

IQWiG-Berichte – Nr. 770

**Cabozantinib
(hepatozelluläres Karzinom) –
Addendum zum Auftrag A18-85**

Addendum

Auftrag: A19-38
Version: 1.0
Stand: 15.05.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Cabozantinib (hepatozelluläres Karzinom) – Addendum zum Auftrag A18-85

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

24.04.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-38

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Ulrike Seay
- Catharina Brockhaus
- Simone Johner
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Cabozantinib, Karzinom – Hepatozelluläres, Nutzenbewertung, NCT01908426

Keywords: Cabozantinib, Carcinoma – Hepatocellular, Benefit Assessment, NCT01908426

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
3 Literatur	4
Anhang A – Ergänzende Darstellung der Responderanalysen der EQ-5D VAS	5
Anhang B – Grafische Darstellung zu den im Addendum dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)	6

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Gesundheitszustand) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC	5

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte	6
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MMRM	Mixed Model for Repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
VAS	Visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 24.04.2019 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A18-85 (Cabozantinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag des G-BA umfasst die folgende Bewertung:

- Bewertung der Responderanalysen zur visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life – 5 Dimensions (EQ-5D).

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

In der für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie CELESTIAL wurde der Gesundheitszustand über den EQ-5D anhand einer VAS erhoben.

Der pU legt im Dossier [2] für die EQ-5D VAS Auswertungen eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) vor, die gemäß Studienprotokoll a priori geplant waren. Weiterhin legt der pU Ereigniszeitanalysen zu Patientinnen und Patienten mit einer definitiven Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte auf der VAS gegenüber dem Ausgangswert vor. Im Dossier zeigt der pU die Validität dieser Responsekriterien nicht, in seiner Stellungnahme gibt der pU an, dass die Validität der Responsekriterien in der Publikation von Pickard 2007 [3] dargelegt worden sei.

Wie in der Dossierbewertung A18-85 [1] beschrieben, ist die MMRM-Auswertung die für die Bewertung geeignete Auswertung, da für die vom pU verwendeten Responsekriterien die Validität nicht gezeigt ist. Auch die vom pU in der Stellungnahme zitierte Publikation von Pickard 2007, ist nicht dazu geeignet, die Validität zu zeigen. Eine tiefergehende Diskussion zur Validität dieser Responsekriterien ist in der Nutzenbewertung A18-33 [4] zu finden.

Operationalisierung des Responsekriteriums definitive Verschlechterung unklar

In Modul 4 seines Dossiers [2] operationalisiert der pU die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des Gesundheitszustands als eine Verschlechterung um mindestens 7 mm bzw. 10 mm auf der EQ-5D VAS ohne spätere Verbesserung auf den Ausgangswert zu Studienbeginn. Dem widersprechend findet sich in den vom pU vorgelegten Quelldokument [5] – sowohl in den Tabellen als auch zu den Kaplan-Meier-Kurven – jeweils die Angabe „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“. Somit ist unklar, ob sich die vom pU vorgelegten Analysen auf eine einmalige oder eine dauerhafte Verschlechterung beziehen.

Verzerrungspotenzial

Ungeachtet der unklaren Operationalisierung sind die vom pU vorgelegten Responderanalysen potenziell hoch verzerrt, da für einen relevanten Anteil ($> 10\%$) der Patientinnen und Patienten kein beantworteter Fragebogen zum ersten Erhebungszeitpunkt nach Studienbeginn vorlag. Wie bereits in der Dossierbewertung [1] beschrieben, war für die EQ-5D VAS lediglich eine Erhebung bis 8 Wochen nach Krankheitsprogression bzw. bis Therapieabbruch geplant. Bezogen auf alle Patientinnen und Patienten, die sich zu dem jeweiligen Zeitpunkt in der Studie befinden, zeigt sich eine frühzeitig stark sinkende Rücklaufquote, die sich zwischen den Therapiarmen zunehmend stark unterscheidet. Aufgrund dieser sinkenden Rücklaufquoten und der vom pU betrachteten Operationalisierung der definitiven Verschlechterung liegt somit ein weiterer verzerrender Aspekt vor. Die Daten zum Rücklauf der Fragebögen zeigen, dass der Anteil von Patientinnen und Patienten mit vorliegender Erhebung im Kontrollarm zu allen Zeitpunkten nach Studienbeginn unter dem im Interventionsarm liegt. Somit lagen im Kontrollarm wegen des früheren Abbruchs weniger Folgerhebungen vor. Das kann dazu führen, dass eine 1-malige oder temporäre Verschlechterung im Kontrollarm eher

