



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Cabozantinib**

Vom 22. Januar 2015

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	4
3. Bürokratiekosten .....	9
4. Verfahrensablauf .....	9
5. Beschluss .....	11
5.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	20
<b>B. Bewertungsverfahren</b> .....	<b>25</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	25
2. Bewertungsentscheidung .....	26
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	26
2.1.1 Nutzenbewertung .....	26
2.1.2 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	26
2.1.3 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	26
2.1.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	26
2.1.5 Therapiekosten .....	26
<b>C Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> .....	<b>27</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	28
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	31
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	32
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung .....	32
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	33
6. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	34

6.1	Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH .....	34
6.2	Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	111
6.3	Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller .....	115
6.4	Stellungnahme des Bundesverbands der pharmazeutischen Industrie e.V. ....	121
6.5	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. / Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie.....	124
6.6	Stellungnahme der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie.....	132
<b>B.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>148</b>
<b>1.</b>	<b>Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....</b>	<b>148</b>

## A. Tragende Gründe

### 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wird vom G-BA erst nach Erreichen der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze bestimmt und die Fragestellung, ob ein Orphan Drug einen Zusatznutzen gegenüber einer vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, wird erst zu diesem Zeitpunkt bewertet. Die dann durchgeführte Nutzenbewertung eines Orphan Drug gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie kann auch zu dem Ergebnis kommen, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachgewiesen ist.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Cabozantinib ist der 1. August 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 22. Juli 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Cabozantinib zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G14-07) beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2014 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Cabozantinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

### 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

#### Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie XL184-301 vor. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, internationale, multizentrische Phase-III-Studie. Erwachsene Patienten mit nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullären Schilddrüsenkarzinom wurden randomisiert im Verhältnis 2:1 zugeteilt auf eine Interventionsgruppe, in der Cabozantinib gegeben wurde oder eine Kontrollgruppe, in der Plazebo gegeben wurde. Die

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Intent-to-Treat (ITT) Population besteht aus 219 Patienten in der Interventionsgruppe und 111 Patienten in der Kontrollgruppe. Die Studie wurde nach Erreichen des primären Endpunktes (Progressionsfreies Überleben) für Prüfärzte und Patienten entblindet, um Patienten in der Placebogruppe Anschlusstherapien gegen die Krebserkrankung zu ermöglichen.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit progredientem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullären Schilddrüsenkarzinom liegt ein geringer Zusatznutzen vor.

#### Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Es handelt sich gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

#### Ergebnisse der Studie XL184-301 auf Endpunktebene

##### **Mortalität**

In der Studie wurde der Endpunkt „Gesamtüberleben“ als sekundärer Endpunkt erhoben. In der Gesamtpopulation der Studie zeigte sich weder zum Zeitpunkt der im Studienprotokoll geplanten Interimsanalyse des Gesamtüberlebens (Datenschnitt: 15. Juni 2011) noch zum Zeitpunkt der post-hoc durchgeführten 2. Interimsanalyse (Datenschnitt: 15. Juni 2012) noch zum Zeitpunkt der finalen Analyse des Gesamtüberlebens (Datenschnitt: 28. August 2014) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.

Relevante Subgruppeneffekte wurden im Hinblick auf den ECOG-Performance Status (ECOG-PS) sowie bezüglich des RET-M918T-Mutationsstatus der Patienten beobachtet. Statistisch signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den Studienarmen zeigten sich in der Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS 1 oder 2 sowie in der Subgruppe der Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus.

In der Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS 1 oder 2 lag das mediane Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse bei 77,7 Wochen im Interventionsarm versus 56,7 Wochen im Kontrollarm (HR 0,63, 95%-KI [0,42; 0,95];  $p = 0,0245$ ; absolute Differenz: ca. 5,3 Monate) und zum Zeitpunkt der finalen Analyse bei 20 Monaten im Interventionsarm versus 12,2 Monaten im Kontrollarm (HR 0,68, 95%-KI [0,46; 0,99];  $p = 0,0437$ ; absolute Differenz: 7,8 Monate). In der Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS 0 wurde dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Interventions- und Kontrollarm beobachtet.

In der Subgruppe der Patienten mit positivem RET-M918T Mutationsstatus lag das mediane Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse bei 146,7 Wochen im Interventionsarm versus 81,6 Wochen im Kontrollarm (HR 0,57, 95%-KI [0,34; 0,96];  $p = 0,0306$ ; absolute Differenz: ca. 16,3 Monate) und zum Zeitpunkt der finalen Analyse bei 44,3 Monaten im Interventionsarm versus 18,9 Monaten im Kontrollarm (HR 0,60, 95%-KI [0,38; 0,94];  $p = 0,0255$ ; absolute Differenz: 25,4 Monate). In der Subgruppe der Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus sowie in der Subgruppe der Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus wurden dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen Interventions- und Kontrollarm beobachtet.

Die Aussagekraft und Interpretierbarkeit der Ergebnisse in den Subgruppen wird durch eine Reihe von Faktoren eingeschränkt. In Bezug auf die Subgruppenaufteilung nach ECOG-PS ist anzumerken, dass in der Studie XL184-301 keine Patienten mit ECOG-PS 3 oder 4 eingeschlossen worden sind und somit keine Daten für diese Patientengruppen vorliegen. Die Subgruppenanalyse zur Untersuchung des Vorliegens der spezifischen Mutation RET-M918T war im Studienprotokoll nicht prädefiniert. Eine im Studienprotokoll geplante Subgruppenanalyse nach RET-Mutationsstatus insgesamt (positiv, negativ, unbekannt) ergab weder zum Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse noch zum Zeitpunkt der finalen Analyse des Gesamtüberlebens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation (p-Werte der Interaktionstests: 0,974 bzw. 0,744). Zudem ist, wie im EPAR (S. 67f) näher ausgeführt wird, die Reliabilität der im Rahmen der Studie XL184-301 durchgeführten RET-Mutationsstatus-Bestimmungen zu hinterfragen. Die von der EMA erteilten Auflagen im Rahmen der bedingten Zulassung beinhalten daher auch weitere, gründliche Analysen des RET- sowie des RAS-Mutationsstatus.

## **Morbidität**

### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das Progressionsfreie Überleben (PFS), definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder zum Tod, war der primäre Endpunkt der Studie. Die Beurteilung der Krankheitsprogression (Tumorläsionen anhand bildgebender Verfahren) erfolgte anhand der modifizierten RECIST-Kriterien 1.0 verblindet durch eine unabhängige Auswertungsstelle. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse des PFS (Datenschnitt: 6. April 2011) lag das mediane Progressionsfreie Überleben in der Gesamtpopulation bei 48,6 Wochen in der Interventionsgruppe versus 17,4 Wochen in der Kontrollgruppe, was ein statistisch signifikantes Ergebnis darstellt (HR 0,28 [0,19; 0,40];  $p < 0,0001$ ).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Auch tumorbedingte Symptome sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität werden in der Studie bereits direkt mit Hilfe des Fragebogens MDASI-THY erhoben. Dagegen erfolgte beim PFS die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.

Mortalität, Symptomatik und Lebensqualität werden gesondert berücksichtigt, der kombinierte Endpunkt PFS wird daher nicht zur Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens herangezogen.

