

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.