fälschlicherweise als dauerhafte Verschlechterung gewertet wurde als im Interventionsarm. Die Responderanalysen sind (unabhängig vom Responsekriterium) aus diesen Gründen nicht interpretierbar.

Die Responderanalysen zur EQ-5D VAS werden ergänzend in Anhang A dargestellt, die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven in Anhang B.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cabozantinib (hepatozelluläres Karzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-85 [online]. 13.03.2019 [Zugriff: 01.04.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 739). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-85_Cabozantinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Ipsen Pharma GmbH. Cabozantinib-L-malat (Cabometyx): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 10.12.2018. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/422/#tab/dossier>.
3. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-33 [online]. 29.08.2018 [Zugriff: 05.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 660). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-33_Bosutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
5. Ipsen Pharma. A phase 3, randomized, double-blind, controlled study of cabozantinib (XL184) vs placebo in subjects with hepatocellular carcinoma who have received prior sorafenib: study XL184-309; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Anhang A – Ergänzende Darstellung der Responderanalysen der EQ-5D VAS

Tabelle 1: Ergebnisse (Gesundheitszustand) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Cabozantinib + BSC		Placebo + BSC		Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
CELESTIAL					
Morbidität					
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung ^{b, c})					
7 Punkte	506	5,55 [4,63; 7,39] 247 (49)	260	4,63 [3,75; 7,52] 102 (39)	0,98 [0,77; 1,24]; 0,789
10 Punkte	506	5,59 [4,63; 7,39] 245 (48)	260	5,55 [3,78; 9,56] 98 (38)	1,01 [0,79; 1,28]; 0,981
<p>a: HR und KI: stratifiziertes Cox-Regressionsmodell; p-Wert: stratifizierter log-Rank Test; Stratifizierungsfaktoren: Ätiologie der Erkrankung (HBV [mit oder ohne HCV], HCV [ohne HBV], Andere), geografische Region (Asien, Andere) und extrahepatische Ausbreitung der Erkrankung und / oder makrovaskuläre Invasion (Ja, Nein)</p> <p>b: Widersprüchliche Angaben zur Operationalisierung: Gemäß Angabe des pU in Modul 4 definiert als eine Verschlechterung um mindestens 7 mm beziehungsweise 10 mm ohne spätere Verbesserung auf den Ausgangswert bei Studienbeginn, laut Angaben im Quelldokument Zeit bis zur ersten Verschlechterung.</p> <p>c: Datenschnitt 01.12.2017</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; MID: Minimal important Difference; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>					

Anhang B – Grafische Darstellung zu den im Addendum dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)

Anmerkung zu Abbildung 1 und Abbildung 2: Laut Angabe des pU in Modul 4 des Dossiers handelt es sich bei den vorgelegten Analysen um die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung. In den vom pU präsentierten zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven hingegen ebenso wie in den Quelldokumenten werden diese Analysen als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (Time to first deterioration) bezeichnet.