### *Symptomatik*

Die Symptomatik der Patienten wurde mit dem krankheitsspezifischen Patientenfragebogen MDASI-THY (Fragen 1-19) erhoben. Es wurden Ergebnisse zu den Zeitpunkten 12 Wochen und 24 Wochen nach Randomisierung vorgelegt. Dabei zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Cabozantinib bei folgenden Fragen: Kurzatmigkeit (Woche 12 und Woche 24), Probleme durch Hitzegefühle (Woche 12) und Herzrasen (Woche 12). Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Cabozantinib wurden für folgende Fragen beobachtet: Übelkeit (Woche 12 und Woche 24), Vergesslichkeit (Woche 12), Appetitlosigkeit (Woche 12), Mundtrockenheit (Woche 12 und Woche 24) und Probleme durch Frösteln (Woche 12 und Woche 24). Für die restlichen symptombezogenen Fragen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollarm.

Allerdings ist das Verzerrungspotential der Ergebnisse zur Symptomatik als hoch anzusehen, aufgrund der insbesondere zum zweiten Auswertungszeitpunkt niedrigen und insge-

samt sehr variablen Antwortraten. So war für alle 19 Fragen zur Symptomatik eine Verringerung der Fallzahlen bei der Erhebung der Patientenangaben von Studienbeginn zu Woche 12 und zu Woche 24 zu beobachten. Auch traten deutliche Unterschiede in der Rücklaufquote zwischen den Behandlungsarmen auf.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials, aber auch wegen der heterogenen, sowohl günstigen als auch ungünstigen Ergebnisse für Cabozantinib in den Einzelfragen lassen sich aus den vorliegenden Daten zur Symptomatik keine validen Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib ableiten.

### **Lebensqualität**

Die Lebensqualität der Patienten wurde mit Hilfe der Fragen 20-25 des krankheitsspezifischen Patientenfragebogens MDASY-THY erhoben. Es wurden Ergebnisse zu den Zeitpunkten 12 Wochen und 24 Wochen nach Randomisierung vorgelegt. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cabozantinib bei der Frage nach Beziehungen zu anderen Menschen (Woche 12). Für die restlichen Fragen zur Lebensqualität wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollarm beobachtet.

Für die Daten zur Lebensqualität gelten die gleichen Limitationen hinsichtlich des Verzerrungspotentials und der Validität der Daten wie bereits im Abschnitt zur Symptomatik diskutiert. Daher lassen sich auch aus den vorliegenden Daten zur Lebensqualität keine validen Aussagen ableiten.

### **Nebenwirkungen**

Den erwünschten Effekten von Cabozantinib stehen unerwünschte Ereignisse (UE) gegenüber. In der Interventionsgruppe zeigten sich verglichen mit der Kontrollgruppe statistisch signifikant höhere Raten von UE (100 % versus 94,5 %), schwerwiegenden UE (42,1 % versus 22,9 %) sowie UE mit CTCAE-Schweregrad 3 oder 4 (76,2 % versus 37,6 %). Bei den Therapieabbrüchen wegen UE zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Die auf Basis der naiven Proportionen am häufigsten beobachteten UE im Interventionsarm (verglichen mit dem Kontrollarm) waren Diarrhö (63,1 % versus 33,0 %), Hand-Fuß-Syndrom (50,0 % versus 1,8 %), Gewichtsabnahme (47,7 % versus 10,1 %), verminderter Appetit (45,8 % versus 15,6 %), Übelkeit (43,0 % versus 21,1 %) und Fatigue (40,7 % versus 28,4 %).

Vor dem Hintergrund der in der Studie XL184-301 beobachteten hohen Rate an UE in den ersten acht Wochen der Behandlung und der hohen Rate an Dosismodifikationen hat die EMA im Rahmen der bedingten Zulassung eine weitere Studie als Auflage erteilt, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von verschiedenen Dosierungen von Cabozantinib weiter untersucht werden.

### **Fazit:**

Den heterogenen Studienergebnissen im Endpunkt Gesamtüberleben mit statistisch nicht signifikanten Ergebnissen in der Gesamtpopulation und zum Teil statistisch signifikanten Vorteilen in einzelnen, zum Teil post hoc erhobenen Subgruppen stehen statistisch signifikante Nachteile bei den schweren unerwünschten Ereignissen (SUE) gegenüber. Insbesondere bei gastrointestinalen UEs wie Diarrhö, Gewichtsabnahme, Übelkeit sowie auch bei vermindertem Appetit, PPE-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom) und Fatigue zeigten sich ebenfalls Nachteile.

Aufgrund des langjährigen Verlaufs der Erkrankung, mit langsamem Fortschreiten bei zum Teil guter Lebensqualität der erkrankten Patienten, ist der Zeitpunkt des Therapiebeginns

von besonderer Bedeutung, insbesondere da mit der Therapie mit Cabozantinib neben den positiven Wirkungen auch relevante Nebenwirkungen für die Patienten verbunden sind. Die Studienergebnisse zu Cabozantinib zeigen, dass insbesondere Patienten mit weiter fortgeschrittener Erkrankung, zum Beispiel mit bereits eingeschränktem Allgemeinzustand (ECOG 1-2), von einer Behandlung mit Cabozantinib profitieren.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu Mortalität und Nebenwirkungen und den fehlenden bewertbaren Daten zu Morbidität und Lebensqualität ergibt sich für Cabozantinib eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier, der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Cabozantinib fest.

#### Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Geltungsdauer einer bedingten Zulassung beträgt ein Jahr und kann jährlich verlängert werden (vgl. Art. 14 Abs. 7 VO 726/2004 i.V.m. Art. 6 Abs. 1 VO 507/2006).

Vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet ist, der EMA weitere umfassende klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels Cometriq® zur Prüfung vorzulegen, die für die Bewertung des Zusatznutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können, ist die Befristung des Beschlusses gerechtfertigt. Sie ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der aufgrund der bedingten Zulassung gegenüber der Zulassungsbehörde zu erbringenden Nachweise hinsichtlich Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V. Hierfür wird eine Befristung zum 1. Juni 2018 als angemessen erachtet. Bezüglich der zu erbringenden Nachweise fordert die EMA, dass weitere Daten zu Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten aus Studien vorgelegt werden, u. a. aus der Studie XL-184-401, in der insbesondere die Dosierung von Cabozantinib sowie der RET- und RAS- Mutationsstatus der Patienten weiter untersucht werden. Diese Daten sind dem G-BA für eine erneute Befassung vorzulegen.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Cabozantinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cabozantinib einzureichen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO). Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung bis zum 1. Juni 2018 nicht ausreichend ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Cabozantinib aus anderen Gründen zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

#### 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 60-500 Patienten

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die in der Bewertung des IQWiG angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Der vom pharmazeutischen Unternehmer verwendeten Spanne zur Schätzung des Anteils der Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom an allen Patienten mit Schilddrüsenkarzinom kann unter Berücksichtigung der Studie Hundahl et al. (1998) gefolgt werden, wodurch sich eine gegenüber dem Beschluss zu Vandetanib niedrigere Obergrenze der geschätzten Zielpopulation ergibt. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheiten in der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe der Zielpopulation nicht möglich.

