einem ähnlichen Antihistaminikum anzusetzen [29].

Der pU setzt für Bevacizumab und Temezirolimus korrekt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 71 938,82 € für Cabozantinib, 97 617,31 € für Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a, 52 672,54 € für Pazopanib, 55 821,02 € für Sunitinib und 60 399,04 € für Temezirolimus. Die angegebenen Jahrestherapiekosten stellen für Cabozantinib, Pazopanib und Sunitinib die Arzneimittelkosten dar. Für Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a und Temezirolimus beinhalten die Jahrestherapiekosten die Arzneimittelkosten und die Kosten gemäß Hilfstaxe.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Cabozantinib, Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a, Pazopanib und Temezirolimus sind plausibel.

Für die Jahrestherapiekosten von Sunitinib verweist der pU auf den Beschluss des G-BA zu Tivozanib aus dem Jahr 2018 [32]. Die Arzneimittelkosten für Sunitinib können bei Veranschlagung von 8 abgeschlossenen Zyklen geringer sein, als vom pU ausgewiesen.

Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe für Temezirolimus und Bevacizumab sind nachvollziehbar.

Der pU vernachlässigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass aufgrund der Verfügbarkeit mehrerer Therapiealternativen im Anwendungsgebiet und unter Erwartung von Behandlungszeiten, die wesentlich kürzer als 1 Jahr seien, die vom ihm für Cabozantinib ausgewiesenen Jahrestherapiekosten eine Überschätzung der tatsächlich entstehenden Kosten darstellten.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind insbesondere aufgrund gegenläufiger Abweichungen in den einzelnen Rechenschritten unsicher. Dies ist insbesondere auf die Vernachlässigung von Patientinnen und Patienten zurückzuführen, die bereits in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein fortgeschrittenes Stadium progredieren, sowie auf die Operationalisierung einer fortgeschrittenen Erkrankung über die Tumorstadien T3 / T4. Zudem sind die Anteile der Patientinnen und Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko aufgrund der in der zugrunde liegenden Studie betrachteten Population (Patientinnen und Patienten, die eine spezifische Zweitlinientherapie erhalten haben) mit Unsicherheit behaftet.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Cabozantinib, Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a, Pazopanib und Temezirolimus sind plausibel. Für Sunitinib können die Arzneimittelkosten bei Veranschlagung von 8 abgeschlossenen Zyklen geringer sein als vom pU ausgewiesen.

Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe für Temezirolimus und Bevacizumab sind nachvollziehbar. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Cabozantinib ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (Renal Cell Carcinoma [RCC]):

- bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko
- bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor).

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib sind je nach Fragestellung unterschiedlich.

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
 b: In der Bewertung bezeichnet als: „Patientinnen und Patienten mit mittlerem Risiko“.
 c: In der Bewertung bezeichnet als: „Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko“.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; MET-IHC-Status: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-Status; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Cabozantinib	nicht vorbehandelte Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und mittlerem oder hohem Risiko, davon	2242–2577	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind aufgrund gegenläufiger Abweichungen in den einzelnen Rechenschritten unsicher. Dies ist insbesondere auf die Vernachlässigung von Patientinnen und Patienten zurückzuführen, die bereits in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein fortgeschrittenes Stadium progredieren, sowie auf die Operationalisierung einer fortgeschrittenen Erkrankung über die Tumorstadien T3 / T4. Zudem sind die Anteile der Patientinnen und Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko aufgrund der in der zugrunde liegenden Studie betrachteten Population (Patientinnen und Patienten, die eine spezifische Zweitlinientherapie erhalten haben) mit Unsicherheit behaftet. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit positivem MET-IHC-Status kann auf Basis der Daten in Modul 3 B nicht bestimmt werden.
	mit mittlerem Risiko (1–2 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien) ^b	1699–1953	
	mit hohem Risiko (≥ 3 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien) ^c	543–624	
<p>a: Angaben des pU b: In der Bewertung bezeichnet als: „Patientinnen und Patienten mit mittlerem Risiko“. c: In der Bewertung bezeichnet als: „Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko“. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; MET-IHC-Status: Immunhistochemischer Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-Status; pU: pharmazeutischer Unternehmer</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 Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Cabozantinib	nicht vorbehandelte Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und mittlerem Risiko (1–2 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien) ^b	71 938,82 ^d	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Cabozantinib, Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a, Pazopanib und Temsirolimus sind plausibel. Die Arzneimittelkosten für Sunitinib können bei Veranschlagung von 8 abgeschlossenen Zyklen geringer sein, als vom pU ausgewiesen. Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe für Temsirolimus und Bevacizumab sind nachvollziehbar. Der pU vernachlässigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Bevacizumab + Interferon alfa-2a		97 617,31 ^e	
Pazopanib		52 672,54 ^d	
Sunitinib		55 821,02 ^d	
Cabozantinib	nicht vorbehandelte Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und hohem Risiko (≥ 3 Risikofaktoren der IMDC-Kriterien) ^c	71 938,82 ^d	
Temsirolimus		60 399,04 ^e	

a: Angaben des pU
b: In der Bewertung bezeichnet als: „Patientinnen und Patienten mit mittlerem Risiko“.
c: In der Bewertung bezeichnet als: „Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko“.
d: Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten.
e: Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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 dargestellt.

„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.

Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung von Cabozantinib ist durch Plasmaprotein-Verdrängung eine Wechselwirkung mit Warfarin möglich. Bei dieser Kombination sollten die INR (International Normalized Ratio)-Werte kontrolliert werden.

Männliche wie 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:

- *Gastrointestinale Perforationen*
- *Gastrointestinale und nicht-gastrointestinale Fisteln*

- *Thromboembolische Ereignisse*
- *Blutungen (Grad ≥ 3)*
- *Wundheilungsstörungen*
- *Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom*
- *Osteonekrose*

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. Pfizer. Sutent 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 02.2018 [Zugriff: 30.07.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Ipsen Pharma. Cabometyx 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2018 [Zugriff: 30.07.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the Alliance A031203 CABOSUN trial. *J Clin Oncol* 2017; 35(6): 591-597.
6. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting; E2A; current step 4 version [online]. 27.10.1994 [Zugriff: 08.08.2018]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step_4/E2A_Guideline.pdf.
7. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford BL, Michaelson MD, Hahn O et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer* 2018; 94: 115-125.
8. 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>.
9. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2018 [online]. URL: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>.
10. Goebell PJ, Müller L, Staehler M, Müller M, Frank M, Kruggel L et al. Prognostic factors for overall survival of patients with advanced renal cell carcinoma: data from the German prospective RCC-Registry. *Ann Oncol* 2017; 28(Suppl 5): 902P.

11. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2): 228-247.
12. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer* 2004; 91(3): 504-511.
13. European Medicines Agency. Methodological considerations for using progression-free survival (pfs) as primary endpoint in confirmatory trials for registration: appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (CHMP/EWP/205/95 Rev. 3) [online]. 24.01.2008. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500017749.pdf.
14. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. 01.07.2013. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf.
15. European Medicines Agency. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline [online]. 27.11.2012 [Zugriff: 23.07.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf.
16. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2013/2014. Berlin: RKI; 2017. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile.
17. Robert Koch-Institut. Krebsregisterdaten Niere C64: Fallzahlen Inzidenz 1999 bis 2014 [online]. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>.
18. Ipsen Pharma. Hochrechnung der Inzidenzen und Prävalenzen des Nierenkarzinoms (ICD-10 C64) für die Jahre 2018-2023.
19. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2011/2012. Berlin: RKI; 2015. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile.
20. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Bhayani S, Bro WP, Chang SS et al. Kidney cancer: version 2.2017; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15(6): 804-834.
21. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013; 14(2): 141-148.

22. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee JL, Rini BI, Knox JJ et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol* 2015; 16(3): 293-300.
23. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 07.2017. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juli_2017.pdf.
24. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland; Stichtag (31.12.2011, 31.12.2012, 31.12.2013, 31.12.2014, 31.12.2015, 31.12.2016); Datenbankabfrage; Tabellen Code 12411-0005; [online]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=CD402EFF9A87B65557CE23EBCC8155C4.tomcat_GO_1_2?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1518605154845&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12411-0005&auswahltext=%23Z-31.12.2016%2C31.12.2015%2C31.12.2014%2C31.12.2013%2C31.12.2012%2C31.12.2011&werteabruf=Werteabruf.
25. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Diagnose: Niere (C64) im Jahr 2014 [online]. 29.11.2017 [Zugriff: 02.07.2018]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
26. Roche Pharma. Avastin: Fachinformation [online]. 06.2017. URL: <https://www.fachinfo.de/pdf/008726>.
27. Roche Pharma. Roferon-A: Fachinformation [online]. 12.2016. URL: <https://www.fachinfo.de/pdf/000153>.
28. Novartis Pharma. Votrient 200 mg Filmtabletten / Votrient 400 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/pdf/014815>.
29. Pfizer Pharma. Torisel 30 mg Konzentrat und Verdünnungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 03.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
30. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2013 [online]. 05.11.2014 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.
31. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 10.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.

32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Tivozanib [online]. 19.04.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3291/2018-04-19_AM-RL-XII_Tivozanib_D-323.pdf.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven

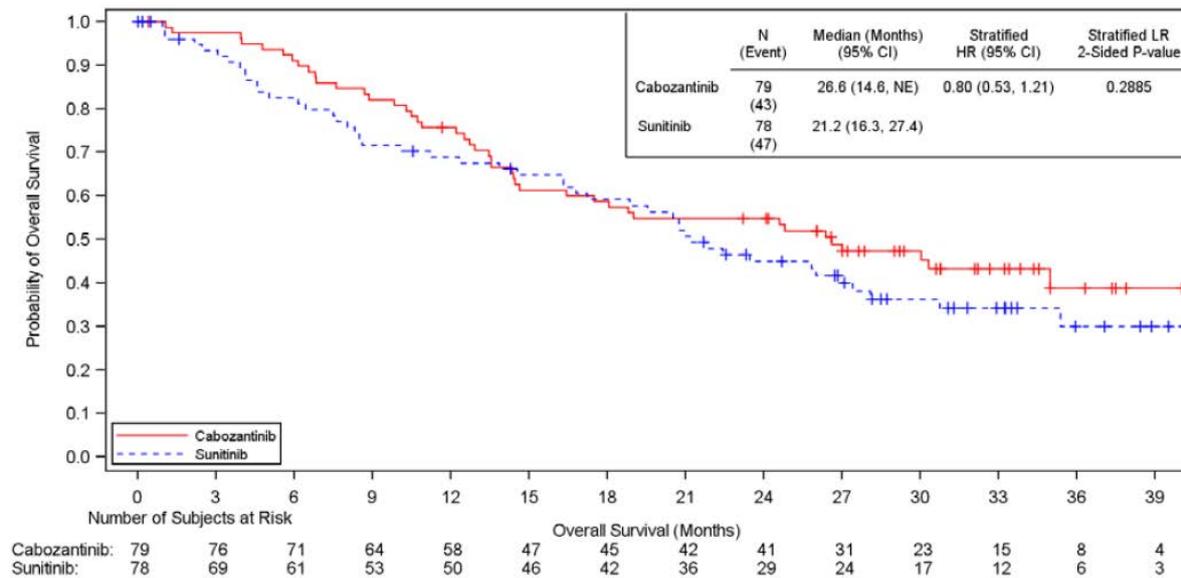


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben in der Studie CABOSUN (3. Datenschnitt vom 01.07.2017)

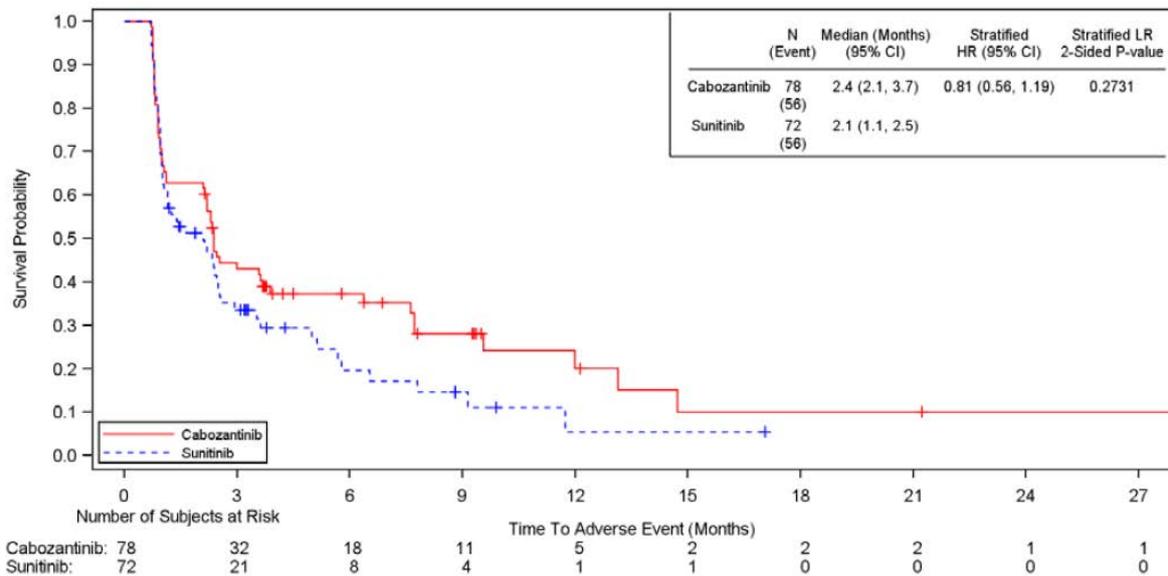


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum 1. schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (ohne Progressionsereignisse der Grunderkrankung) in der Studie CABOSUN (3. Datenschnitt vom 01.07.2017)