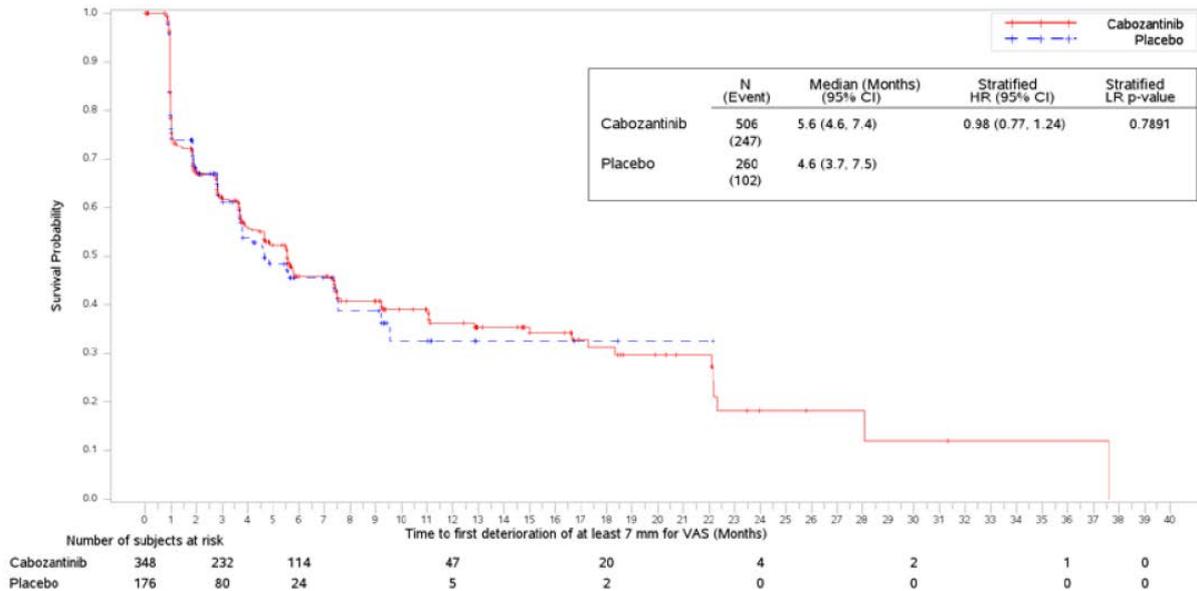


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte

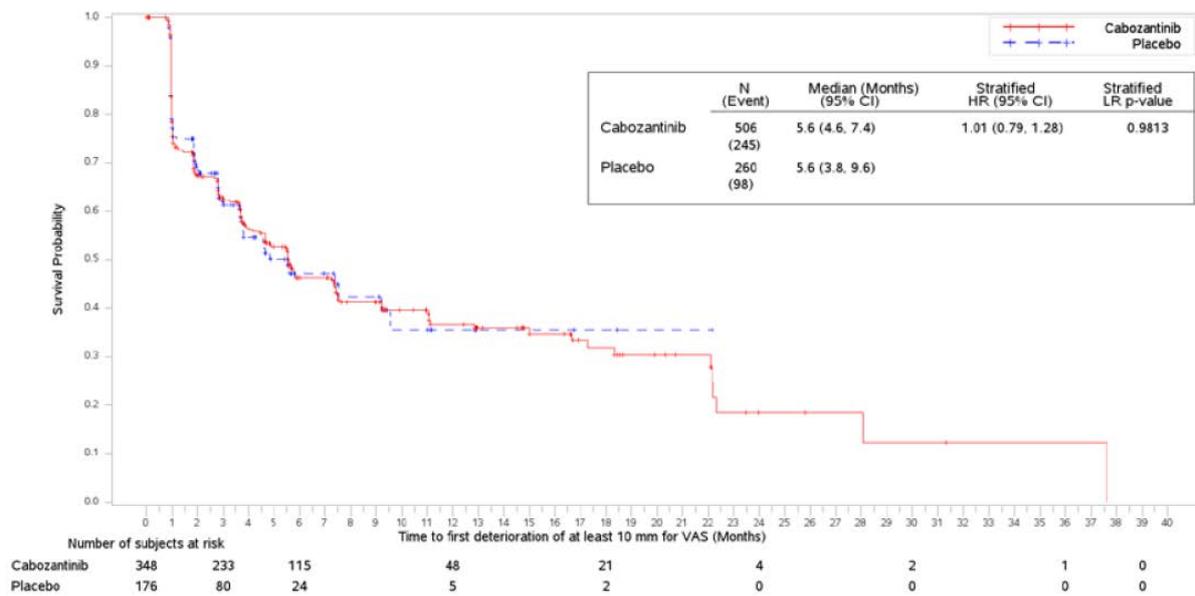


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte