

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	05. April 2019
Stellungnahme zu	Cabozantinib (hepatozelluläres Karzinom), Nr. 739, A18-85, Version 1.0, Stand: 13.03.2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Primäre Karzinome der Leber sind in Deutschland relativ selten, führen aber häufig zum Tode. In Deutschland treten derzeit rund 9100 neue Fälle pro Jahr auf, mit fast 8000 Todesfällen. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen daher bei Männern um 14 % und bei Frauen um 11 %. Etwa 64 % der autochthonen malignen Lebertumoren entstehen aus Leberzellen (hepatozelluläres Karzinom, HCC) und 25 % aus Zellen der intrahepatischen Gallengänge (Cholangiokarzinom, CCC) (1).</p> <p>90 % der HCC sind assoziiert mit einer vorbestehenden Lebererkrankung wie chronischer Virushepatitis, Hämochromatose oder Leberzirrhose durch Alkoholabusus. Leberzirrhose jedweder Ätiologie stellt einen Risikofaktor für das HCC dar: Ein Drittel aller Zirrhosepatienten entwickelt im Laufe der Erkrankung ein HCC (2). Ein relevanter Teil der Patienten hat daher bei Diagnosestellung des HCC eine eingeschränkte Leberfunktion und zirrrosebedingte Symptome. Dies ist relevant für Prognose und Therapieentscheidung und wird in der Stadieneinteilung des HCC (modifiziert nach BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer) berücksichtigt. Während in den frühen Stadien BCLC 0, A und B eine Resektion, Lebertransplantation oder lokoregionale Therapieverfahren wie transarterielle Chemoembolisation angestrebt werden, ist die systemische Therapie im fortgeschrittenen Stadium BCLC C indiziert, oder bei Patienten mit früheren Tumorstadien, für die nach Stadium indizierte Verfahren nicht zur Anwendung kommen können. Bei fortgeschrittener Erkrankung und erheblich eingeschränkter Leberfunktion bei nicht für die Transplantation geeigneten Patienten (BCLC D) beträgt die durchschnittliche Lebenserwartung drei Monate. Diese Patienten erhalten</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Best Supportive Care (BSC), für eine systemische Tumorthherapie sind sie nicht geeignet (3).</p> <p>Sorafenib, ein Multityrosinkinasehemmer, war der erste Wirkstoff, für den ein Überlebensvorteil bei HCC demonstriert werden konnte (10,7 Monate vs. 7,9 Monate unter Placebo (HR 0,69; 95 % Konfidenzintervall (CI) 0,55–0,87; $p = 0,00058$) (4). Sorafenib ist heute der Standard in der Erstlinientherapie des HCC im Stadium BCLC C. Als Sorafenib nicht-unterlegen zeigte sich Lenvatinib in der Erstlinientherapie ausgesuchter Patienten (keine Pfortaderinvasion, < 50 % Lebervolumen betroffen).</p> <p>Für die Zweitlinientherapie bei Progress unter Sorafenib steht Regorafenib zur Verfügung, das im August 2017 als erstes Arzneimittel für die Zweitlinientherapie des HCC zugelassen wurde. Bei Patienten mit erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh Stadium A) verbesserte Regorafenib in der RESORCE-Studie das mediane Gesamtüberleben (OS) von 7,8 Monaten unter Placebo auf 10,6 Monate (HR 0,63; 95 % CI 0,50–0,79; $p < 0,0001$) (5). Als zweites Arzneimittel für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen HCC nach Therapie mit und Versagen von Sorafenib wurde nun Cabozantinib zugelassen.</p> <p>Cabozantinib ist als Multityrosinkinasehemmer ein Inhibitor von MET (Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein), VEGF(vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)-Rezeptoren, dem GAS6-Rezeptor (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, dem Stammzellfaktor-Rezeptor (KIT), TRKB, sowie der Fms-artigen Tyrosinkinase-3 (FLT3) und TIE-2 (6).</p> <p>Cabozantinib ist für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassen und wurde nun als Monotherapie für die medikamentöse Therapie des HCC bei Erwachsenen nach Vorbehandlung mit Sorafenib zugelassen (6).