

## 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 11.12.2018 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden. Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cabozantinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	Best supportive Care (BSC) <sup>b</sup>
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HCC: hepatozelluläres Karzinom	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

#### Ergebnisse

##### *Studienpool und Studiencharakteristika*

Für die Nutzenbewertung liegt 1 relevante Studie (CELESTIAL) vor. Die Studie CELESTIAL ist eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem HCC, die bereits eine Therapie mit Sorafenib erhalten hatten, eingeschlossen. Ein kurativer Therapieansatz (z. B. Lebertransplantation, chirurgische Resektion, Radiofrequenzablation) durfte für diese Patientinnen und Patienten nicht mehr infrage kommen. Die Patientinnen und Patienten sollten eine Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen. Weiterhin wurden nur Patientinnen und Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion, entsprechend Child-Pugh-Stadium A eingeschlossen.

In die Studie wurden insgesamt 773 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Cabozantinib + BSC (N = 512) oder Placebo + BSC (N = 261) randomisiert zugeteilt.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten erfolgte nach den Vorgaben der Fachinformation. Laut Studienprotokoll waren die Studienärztinnen und Studienärzte angehalten, Patientinnen und Patienten individuell mit unterstützenden Therapien zur Linderung von Symptomen und Komplikationen im Sinne von BSC zu behandeln.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse (UEs).

### ***Verzerrungspotenzial***

Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene, sowie für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs als niedrig eingestuft. Für alle weiteren Endpunkte zu Nebenwirkungen, sowie für den Endpunkt Gesundheitszustand, operationalisiert über die visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life – 5 Dimensions (EQ-5D), ergibt sich für die Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial.

### ***Mortalität***

#### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Cabozantinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib im Vergleich zu BSC.

### ***Morbidität***

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

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen anhand der VAS des EQ-5D, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Cabozantinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz 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 BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

In dieser Kategorie wurden in der Studie CELESTIAL keine Endpunkte erhoben.

### ***Nebenwirkungen***

*Schwerwiegende UEs (SUEs) und schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )*

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Cabozantinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Cabozantinib im Vergleich zu BSC.

### *Abbruch wegen UEs*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Cabozantinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Cabozantinib im Vergleich zu BSC.

### *Spezifische UEs*

- Schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ): Erkrankungen des Nervensystems (Systemorganklasse [SOC]), Appetit vermindert (bevorzugter Begriff [PT]), Diarrhö (PT), Fatigue (PT), Hypertonie (PT) und palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (PT):

Für die Endpunkte Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Appetit vermindert (PT), Diarrhö (PT), Fatigue (PT), Hypertonie (PT) und palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (PT) (jeweils schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Cabozantinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Cabozantinib im Vergleich zu BSC.

- UEs: Schleimhautentzündung (PT) und Stomatitis (PT):

Für die Endpunkte Schleimhautentzündung (PT) und Stomatitis (PT) (jeweils UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Cabozantinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Cabozantinib im Vergleich zu BSC.

### **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 zeigt sich ein positiver und mehrere negative Effekte für Cabozantinib im Vergleich zu BSC. Ein positiver Effekt ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben. Demgegenüber stehen mehrere negative Effekte maßgeblich in der Kategorie der schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen zum überwiegenden Teil mit dem Ausmaß

erheblich. Zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor. Die negativen Effekte und die fehlenden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellen den Vorteil beim Gesamtüberleben nicht gänzlich infrage, führen jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit HCC, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

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

Tabelle 3: Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden <sup>b</sup>	Best supportive Care (BSC) <sup>c</sup>	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      b: In die relevante Studie wurden Patientinnen und Patienten im Child-Pugh-Stadium A und mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten im Child-Pugh-Stadium B und / oder einem ECOG-PS &gt; 1 übertragen werden können.                      c: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.                      BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status;                      G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HCC: hepatozelluläres Karzinom</p>		

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