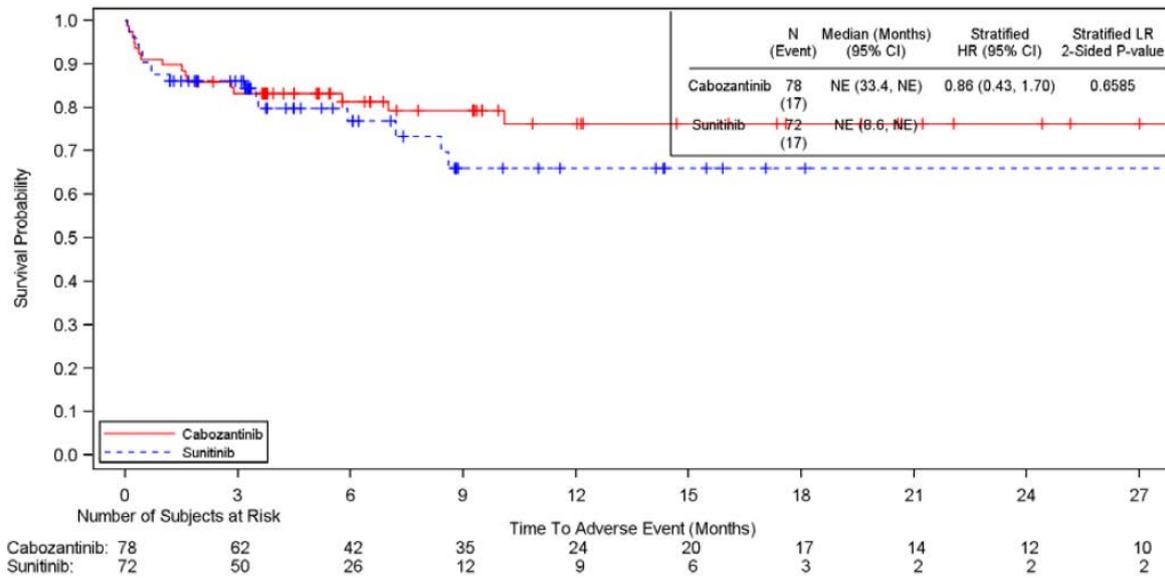


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zu UEs, die zum Therapieabbruch führen (ohne Progressionsereignisse der Grunderkrankung) in der Studie CABOSUN (3. Datenschnitt vom 01.07.2017)

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 22: Häufige schwere UEs, CTCAE-Grad ≥ 3 (in der SOC oder im PT ≥ 3 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Sunitinib (3. Datenschnitt vom 01.07.2017)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cabozantinib N = 78	Sunitinib N = 72
CABOSUN		
Gesamtrate schwere UEs CTCAE-Grad $\geq 3^b$	56 (72)	56 (78)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18 (23,1)	18 (25,0)
Abdominalschmerz	0 (0)	4 (5,6)
Diarrhoe	8 (10,3)	8 (11,1)
Uebelkeit	2 (2,6)	3 (4,2)
Stomatitis	4 (5,1)	5 (6,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (10,3)	15 (20,8)
Ermuedung	5 (6,4)	12 (16,7)
Schmerz	3 (3,8)	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	7 (9,0)	3 (4,2)
Lungeninfektion	3 (3,8)	0 (0)
Untersuchungen	12 (15,4)	21 (29,2)
Alaninaminotransferase erhoeht	4 (5,1)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhoeht	2 (2,6)	3 (4,2)
Lipase erhoeht	0 (0)	3 (4,2)
Lymphozytenzahl erniedrigt	1 (1,3)	4 (5,6)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0)	3 (4,2)
Thrombozytenzahl vermindert	1 (1,3)	7 (9,7)
Gewicht erniedrigt	5 (6,4)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	23 (29,5)	15 (20,8)
Appetit vermindert	4 (5,1)	1 (1,4)
Dehydratation	3 (3,8)	1 (1,4)
Hyperglykaemie	0 (0)	4 (5,6)
Hypomagnesiaemie	3 (3,8)	0 (0)
Hyponatriaemie	7 (9,0)	6 (8,3)
Hypophosphataemie	7 (9,0)	5 (6,9)
Sklettelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	9 (11,5)	2 (2,8)
Rueckenschmerzen	3 (3,8)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	12 (15,4)	6 (8,3)
Erkrankung des Nervensystems	3 (3,8)	2 (2,8)
Synkope	4 (5,1)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Häufige schwere UEs, CTCAE-Grad ≥ 3 (in der SOC oder im PT ≥ 3 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. Sunitinib (3. Datenschnitt vom 01.07.2017) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cabozantinib N = 78	Sunitinib N = 72
CABOSUN		
Psychiatrische Erkrankungen	4 (5,1)	0 (0)
Depression	3 (3,8)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	8 (10,3)	3 (4,2)
Nierenversagen akut	4 (5,1)	1 (1,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (2,6)	8 (11,1)
Dyspnoe	1 (1,3)	4 (5,6)
Pleuraerguss	0 (0)	3 (4,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	8 (10,3)	4 (5,6)
palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	6 (7,7)	3 (4,2)
Gefaesserkrankungen	24 (30,8)	21 (29,2)
Embolie	6 (7,7)	1 (1,4)
Hypertonie	22 (28,2)	16 (22,2)
Hypotonie	4 (5,1)	2 (2,8)
nicht kodiert ^c	5 (6,4)	5 (6,9)
nicht kodiert ^c	5 (6,4)	5 (6,9)
<p>a: MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: ohne Progressionsereignisse der Grunderkrankung c: Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, welche Ereignisse unter dieser Kategorie zusammengefasst worden sind.</p> <p>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</p>		

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 abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
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 pharmazeutischem 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)?