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung S. 3, 7	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Die ZVT wurde vom G-BA wie folgt festgelegt:</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cabozantinib</p> <table border="1" data-bbox="315 651 1189 831"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 651 734 692">Indikation</th> <th data-bbox="734 651 1189 692">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 692 734 831">erwachsene Patientinnen und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden</td> <td data-bbox="734 692 1189 831">Best Supportive Care (BSC)^b</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). b: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu, da die Planung der Studie zu Cabozantinib vor Zulassung von Regorafenib in der Zweitlinientherapie des HCC erfolgte.</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	erwachsene Patientinnen und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	Best Supportive Care (BSC) ^b	
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
erwachsene Patientinnen und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	Best Supportive Care (BSC) ^b					
IQWiG Dossier- bewertung S. 3–4, 7–17	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>In die Nutzenbewertung wurde die noch laufende (aber nicht mehr rekrutierende), zulassungsrelevante Studie CELESTIAL (7) eingeschlossen. Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Die Patienten wurden stratifiziert nach Hepatitis B(HBV)- und Hepatitis C(HCV)-Status, geographischer Region und extrahepatischer Manifestation.</p> <p>773 Patienten mit HCC, die eine Therapie mit Sorafenib erhalten</p>					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hatten, wurden eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 in den Cabozantinib- bzw. den Placebo-Arm randomisiert. Das mediane Alter betrug 64 Jahre. 48 % der Patienten wurden in Europa behandelt. Ätiologisch für das HCC konnte bei 35 % der Patienten HBV, bei 23 % HCV, und bei 2 % beide Virusinfektionen nachgewiesen werden.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war das OS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse (UE).</p> <p>Der Gesundheitszustand wurde anhand des generischen European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D) Fragebogens und der dazugehörigen visuellen Analogskala (EQ-VAS) erhoben.</p> <p>Nur Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 und erhaltener Leberfunktion entsprechend Child-Pugh-Stadium A wurden eingeschlossen.</p>	
<p>Dossier pU Modul 4C, S. 266</p>	<p><u>Kritik an dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU)</u></p> <p>Einen vom IQWiG nicht kommentierten Mangel des Dossiers hält die AkdÄ für relevant für die Bewertung: Für den Endpunkt Gesundheitszustand wurde nur ein Teil der erhobenen Daten dargestellt und für die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health Related Quality of Life, HRQoL) wesentliche und verfügbare Daten nicht berichtet. Im Dossier führt der pU aus:</p> <p>„Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse für die EQ-VAS auf Basis der Responderanalysen der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung herangezogen. Auf die Darstellung der Ergebnisse aus den fünf Dimensionen des EQ-5D und des daraus berechneten EQ-5D Index wird verzichtet, da der EQ-5D Index nicht direkt als Lebensqualität, sondern als Nutzwert zu interpretieren ist.“</p> <p>Der pU hat die Ergebnisse der EQ-5D VAS berichtet. Hierbei han-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4C, S. 272</p>	<p>delt es sich um eine visuelle Analogskala (VAS) im Standardlayout einer vertikalen Skala mit einem Wertebereich von 0 bis 100. Dabei werden die Befragten gebeten, ihre eigene aktuelle gesundheitsbezogene Lebensqualität auf der Skala einzuschätzen.</p> <p>Weiter schreibt der pU:</p> <p>„In der Analyse der Veränderung von Studienbeginn zeigte sich sowohl in der zweiten Interimsanalyse (1. Juni 2017) als auch der Zusatzanalyse (1. Dezember 2017) eine statistisch signifikant stärkere Reduzierung des mittleren EQ-VAS von Cabozantinib + BSC gegenüber Placebo + BSC, dieser Unterschied war jedoch jeweils nicht klinisch relevant (1. Juni 2017 SMD [95 %-KI]: -0,253 [-0,419; -0,087]; 1. Dezember 2017 SMD [95 %-KI]: -0,257 [-0,414; -0,100]).