

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cabozantinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	Nivolumab oder Everolimus

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

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

Ergebnisse

Studiencharakteristika

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

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

Verzerrungspotenzial

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

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

Ergebnisse

Mortalität

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

Morbidität

- skelettassoziierte Ereignisse

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

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

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

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

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

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

- Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

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

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

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

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

- spezifische UE

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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

Tabelle 3: Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF ^b	Nivolumab oder Everolimus	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: In die relevante Studie waren nur Patientinnen und Patienten mit klarzelligem metastasierten Nierenzellkarzinom mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2, nicht klarzelligem Nierenzellkarzinom oder ohne Metastasen übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>		

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