

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 erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.10.2016 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 ^b oder Everolimus

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Die Ergänzung von Nivolumab erfolgte erst im Laufe der Bewertung des Dossiers.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Im Verlauf der Bewertung des Dossiers hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Cabozantinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF angepasst (Beratung im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA vom 20.12.2016). Die ursprünglich festgelegte Vergleichstherapie (Everolimus) wurde dabei erweitert (Nivolumab oder Everolimus). Das vom pU vorgelegte Dossier enthält die Beschreibung des Zusatznutzens von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus, der ursprünglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese Unterlagen sind weiterhin relevant, da Everolimus auch Bestandteil der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist. Die vorliegende Bewertung von Cabozantinib wurde im Vergleich zu Everolimus vorgenommen.

Die Bewertung wurde anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten durchgeführt.

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.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem, metastasierendem und klarzelligem Nierenzellkarzinom eingeschlossen, die mindestens eine gegen VEGF gerichtete Vortherapie erhalten hatten. Die gegen VEGF gerichtete Vortherapie musste mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) erfolgt sein. Bei den Patienten musste eine radiologisch dokumentierte Tumorprogression innerhalb von 6 Monaten während oder nach der letzten Dosis ihrer vorausgehenden gegen VEGF gerichteten Therapie aufgetreten sein. Insgesamt wurden 658 Patienten – im Verhältnis 1:1 randomisiert – einer Behandlung mit Cabozantinib (N = 330) oder Everolimus (N = 328) zugeteilt.

Die Behandlung mit Cabozantinib oder Everolimus wurde in beiden Studienarmen fortgeführt solange ein klinischer Nutzen bestand und die Therapie vertragen wurde, auch nach einem Progress der Erkrankung konnte die Behandlung fortgeführt werden. Bezüglich der Folgetherapien gab es keine Einschränkungen, ein Behandlungswechsel (Treatment Switching) von der Vergleichsintervention Everolimus zur Prüfindervention Cabozantinib war jedoch nicht erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS), relevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität und Nebenwirkungen. Nur das Gesamtüberleben wurde bis zum Ende der Studienteilnahme erhoben.

Die Analyse des primären Endpunkts PFS war nach 259 Ereignissen geplant. Der Datenschnitt für den primären Endpunkt erfolgte zum 22.05.2015. In Abstimmung mit der European Medicines Agency (EMA) wurde prospektiv ein 2. Interimsdatenschnitt für das Gesamtüberleben geplant. Dieser wurde am 31.12.2015 durchgeführt.

Die Studie METEOR läuft noch. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens ist nach 408 Ereignissen geplant. Laut der Angabe des pU in Modul 4 A werden die finalen Ergebnisse für das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen für 2017 erwartet.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie METEOR als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben als niedrig, für den Endpunkt Gesundheitszustand (Kategorie Morbidität) als hoch eingeschätzt.

Ergebnisse

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich für den maßgeblichen 2. Datenschnitt zum 31.12.2015 ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus.

Morbidität

- Skelettassoziierte Ereignisse

Für den Endpunkt skelettassoziierte Ereignisse liegen keine verwertbaren Daten vor. Es fehlen Überlebenszeitanalysen, die wegen der unterschiedlichen Beobachtungszeiten in den Behandlungsgruppen notwendig sind. Daher ergibt sich für diesen Endpunkt 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) liegen keine verwertbaren Daten vor, da die in der Studie verwendete Version des Fragebogens nicht validiert ist. Daher ergibt sich für diesen Endpunkt 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 Behandlungsrmen. Daher ergibt sich für diesen Endpunkt 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), Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE), schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen keine verwertbaren Daten vor, da die Auswertungen in relevantem Maße Progressionen der Grunderkrankung enthalten. Daher ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt

für einen geringeren oder höheren Schaden von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus, ein geringerer oder höherer Schaden ist damit nicht belegt.

- Spezifische UE

Für den Endpunkt spezifische UE liegen keine verwertbaren Daten vor. Es fehlen Überlebenszeitanalysen, die wegen der unterschiedlichen Beobachtungszeiten in den Behandlungsgruppen notwendig sind. Daher ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Cabozantinib im Vergleich zu Everolimus, ein geringerer oder höherer Schaden 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:

Aus der Studie METEOR liegen nur für die Mortalität vollständige Auswertungen vor. In der Kategorie Morbidität ist nur eine Aussage für den Endpunkt Gesundheitszustand möglich, für weitere in der Studie erfasste patientenrelevante Endpunkte stehen keine verwertbaren Auswertungen zur Verfügung. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben. Für die Nebenwirkungen gibt es keine verwertbaren Auswertungen.

In der Gesamtschau liegt auf der Seite der positiven Effekte in der Kategorie Mortalität ein Hinweis auf einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich vor. Aufgrund der fehlenden Daten in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und insbesondere auch zu den Nebenwirkungen ist eine Abwägung positiver und negativer Effekte nicht möglich. Grundsätzlich wird aber nicht davon ausgegangen, dass die vermutlich bestehenden negativen Effekte den Überlebensvorteil von Cabozantinib infrage stellen.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, welche mit mindestens einer gegen VEGF gerichteten Therapie vorbehandelt sind, einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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	Nivolumab ^b oder Everolimus	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Die Ergänzung von Nivolumab erfolgte erst im Laufe der Bewertung des Dossiers. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor		

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