“</p> <p>Obwohl dem pU weitere, detaillierte Informationen zu HRQoL vorliegen, werden diese unterdrückt: Weder die fünf Dimensionen des EQ-5D noch der EQ5-Index werden berichtet. Da der EQ-5D Patient Reported Outcomes (PRO) erhebt, sind gerade diese Daten für die Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens einer palliativen Behandlung unabdingbar. Solange diese Daten nicht offengelegt werden, ist nicht zu auszuschließen, dass der patientenrelevante Schaden durch Cabozantinib in einer für Patienten relevanten Dimension der HRQoL größer ist, als anhand der berichteten Daten erkennbar. Dies wäre sowohl für die Beratung von Patienten durch behandelnde Ärzte als auch für die Einschätzung des Zusatznutzens von Cabozantinib relevant.</p> <p>Der pU sollte daher beauftragt werden, diese Daten offenzulegen.</p> <p>Auch ist unklar und zu begründen, weshalb nur der EQ-5D zur Erfassung des Gesundheitszustandes in der Studie CELESTIAL verwendet wurde und nicht das für HCC spezifische Instrument</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>EORTC-QLQ HCC18.</p> <p>Bei den UE wurde die mediane Zeit bis zum Auftreten analysiert. Diese Darstellung ist aber für die umfassende Bewertung der Toxizität einer medikamentösen Tumortherapie grundsätzlich nicht ausreichend. Aus klinischer Sicht sind kumulative Inzidenzen mindestens ebenso bedeutsam, daher sollten diese mit analysiert werden. Die vorliegenden rein numerischen Werte sind für eine angemessene Bewertung unzureichend.</p> <p>Weiterhin wurden UE nur bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben, sodass eventuell später auftretende Toxizität nicht erfasst wurde.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 20–21</p>	<p><u>Eingeschlossene Endpunkte</u></p> <p>Die AkdÄ stimmt den eingeschlossenen Endpunkten zu.</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p><u>Medianes OS in Monaten</u></p> <p>Cabozantinib (CAB) 10,3 vs. Placebo (PLA) 8,2 (Hazard Ratio (HR) 0,78; 95 % CI 0,66–0,93; p = 0,006).</p> <p>Gesundheitszustand</p> <p><u>EQ-5D VAS mittlere Änderung zum Studienende</u></p> <p>CAB –7,35 vs. PLA –2,77 (Mittelwertdifferenz –4,59; p < 0,001; Hedges' g –0,26; 95 % CI –0,41 bis –0,10).</p> <p>UE</p> <p><u>Schwerwiegende UE (SUE)</u></p> <p>Patienten mit Ereignis:</p> <p>CAB 45,2 % vs. PLA 33 %.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten: CAB 10,8 vs. PLA 10,5 (HR 1,31; 95 % CI 1,02–1,69; p = 0,035). <u>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</u></p> <p>Patienten mit Ereignis: CAB 84,1 % vs. PLA 50,6 %.</p> <p>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten: CAB 1,0 vs. PLA 4,1 (HR 2,60; 95 % CI 2,13–3,18; p < 0,001). <u>Abbruch wegen UE</u></p> <p>Patienten mit Ereignis: CAB 34,6 % vs. PLA 17,6 %.</p> <p>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten: CAB 19,7 vs. PLA nicht erreicht (n. e.) (HR 1,64; 95 % CI 1,18–2,28; p = 0,003). <u>Erkrankungen des Nervensystems, CTCAE-Grad ≥ 3</u></p> <p>Patienten mit Ereignis: CAB 9,0 % vs. PLA 1,9 %.</p> <p>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten: CAB n. e. vs. PLA n. e. (HR 4,1; 95 % CI 1,62–10,37; p = 0,001). <u>Appetit vermindert, CTCAE-Grad ≥ 3</u></p> <p>Patienten mit Ereignis: CAB 5,7 % vs. PLA 0,8 %.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten: CAB n. e. vs. PLA n. e. (HR 5,75; 95 % CI 1,36–24,27; p = 0,007). <u>Diarrhoe, CTCAE-Grad ≥ 3</u></p> <p>Patienten mit Ereignis: CAB 9,6 % vs. PLA 1,5 %.</p> <p>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten: CAB n. e. vs. PLA n. e. (HR 5,34; 95 % CI 1,92–14,86; p < 0,001). <u>Fatigue, CTCAE-Grad ≥ 3</u></p> <p>Patienten mit Ereignis: CAB 11,0 % vs. PLA 3,8 %.