### 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cabozantinib soll durch in der Therapie von Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzten anderer Fachgruppen erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittelagentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2014).

#### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

#### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Es sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

## **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

## **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 26. August 2013, eingegangen am 27. August 2013, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV angefordert. Das Beratungsgespräch fand am 7. November 2013 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 22. Juli 2014 ein Dossier eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO des Wirkstoffs Cabozantinib ist der 1. August 2014.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. November 2014 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. November 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Dezember 2014 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 13. Januar 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. Januar 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
AG § 35a	15. Oktober 2013	Beratung der Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	22. Oktober 2013	Beratung und Konsentierung der Antworten zur Beratungsanforderung
Unterausschuss Arzneimittel	9. September 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
Unterausschuss Arzneimittel	28. Oktober 2014	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	2. Dezember 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Dezember 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. Dezember 2014 6. Januar 2015	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	13. Januar 2015	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	22. Januar 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 22. Januar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

## 5. Beschluss

# **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cabozantinib**

Vom 22. Januar 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 22. Januar 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 19. März 2015 (BAnz AT 20.04.2015 B3), wie folgt zu ändern:

**I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Cabozantinib wie folgt ergänzt:**

## **Cabozantinib**

Beschluss vom: 22. Januar 2015

In Kraft getreten am: 22. Januar 2015

BAnz AT 20.04.2015 B3

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet:**

COMETRIQ® ist indiziert für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

Bei Patienten, deren Rearranged during Transfection-(RET)-Mutationsstatus unbekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über die individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden.

### **Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels**

Cabozantinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

### **Ausmaß des Zusatznutzens:**

gering

## Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>:

Endpunkt	Interventionsgruppe (Cabozantinib)		Kontrollgruppe (Plazebo)		Intervention vs. Kontrolle
<b>Mortalität</b>					
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>	<b>N</b>	<b>Ereignisse n (%) Wochen Median [95%-KI]</b>	<b>N</b>	<b>Ereignisse n (%) Wochen Median [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI] p-Wert AD<sup>2</sup></b>
1. Interimsanalyse					
Gesamtpopulation	219	66 (30,1 %) 91,9 [72,1; 124,0]	111	30 (27,0 %) n.b. [62,3; n.b.]	0,98 [0,63; 1,52] p = 0,93
2. Interimsanalyse <sup>3</sup>					
Gesamtpopulation	219	103 (47,0 %) 113,1 [99,6; 133,6]	111	59 (53,2 %) 88,4 [71,3; 116,0]	0,83 [0,60; 1,14] p = 0,24
Subgruppe: ECOG-PS = 0 <sup>4</sup>	123	46 (37,4 %) 124,0 [106,1; n.b.]	56	19 (33,9 %) 171,6 [106,4; n.b.]	1,27 [0,74; 2,17] p = 0,3836
Subgruppe: ECOG-PS = 1 oder 2 <sup>4</sup>	95	56 (58,9 %) 77,7 [58,4; 129,7]	55	40 (72,7 %) 56,7 [33,4; 77,1]	0,63 [0,42; 0,95] p = 0,0245 AD: 5,3 Monate <sup>5</sup>
Subgruppe: RET- Mutation = positiv <sup>6</sup>	107	47 (43,9 %) 124,0 [100,9; n.b.]	62	33 (53,2 %) 91,7 [75,7; n.b.]	0,79 [0,51; 1,24] p = 0,3120
Subgruppe: RET- Mutation = negativ <sup>6</sup>	35	20 (57,1 %) 76,3 [59,1; n.b.]	11	8 (72,7 %) 68,9 [10,6; 171,6]	0,92 [0,39; 2,17] p = 0,8450
Subgruppe: RET- Mutation = unbekannt <sup>6</sup>	77	36 (46,8 %) 108,6 [73,9; n.b.]	38	18 (47,4 %) 87,9 [45,1; n.b.]	0,83 [0,47; 1,46] p = 0,5126
Subgruppe: RET- M918T = positiv <sup>7</sup>	81	31 (38,3 %) 146,7 [112,1; n.b.]	45	27 (60,0 %) 81,6 [62,3; n.b.]	0,57 [0,34; 0,96] p = 0,0306 AD: 16,3 Monate <sup>5</sup>
Subgruppe: RET- M918T = negativ <sup>7</sup>	75	44 (58,7 %) 99,6 [64,6; 122,4]	32	18 (56,3 %) 107,6 [48,6; n.b.]	1,23 [0,7; 2,16] p = 0,4641
Subgruppe: RET- M918T = unbekannt <sup>7</sup>	63	28 (44,4 %) 108,6 [74,3; n.b.]	34	14 (41,2 %) 106,4 [50,0; n.b.]	0,96 [0,50; 1,82] p = 0,8905

<sup>1</sup> Daten für die Zielpopulation der Zulassungsstudie XL184-301 aus der Nutzenbewertung des G-BA und dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Soweit nicht anders angegeben, sind die Ergebnisse zum Datenschnitt am 15. Juni 2011 dargestellt.

<sup>2</sup> Angabe der absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikanten Ergebnissen (p < 0,05)

<sup>3</sup> Datenschnitt: 15. Juni 2012, post hoc Analyse (Angaben in Wochen)

<sup>4</sup> Subgruppenanalyse nach ECOG-PS (bei 329 Patienten erhoben); Interaktionstest: p = 0,035

<sup>5</sup> Eigene näherungsweise Umrechnung der AD in Monate (Division der AD in Wochen durch den Faktor 4)

<sup>6</sup> Subgruppenanalyse nach RET-Mutationsstatus; Interaktionstest: p = 0,974

<sup>7</sup> Subgruppenanalyse nach RET-M918-Mutationsstatus; Interaktionstest: p = 0,144

Endpunkt	Interventionsgruppe (Cabozantinib)		Kontrollgruppe (Plazebo)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Ereignisse n (%) Monate Median [95%-KI]	N	Ereignisse n (%) Monate Median [95%-KI]	
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>					<b>HR [95%-KI] p-Wert AD<sup>2</sup></b>
Finale Analyse <sup>8</sup>					
Gesamtpopulation	219	141 (64,4 %) 26,6 [23,2; 31,6]	111	77 (69,4 %) 21,1 [16,4; 32,4]	0,85 [0,64; 1,12] p = 0,2409
Subgruppe: ECOG-PS = 0 <sup>9</sup>	123	72 (58,5 %) 31,9 [26,6; 46,3]	56	33 (58,9 %) 39,5 [32,4; 55,2]	1,07 [0,71; 1,62] p = 0,7471
Subgruppe: ECOG-PS = 1 oder 2 <sup>9</sup>	95	68 (71,6 %) 20,0 [13,7; 26,4]	55	44 (80,0 %) 12,2 [9,5; 16,4]	0,68 [0,46; 0,99] p = 0,0437 AD: 7,8 Monate
Subgruppe: RET- Mutation = positiv <sup>10</sup>	107	64 (59,8 %) 31,6 [25,8; 47,9]	62	42 (67,7 %) 24,8 [17,4; 36,7]	0,79 [0,54; 1,17] p = 0,2397
Subgruppe: RET- Mutation = negativ <sup>10</sup>	35	25 (71,4 %) 17,5 [13,6; 30,6]	11	11 (100,0 %) 15,8 [11,5; 34,3]	0,68 [0,33; 1,38] p = 0,2825
Subgruppe: RET- Mutation = unbekannt <sup>10</sup>	77	52 (67,5 %) 25,0 [17,1; 31,9]	38	24 (63,2 %) 24,5 [10,4; 38,1]	0,91 [0,56; 1,48] p = 0,7100
Subgruppe: RET- M918T = positiv <sup>11</sup>	81	44 (54,3 %) 44,3 [29,3; 56,4]	45	32 (71,1 %) 18,9 [14,2; 35,3]	0,60 [0,38; 0,94] p = 0,0255 AD: 25,4 Monate
Subgruppe: RET- M918T = negativ <sup>11</sup>	75	56 (74,7 %) 20,2 [14,9; 26,6]	32	24 (75,0 %) 21,5 [11,5; 38,1]	1,12 [0,70; 1,82] p = 0,6308
Subgruppe: RET- M918T = unbekannt <sup>11</sup>	63	41 (65,1 %) 26,2 [19,7; 42,3]	34	21 (61,8 %) 31,4 [12,1; 44,0]	0,92 [0,54; 1,56] p = 0,7577
<b>Morbidität</b>					
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>12</sup></b>					<b>HR [95%-KI] p-Wert AD<sup>2</sup></b>
Gesamtpopulation	219	79 (36,1 %) 48,6 [40,1; 59,7]	111	60 (54,1 %) 17,4 [12,9; 23,6]	0,28 [0,19; 0,40] p < 0,0001 AD: 31,2 Wochen

<sup>8</sup> Datenschnitt: 28. August 2014; Einreichung der finalen Analyse des Gesamtüberlebens im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens (Angaben in Monaten)

<sup>9</sup> Subgruppenanalyse nach ECOG-PS (bei 329 Patienten erhoben); Interaktionstest: p = 0,078

<sup>10</sup> Subgruppenanalyse nach RET-Mutationsstatus; Interaktionstest: p = 0,744

<sup>11</sup> Subgruppenanalyse nach RET-M918-Mutationsstatus; Interaktionstest: p = 0,153

<sup>12</sup> Datenschnitt: 6. April 2011; a priori geplante finale Analyse des PFS

Endpunkt	Unterschied nach 12 Wochen (Cabozantinib vs. Plazebo)		Unterschied nach 24 Wochen (Cabozantinib vs. Plazebo)	
	N	Differenz <sup>14</sup> [95%-KI] p-Wert AD <sup>2</sup>	N	Differenz <sup>14</sup> [95%-KI] p-Wert AD <sup>2</sup>
<b>MDASI-THY: Symptomatik<sup>13</sup></b>				
Schmerzen	231	0,18 [-0,11; 0,46] p = 0,2288	151	-0,01 [-0,43; 0,41] p = 0,9636
Fatigue	231	0,04 [-0,22; 0,30] p = 0,7748	150	-0,06 [-0,47; 0,35] p = 0,7729
Übelkeit	230	0,78 [0,38; 1,17] p = 0,0001 AD: 0,78 <sup>14</sup>	150	0,64 [0,10; 1,18] p = 0,0206 AD: 0,64 <sup>14</sup>
Schlafstörungen	229	-0,16 [-0,46; 0,15] p = 0,3087	152	-0,12 [-0,51; 0,27] p = 0,5491
Gefühl der Be- stürzung und Verzweiflung	231	0,07 [-0,22; 0,37] p = 0,6230	150	-0,15 [-0,56; 0,26] p = 0,4663
Kurzatmigkeit	227	-0,32 [-0,58; -0,06] p = 0,0166 AD: -0,32 <sup>14</sup>	151	-0,63 [-0,98; -0,28] p = 0,0005 AD: -0,63 <sup>14</sup>
Vergesslichkeit	230	0,36 [0,09; 0,63] p = 0,0086 AD: 0,36 <sup>14</sup>	150	0,16 [-0,37; 0,69] p = 0,5449
Appetitlosigkeit	232	0,79 [0,46; 1,12] p < 0,0001 AD: 0,79 <sup>14</sup>	151	0,45 [-0,04; 0,95] p = 0,0738
Schläfrigkeit	229	0,15 [-0,14; 0,44] p = 0,3165	151	0,14 [-0,31; 0,59] p = 0,5468
Mundtrockenheit	230	0,61 [0,32; 0,91] p < 0,0001 AD: 0,61 <sup>14</sup>	151	0,43 [0,05; 0,80] p = 0,0255 AD: 0,43 <sup>14</sup>
Gefühl von Trau- rigkeit	232	0,05 [-0,27; 0,38] p = 0,7489	152	-0,03 [-0,48; 0,42] p = 0,8893
Erbrechen	232	0,27 [-0,10; 0,64] p = 0,1552	152	0,05 [-0,41; 0,51] p = 0,8185
Taubheitsgefühl oder Kribbeln	232	0,08 [-0,23; 0,39] p = 0,6050	151	-0,01 [-0,42; 0,40] p = 0,9670

<sup>13</sup> Bewertung der Fragen jeweils auf einer Skala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (totale Beeinträchtigung)

<sup>14</sup> Effektschätzer des Unterschieds zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe; Differenz < 0: Vorteil von Cabozantinib; Differenz > 0: Nachteil von Cabozantinib

Endpunkt	Unterschied nach 12 Wochen (Cabozantinib vs. Plazebo)		Unterschied nach 24 Wochen (Cabozantinib vs. Plazebo)	
	N	Differenz <sup>14</sup> [95%-KI] p-Wert AD <sup>2</sup>	N	Differenz <sup>14</sup> [95%-KI] p-Wert AD <sup>2</sup>
<b>MDASI-THY: Symptomatik<sup>13</sup></b>				
Heiserkeit	226	0,11 [-0,18; 0,39] p = 0,4638	149	-0,04 [-0,44; 0,36] p = 0,8446
Probleme durch Hitzegefühle	224	-0,33 [-0,62; -0,04] p = 0,0272 AD: -0,33 <sup>14</sup>	149	-0,32 [-0,74; 0,10] p = 0,1385
Herzrasen	225	-0,48 [-0,78; -0,17] p = 0,0023 AD: -0,48 <sup>14</sup>	149	-0,37 [-0,77; 0,02] p = 0,0657
Probleme durch Frösteln	227	0,56 [0,21; 0,91] p = 0,0019 AD: 0,56 <sup>14</sup>	148	0,82 [0,33; 1,31] p = 0,0012 AD: 0,82 <sup>14</sup>
Schluck- beschwerden	227	0,12 [-0,13; 0,37] p = 0,3352	150	-0,02 [-0,37; 0,33] p = 0,9075
Durchfall	226	0,20 [-0,12; 0,52] p = 0,2248	149	0,42 [-0,04; 0,88] p = 0,0721
<b>Lebensqualität</b>				
<b>MDASI-THY: Lebensqualität<sup>13</sup></b>				
Generelle Aktivi- tät	224	0,12 [-0,17; 0,42] p = 0,4139	148	-0,06 [-0,47; 0,35] p = 0,7894
Stimmung	225	0,01 [-0,27; 0,30] p = 0,9249	149	-0,22 [-0,62; 0,17] p = 0,2677
Arbeit (ein- schließlich Haus- arbeit)	225	-0,13 [-0,42; 0,15] p = 0,3547	150	-0,22 [-0,62; 0,17] p = 0,2698
Beziehungen zu anderen Men- schen	222	0,37 [0,05; 0,69] p = 0,0222 AD: 0,37 <sup>14</sup>	149	-0,16 [-0,61; 0,28] p = 0,4735
Gehen	226	0,15 [-0,13; 0,43] p = 0,2888	148	0,02 [-0,35; 0,40] p = 0,8988
Lebensfreude	227	-0,03 [-0,32; 0,25] p = 0,8317	150	0,05 [-0,35; 0,45] p = 0,8178

Endpunkt	Interventionsgruppe (Cabozantinib) N = 214	Kontrollgruppe (Plazebo) N = 109	Intervention vs. Kontrolle
<b>Nebenwirkungen</b>			
Patienten mit mindestens einem Ereignis	n (%)	n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
UE	214 (100 %)	103 (94,5 %)	1,06 [1,01; 1,11] p = 0,0143
SUE	90 (42,1 %)	25 (22,9 %)	1,83 [1,26; 2,68] p = 0,0017
UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4	163 (76,2 %)	41 (37,6 %)	2,02 [1,57; 2,61] p = 0,0001
Therapieabbruch aufgrund UE	33 (15,4 %)	9 (8,3 %)	1,87 [0,93; 3,76] p = 0,0803
<b>Häufige UE bzw. UE von besonderem Interesse (alle Schweregrade)</b>			
Diarrhö	135 (63,1 %)	36 (33,0 %)	1,91 [1,44; 2,6] <sup>15</sup> p < 0,01 <sup>15</sup>
PPE-Syndrom	107 (50,0 %)	2 (1,8 %)	27,25 [7,07; 158,79] <sup>15</sup> p < 0,01 <sup>15</sup>
Gewichtsabnahme	102 (47,7 %)	11 (10,1 %)	4,72 [2,65; 9,01] <sup>15</sup> p < 0,01 <sup>15</sup>
Verminderter Appetit	98 (45,8 %)	17 (15,6 %)	2,94 [1,85; 4,88] <sup>15</sup> p < 0,01 <sup>15</sup>
Übelkeit	92 (43,0 %)	23 (21,1 %)	2,04 [1,37; 3,14] <sup>15</sup> p < 0,01 <sup>15</sup>
Fatigue	87 (40,7 %)	31 (28,4 %)	1,43 [1,01; 2,07] <sup>15</sup> p = 0,04 <sup>15</sup>

Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI = Konfidenzintervall; MDASI-THY = MD Anderson Symptom Inventory Thyroid Module; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl der Patienten mit Daten zu dem entsprechenden Endpunkt; n. b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; PPE-Syndrom = Palmoplantares Erythrodysästhesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom). RR = Relatives Risiko; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

<sup>15</sup> Eigene Berechnung

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 60-500 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cabozantinib (Cometriq®) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Dezember 2014):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002640/WC500163703.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002640/WC500163703.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cabozantinib soll durch in der Therapie von Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzten anderer Fachgruppen erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittelagentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

## 4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Cabozantinib	1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch pro Behandlungstag	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Cabozantinib	140 mg	1 x 80 mg + 3 x 20 mg	365 Tabletten mit 80 mg + 1095 Tabletten mit 20 mg

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung <sup>16</sup> [Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Cabozantinib	7 656,66 €	7 220,89 € [1,77 € <sup>17</sup> ; 434,00 € <sup>18</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2015

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:**

entfällt

**Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Cabozantinib	94 129,46 €

**II. Inkrafttreten**

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 22. Januar 2015 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Juni 2018 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 22. Januar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

---

<sup>16</sup> COMETRIQ 20/80 mg 140 mg/Tag Dos. f. 28 Tage (112 Hartkapseln)

<sup>17</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>18</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Cabozantinib**

**Vom 22. Januar 2015**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. Januar 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 19. März 2015 (BAnz AT 20.04.2015 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Cabozantinib wie folgt ergänzt:

**Cabozantinib**

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

COMETRIQ<sup>®</sup> ist indiziert für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

Bei Patienten, deren Rearranged during Transfection-(RET)-Mutationsstatus unbekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über die individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden.

**1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels**

Cabozantinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutender Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

gering

Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>:

Endpunkt	Interventionsgruppe (Cabozantinib)		Kontrollgruppe (Plazebo)		Intervention vs. Kontrolle
<b>Mortalität</b>		Ereignisse n (%) Wochen Median [95 %-KI]		Ereignisse n (%) Wochen Median [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert AD <sup>2</sup>
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>	N		N		
<b>1. Interimsanalyse</b>					
Gesamtpopulation	219	66 (30,1 %) 91,9 [72,1; 124,0]	111	30 (27,0 %) n. b. [62,3; n. b.]	0,98 [0,63; 1,52] p = 0,93
<b>2. Interimsanalyse<sup>3</sup></b>					
Gesamtpopulation	219	103 (47,0 %) 113,1 [99,6; 133,6]	111	59 (53,2 %) 88,4 [71,3; 116,0]	0,83 [0,60; 1,14] p = 0,24

<sup>1</sup> Daten für die Zielpopulation der Zulassungsstudie XL184-301 aus der Nutzenbewertung des G-BA und dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Soweit nicht anders angegeben, sind die Ergebnisse zum Datenschnitt am 15. Juni 2011 dargestellt.

<sup>2</sup> Angabe der absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikanten Ergebnissen (p < 0,05)

<sup>3</sup> Datenschnitt: 15. Juni 2012, post hoc Analyse (Angaben in Wochen)



Endpunkt	Interventionsgruppe (Cabozantinib)		Kontrollgruppe (Plazebo)		Intervention vs. Kontrolle
Subgruppe: ECOG-PS = 0 <sup>4</sup>	123	46 (37,4 %) 124,0 [106,1; n. b.]	56	19 (33,9 %) 171,6 [106,4; n. b.]	1,27 [0,74; 2,17] p = 0,3836
Subgruppe: ECOG-PS = 1 oder 2 <sup>4</sup>	95	56 (58,9 %) 77,7 [58,4; 129,7]	55	40 (72,7 %) 56,7 [33,4; 77,1]	0,63 [0,42; 0,95] p = 0,0245 AD: 5,3 Monate <sup>5</sup>
Subgruppe: RET-Mutation = positiv <sup>6</sup>	107	47 (43,9 %) 124,0 [100,9; n. b.]	62	33 (53,2 %) 91,7 [75,7; n. b.]	0,79 [0,51; 1,24] p = 0,3120
Subgruppe: RET-Mutation = negativ <sup>6</sup>	35	20 (57,1 %) 76,3 [59,1; n. b.]	11	8 (72,7 %) 68,9 [10,6; 171,6]	0,92 [0,39; 2,17] p = 0,8450
Subgruppe: RET-Mutation = unbekannt <sup>6</sup>	77	36 (46,8 %) 108,6 [73,9; n. b.]	38	18 (47,4 %) 87,9 [45,1; n. b.]	0,83 [0,47; 1,46] p = 0,5126
Subgruppe: RET-M918T = positiv <sup>7</sup>	81	31 (38,3 %) 146,7 [112,1; n. b.]	45	27 (60,0 %) 81,6 [62,3; n. b.]	0,57 [0,34; 0,96] p = 0,0306 AD: 16,3 Monate <sup>5</sup>
Subgruppe: RET-M918T = negativ <sup>7</sup>	75	44 (58,7 %) 99,6 [64,6; 122,4]	32	18 (56,3 %) 107,6 [48,6; n. b.]	1,23 [0,7; 2,16] p = 0,4641
Subgruppe: RET-M918T = unbekannt <sup>7</sup>	63	28 (44,4 %) 108,6 [74,3; n. b.]	34	14 (41,2 %) 106,4 [50,0; n. b.]	0,96 [0,50; 1,82] p = 0,8905
Finale Analyse <sup>8</sup>					
Gesamtpopulation	219	141 (64,4 %) 26,6 [23,2; 31,6]	111	77 (69,4 %) 21,1 [16,4; 32,4]	0,85 [0,64; 1,12] p = 0,2409
Subgruppe: ECOG-PS = 0 <sup>9</sup>	123	72 (58,5 %) 31,9 [26,6; 46,3]	56	33 (58,9 %) 39,5 [32,4; 55,2]	1,07 [0,71; 1,62] p = 0,7471
Subgruppe: ECOG-PS = 1 oder 2 <sup>9</sup>	95	68 (71,6 %) 20,0 [13,7; 26,4]	55	44 (80,0 %) 12,2 [9,5; 16,4]	0,68 [0,46; 0,99] p = 0,0437 AD: 7,8 Monate
Subgruppe: RET-Mutation = positiv <sup>10</sup>	107	64 (59,8 %) 31,6 [25,8; 47,9]	62	42 (67,7 %) 24,8 [17,4; 36,7]	0,79 [0,54; 1,17] p = 0,2397
Subgruppe: RET-Mutation = negativ <sup>10</sup>	35	25 (71,4 %) 17,5 [13,6; 30,6]	11	11 (100,0 %) 15,8 [11,5; 34,3]	0,68 [0,33; 1,38] p = 0,2825
Subgruppe: RET-Mutation = unbekannt <sup>10</sup>	77	52 (67,5 %) 25,0 [17,1; 31,9]	38	24 (63,2 %) 24,5 [10,4; 38,1]	0,91 [0,56; 1,48] p = 0,7100
Subgruppe: RET-M918T = positiv <sup>11</sup>	81	44 (54,3 %) 44,3 [29,3; 56,4]	45	32 (71,1 %) 18,9 [14,2; 35,3]	0,60 [0,38; 0,94] p = 0,0255 AD: 25,4 Monate
Subgruppe: RET-M918T = negativ <sup>11</sup>	75	56 (74,7 %) 20,2 [14,9; 26,6]	32	24 (75,0 %) 21,5 [11,5; 38,1]	1,12 [0,70; 1,82] p = 0,6308
Subgruppe: RET-M918T = unbekannt <sup>11</sup>	63	41 (65,1 %) 26,2 [19,7; 42,3]	34	21 (61,8 %) 31,4 [12,1; 44,0]	0,92 [0,54; 1,56] p = 0,7577
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS) <sup>12</sup>	N	Ereignisse n (%) Wochen Median [95 %-KI]	N	Ereignisse n (%) Wochen Median [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert AD <sup>2</sup>
Gesamtpopulation	219	79 (36,1 %) 48,6 [40,1; 59,7]	111	60 (54,1 %) 17,4 [12,9; 23,6]	0,28 [0,19; 0,40] p < 0,0001 AD: 31,2 Wochen

<sup>4</sup> Subgruppenanalyse nach ECOG-PS (bei 329 Patienten erhoben); Interaktionstest: p = 0,035

<sup>5</sup> Eigene näherungsweise Umrechnung der AD in Monate (Division der AD in Wochen durch den Faktor 4)

<sup>6</sup> Subgruppenanalyse nach RET-Mutationsstatus; Interaktionstest: p = 0,974

<sup>7</sup> Subgruppenanalyse nach RET-M918-Mutationsstatus; Interaktionstest: p = 0,144

<sup>8</sup> Datenschnitt: 28. August 2014; Einreichung der finalen Analyse des Gesamtüberlebens im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens (Angaben in Monaten)

<sup>9</sup> Subgruppenanalyse nach ECOG-PS (bei 329 Patienten erhoben); Interaktionstest: p = 0,078

<sup>10</sup> Subgruppenanalyse nach RET-Mutationsstatus; Interaktionstest: p = 0,744

<sup>11</sup> Subgruppenanalyse nach RET-M918-Mutationsstatus; Interaktionstest: p = 0,153

<sup>12</sup> Datenschnitt: 6. April 2011; a priori geplante finale Analyse des PFS



Endpunkt	Unterschied nach 12 Wochen (Cabozantinib vs. Placebo)		Unterschied nach 24 Wochen (Cabozantinib vs. Placebo)	
	N	Differenz <sup>14</sup> [95 %-KI] p-Wert AD <sup>2</sup>	N	Differenz <sup>14</sup> [95 %-KI] p-Wert AD <sup>2</sup>
MDASI-THY: Symptomatik <sup>13</sup>				
Schmerzen	231	0,18 [-0,11; 0,46] p = 0,2288	151	-0,01 [-0,43; 0,41] p = 0,9636
Fatigue	231	0,04 [-0,22; 0,30] p = 0,7748	150	-0,06 [-0,47; 0,35] p = 0,7729
Übelkeit	230	0,78 [0,38; 1,17] p = 0,0001 AD: 0,78 <sup>14</sup>	150	0,64 [0,10; 1,18] p = 0,0206 AD: 0,64 <sup>14</sup>
Schlafstörungen	229	-0,16 [-0,46; 0,15] p = 0,3087	152	-0,12 [-0,51; 0,27] p = 0,5491
Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung	231	0,07 [-0,22; 0,37] p = 0,6230	150	-0,15 [-0,56; 0,26] p = 0,4663
Kurzatmigkeit	227	-0,32 [-0,58; -0,06] p = 0,0166 AD: -0,32 <sup>14</sup>	151	-0,63 [-0,98; -0,28] p = 0,0005 AD: -0,63 <sup>14</sup>
Vergesslichkeit	230	0,36 [0,09; 0,63] p = 0,0086 AD: 0,36 <sup>14</sup>	150	0,16 [-0,37; 0,69] p = 0,5449
Appetitlosigkeit	232	0,79 [0,46; 1,12] p < 0,0001 AD: 0,79 <sup>14</sup>	151	0,45 [-0,04; 0,95] p = 0,0738
Schläfrigkeit	229	0,15 [-0,14; 0,44] p = 0,3165	151	0,14 [-0,31; 0,59] p = 0,5468
Mundtrockenheit	230	0,61 [0,32; 0,91] p < 0,0001 AD: 0,61 <sup>14</sup>	151	0,43 [0,05; 0,80] p = 0,0255 AD: 0,43 <sup>14</sup>
Gefühl von Traurigkeit	232	0,05 [-0,27; 0,38] p = 0,7489	152	-0,03 [-0,48; 0,42] p = 0,8893
Erbrechen	232	0,27 [-0,10; 0,64] p = 0,1552	152	0,05 [-0,41; 0,51] p = 0,8185
Taubheitsgefühl oder Kribbeln	232	0,08 [-0,23; 0,39] p = 0,6050	151	-0,01 [-0,42; 0,40] p = 0,9670
Heiserkeit	226	0,11 [-0,18; 0,39] p = 0,4638	149	-0,04 [-0,44; 0,36] p = 0,8446
Probleme durch Hitzegefühle	224	-0,33 [-0,62; -0,04] p = 0,0272 AD: -0,33 <sup>14</sup>	149	-0,32 [-0,74; 0,10] p = 0,1385
Herzrasen	225	-0,48 [-0,78; -0,17] p = 0,0023 AD: -0,48 <sup>14</sup>	149	-0,37 [-0,77; 0,02] p = 0,0657
Probleme durch Frösteln	227	0,56 [0,21; 0,91] p = 0,0019 AD: 0,56 <sup>14</sup>	148	0,82 [0,33; 1,31] p = 0,0012 AD: 0,82 <sup>14</sup>
Schluckbeschwerden	227	0,12 [-0,13; 0,37] p = 0,3352	150	-0,02 [-0,37; 0,33] p = 0,9075
Durchfall	226	0,20 [-0,12; 0,52] p = 0,2248	149	0,42 [-0,04; 0,88] p = 0,0721

<sup>13</sup> Bewertung der Fragen jeweils auf einer Skala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (totale Beeinträchtigung)

<sup>14</sup> Effektschätzer des Unterschieds zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe; Differenz < 0: Vorteil von Cabozantinib; Differenz 0: Nachteil von Cabozantinib



Endpunkt	Unterschied nach 12 Wochen (Cabozantinib vs. Placebo)		Unterschied nach 24 Wochen (Cabozantinib vs. Placebo)	
<b>Lebensqualität</b>				
	N	Differenz <sup>14</sup> [95 %-KI] p-Wert AD <sup>2</sup>	N	Differenz <sup>14</sup> [95 %-KI] p-Wert AD <sup>2</sup>
MDASI-THY: Lebensqualität <sup>13</sup>				
Generelle Aktivität	224	0,12 [-0,17; 0,42] p = 0,4139	148	-0,06 [-0,47; 0,35] p = 0,7894
Stimmung	225	0,01 [-0,27; 0,30] p = 0,9249	149	-0,22 [-0,62; 0,17] p = 0,2677
Arbeit (einschließlich Hausarbeit)	225	-0,13 [-0,42; 0,15] p = 0,3547	150	-0,22 [-0,62; 0,17] p = 0,2698
Beziehungen zu anderen Menschen	222	0,37 [0,05; 0,69] p = 0,0222 AD: 0,37 <sup>14</sup>	149	-0,16 [-0,61; 0,28] p = 0,4735
Gehen	226	0,15 [-0,13; 0,43] p = 0,2888	148	0,02 [-0,35; 0,40] p = 0,8988
Lebensfreude	227	-0,03 [-0,32; 0,25] p = 0,8317	150	0,05 [-0,35; 0,45] p = 0,8178

Endpunkt	Interventionsgruppe (Cabozantinib) N = 214	Kontrollgruppe (Placebo) N = 109	Intervention vs. Kontrolle
	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>Nebenwirkungen</b>			
UE	214 (100 %)	103 (94,5 %)	1,06 [1,01; 1,11] p = 0,0143
SUE	90 (42,1 %)	25 (22,9 %)	1,83 [1,26; 2,68] p = 0,0017
UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4	163 (76,2 %)	41 (37,6 %)	2,02 [1,57; 2,61] p = 0,0001
Therapieabbruch aufgrund UE	33 (15,4 %)	9 (8,3 %)	1,87 [0,93; 3,76] p = 0,0803
<b>Häufige UE bzw. UE von besonderem Interesse (alle Schweregrade)</b>			
Diarrhö	135 (63,1 %)	36 (33,0 %)	1,91 [1,44; 2,6] <sup>15</sup> p < 0,01 <sup>15</sup>
PPE-Syndrom	107 (50,0 %)	2 (1,8 %)	27,25 [7,07; 158,79] <sup>15</sup> p < 0,01 <sup>15</sup>
Gewichtsabnahme	102 (47,7 %)	11 (10,1 %)	4,72 [2,65; 9,01] <sup>15</sup> p < 0,01 <sup>15</sup>
Verminderter Appetit	98 (45,8 %)	17 (15,6 %)	2,94 [1,85; 4,88] <sup>15</sup> p < 0,01 <sup>15</sup>
Übelkeit	92 (43,0 %)	23 (21,1 %)	2,04 [1,37; 3,14] <sup>15</sup> p < 0,01 <sup>15</sup>
Fatigue	87 (40,7 %)	31 (28,4 %)	1,43 [1,01; 2,07] <sup>15</sup> p = 0,04 <sup>15</sup>

Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI = Konfidenzintervall; MDASI-THY = MD Anderson Symptom Inventory Thyroid Module; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl der Patienten mit Daten zu dem entsprechenden Endpunkt; n. b. = nicht berechenbar; OR = Odds Ratio; PPE-Syndrom = Palmo-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom); RR = Relatives Risiko; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

<sup>15</sup> Eigene Berechnung



### 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 60 bis 500 Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cabozantinib (Cometriq®) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Dezember 2014):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002640/WC500163703.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002640/WC500163703.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cabozantinib soll durch in der Therapie von Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittelagentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

### 4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Cabozantinib	1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch pro Behandlungstag	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Cabozantinib	140 mg	1 x 80 mg + 3 x 20 mg	365 Tabletten mit 80 mg + 1 095 Tabletten mit 20 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung <sup>16</sup> (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Cabozantinib	7 656,66 €	7 220,89 € [1,77 € <sup>17</sup> ; 434,00 € <sup>18</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Cabozantinib	94 129,46 €

## II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 22. Januar 2015 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Juni 2018 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 22. Januar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Hecken

<sup>16</sup> COMETRIQ 20/80 mg 140 mg/Tag Dos. f. 28 Tage (112 Hartkapseln)

<sup>17</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>18</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Cabozantinib ist der 1. August 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 22. Juli 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Cabozantinib zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 22. Juli 2014 ein Dossier zum Wirkstoff Cabozantinib eingereicht.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G14-05) beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. November 2014 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Cabozantinib nicht abgestellt.

## **2. Bewertungsentscheidung**

### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*wird analog der Tragenden Gründe eingefügt*

#### **2.1.1 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **a) Anwendungsgebiet 1:**

###### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

**oder**

###### **Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>:**

abzuschwächen.