</p> <p>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten: CAB n. e. vs. PLA n. e. (HR 2,66; 95 % CI 1,35–5,24; p = 0,003). <u>Hypertonie, CTCAE-Grad ≥ 3</u></p> <p>Patienten mit Ereignis: CAB 15,9 % vs. PLA 1,9 %.</p> <p>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten: CAB n. e. vs. PLA n. e. (HR 8,31; 95 % CI 3,36–20,54; p < 0,001). <u>Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom, CTCAE-Grad ≥ 3</u></p> <p>Patienten mit Ereignis: CAB 16,7 % vs. PLA 0 %.</p> <p>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten:</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>CAB n. e. vs. PLA n. e. (HR nicht berechenbar; $p < 0,001$).</p> <p><u>Schleimhautentzündung</u></p> <p>Patienten mit Ereignis: CAB 13,8 % vs. PLA 1,9 %.</p> <p>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten: CAB n. e. vs. PLA n. e. (HR 7,40; 95 % CI 2,98–18,35; $p < 0,001$).</p> <p><u>Stomatitis</u></p> <p>Patienten mit Ereignis: CAB 13,8 % vs. PLA 1,9 %.</p> <p>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten: CAB n. e. vs. PLA n. e. (HR 7,34; 95 % CI 2,96–18,21; $p < 0,001$).</p>	
	<p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Cabozantinib verlängert im Median das Überleben der Patienten mit Sorafenib vorbehandeltem HCC um zwei Monate, zugleich werden mehr UE hohen Schweregrades unter der Therapie beobachtet.</p> <p>Der Einfluss der Behandlung mit Cabozantinib auf die HRQoL behandelter Patienten hat im Kontext der palliativen Behandlungssituation und der nur marginalen Verlängerung des OS eine große Bedeutung für die Bewertung des Zusatznutzens.</p> <p>Es stellt sich die Frage, warum nicht der Fragebogen EORTC 30 HCC, der spezifisch zur Messung der HRQoL bei Patienten mit HCC entwickelt worden ist, eingesetzt wurde.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zu kritisieren ist insbesondere die selektive Einreichung erhobener Daten zu HRQoL (Ergebnisse EQ-5D-Fragebogen nicht dargestellt, keine QALYS berechnet), die zu einer verzerrten Interpretation der Beeinflussung der Lebensqualität durch Behandlung mit Cabozantinib führen kann.</p> <p>Die Nachlieferung der für die Bewertung des Zusatznutzens erforderlichen und vom pU erhobenen Daten ist daher zu beauftragen.</p> <p>Diese Einschränkungen der abschließenden Bewertbarkeit des Zusatznutzens vorausgeschickt, sieht die AkdÄ einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1 und Child-Pugh Stadium A. Die AkdÄ empfiehlt eine Befristung des Beschlusses, damit die fehlenden Daten zur HRQoL eingereicht und bewertet werden können.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Bei erwachsenen Patienten mit HCC, die mit Sorafenib vorbehandelt wurden und bei denen eine ausreichende Leberfunktion entsprechend Child-Pugh Stadium A und ECOG-PS 0–1 vorliegt, besteht aus Sicht der AkdÄ ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für eine Therapie mit Cabozantinib.</p> <p>Die AkdÄ empfiehlt die Vorlage der erhobenen, aber nicht berichteten Daten zur HRQoL zu beauftragen und nach Analyse dieser Daten den Zusatznutzen erneut zu bewerten. Eine Befristung des Beschlusses auf ein Jahr wird daher empfohlen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2013/2014 – Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.): https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?blob=publicationFile (letzter Zugriff: 20. März 2019). 11. Ausgabe; Berlin, Stand: 2017.
2. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P et al.: The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006; 43: 1303-1310.
3. European Association for the Study of the Liver (EASL): EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69: 182-236.
4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390.
5. Bruix J, Qin S, Merle P et al.: Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 56-66.
6. Ipsen Pharma GmbH: Fachinformation "Cabometyx™ 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten". Stand: November 2018.
7. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL et al.: Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379: 54-63.