#### **2.1.2 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.1.3 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

#### **2.1.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

#### **2.1.5 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib - Gemeinsamer...

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/127/>

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- Cabozantinib



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Cabozantinib
- **Handelsname:** Cometriq®
- **Therapeutisches Gebiet:** Schilddrüsenneoplasien (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Swedish Orphan Biovitrum GmbH
- **Orphan Drug:** ja

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.11.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.11.2014
- **Beschlussfassung:** Ende Januar 2015
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-08-01-D-121)

- [Modul 1 \(343.6 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-569/2014-07-21\\_Modul1\\_Cabozantinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-569/2014-07-21_Modul1_Cabozantinib.pdf))
- [Modul 2 \(563.3 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-570/2014-07-21\\_Modul2\\_Cabozantinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-570/2014-07-21_Modul2_Cabozantinib.pdf))

- [Modul 3 \(951.7 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-571/2014-07-21\\_Modul3A\\_Cabozantinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-571/2014-07-21_Modul3A_Cabozantinib.pdf))
- [Modul 4 \(36.2 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-579/2014-07-21\\_Modul4A\\_Cabozantinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-579/2014-07-21_Modul4A_Cabozantinib.pdf))

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.11.2014 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(1.4 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-572/Nutzenbewertung\\_G-BA.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-572/Nutzenbewertung_G-BA.pdf))
- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(132.9 kB, PDF\)](#)  
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-573/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf>)

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.11.2014
- Mündliche Anhörung: 09.12.2014

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)  
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Cabozantinib - 2014-08-01-D-121*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.11.2014** elektronisch an den G-BA ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de))  
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Cabozantinib - 2014-08-01-D-121*)

zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 09.12.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.12.2014 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Januar 2015). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 09-12-2014 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Cabozantinib**

Stand: 01-12-2014

**Ablauf**

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	24.11.2014
Medac GmbH	18.11.2014
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	24.11.2014
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	24.11.2014
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. / Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie	24.11.2014
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	24.11.2014

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	Frau Dr. Aidelsburger Herr Dr. Potthoff Herr Dr. Schwenke Herr Dr. Trilling
Medac GmbH	Herr Prof. Pichlmeier Herr Dr. Erdmann
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Frau Orben Herr Dr. Rasch
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	Herr Manzelmann Frau Lietz
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. / Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie	Herr Prof. Raue
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	Herr Prof. Wörmann

#### 4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Swedish Orphan Biovitrum GmbH</b>						
Herr Dr. Potthoff	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Schwenke	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Trilling	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Aidelsburger	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
<b>Medac GmbH</b>						
Herr Prof. Pichlmeier	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Erdmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Verband Forschender Arzneimittelhersteller</b>						
Frau Orben	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	nein
<b>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.</b>						
Herr Manzelmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Lietz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. / Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie</b>						
Herr Prof. Raue	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	nein
<b>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</b>						
Herr Prof. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	nein

## 6. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 6.1 Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Datum	21.11.2014
Stellungnahme zu	Cabozantinib/Cometriq®
Stellungnahme von	Swedish Orphan Biovitrum GmbH

## Abkürzungsverzeichnis

AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
bzw	beziehungsweise
ca.	circa
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Gemeinsame terminologische Kriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
d. h.	das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleid Acid)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ETA	European Thyroid Association
Evtl.	eventuell
FDA	Food and Drug Administration
FFPE	Formalin-fixierte in Paraffin eingebettete Biopsien
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschusses
ggf.	gegebenenfalls
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall (Confidence Interval)
MDASI-THY	MD Anderson Symptom Inventar für Schilddrüsenerkrankungen (MD Anderson Symptom Inventory – Thyroid Cancer Module)
mg	Milligramm
mITT	Modified Intention to Treat
mRECIST	Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma)
MW	Mittelwert
N	Number
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PCR	Polymerase Chain Reaction
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
RAS	
RECIST	Response Evaluierungskriterien in soliden Tumoren (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
RET	Rearranged during Transfection
RET-M918T	Rearranged during Transfection-M918T

RR	Relatives Risiko (Relative Risk)
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event)
z. B.	zum Beispiel

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH hat für den Wirkstoff Cabozantinib im Anwendungsgebiet „Progredientes, nicht resektables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom bei erwachsenen Patienten“ gemäß § 35a SGB V ein Nutzendossier beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vorgelegt. Cabozantinib ist als Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen, demnach gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1. S. 10. HS SGB V als belegt.</p> <p>Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH hat im Nutzendossier für</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• die Gesamtpopulation und für die Teilpopulation von Patienten mit einem ECOG-PS=0 einen geringen Zusatznutzen</li><li>• die Teilpopulationen mit negativem oder unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</li></ul>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• die Teilpopulation mit einem ECOG-PS<math>\geq</math>1 und die Teilpopulation mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus einen beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht.</li></ul> <p>Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lagen der Swedish Orphan Biovitrum GmbH für die Studie XL-184-301 lediglich die beiden Interimsanalysen des Endpunkts Gesamtüberleben zu den Datenschnitten 15. Juni 2011 und 15. Juni 2012 vor. Mittlerweile sind die finalen Daten ausgewertet und werden im Folgenden kurz für die Gesamtpopulation und die beiden Subgruppen RET-M918T Mutationsstatus und ECOG-PS dargestellt und sind auch in <b>Anhang 1</b> hinterlegt.</p> <p>In der finalen Analyse zeigt sich ein numerischer, aber nicht signifikanter Vorteil beim medianen Gesamtüberleben für Cabozantinib mit 26,6 Monaten im Vergleich zu Placebo mit 21,1 Monaten (Hazard Ratio: 0,85 [95 %-Konfidenzintervall: 0,64; 1,12], Differenz der Mediane = 5,5 Monate). Für die Subgruppen ECOG-PS<math>\geq</math>1 (HR: 0,68 [95 %-KI: 0,46; 0,99], Differenz der Mediane = 7,8 Monate) und positiver RET-M918T-Mutationsstatus (HR: 0,60 [95 %-KI: 0,38; 0,95]), Differenz der Mediane = 25,4 Monate) zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Cabozantinib gegenüber Placebo. In den Subgruppen ECOG-PS=0 (HR: 1,07 [95% KI: 0,71; 1,62]), negativer RET-M918T-Status (HR: 1,12 [95% KI: 0,70; 1,82]) und unbekannter RET-M918T-Status (HR: 0,92 [95% KI: 0,54; 1,56]) zeigte sich dagegen kein Unterschied zur Kontrollgruppe.</p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme möchte die Swedish Orphan Biovitrum GmbH auf die Nutzenbewertung des G-BA vom 3. November 2014 mit Ergänzungen und ggf. Klärungen eingehen.</p> <p>Die Stellungnahme umfasst zwei Teile, im ersten allgemeinen Teil werden übergeordnete Aspekte aufgegriffen, im spezifischen Teil wird auf detaillierte Anmerkungen des G-BA eingegangen.</p> <p><b>1. RET-M918T Mutationsstatus</b></p> <p>RET Mutationen wurden in der randomisierten klinischen Studie XL184-301 (Zulassungsstudie) für Cabozantinib eingehend untersucht, in einem Ausmaß das im klinischen Alltag nicht üblich und schwer zu leisten ist.</p> <p>DNA Proben die aus Blut und Tumorgewebe der Patienten stammten wurden auf Veränderungen in der Sequenz der Kodierung des RET</p>	<p>Die Aussagekraft und Interpretierbarkeit der Ergebnisse in den Subgruppen wird durch eine Reihe von Faktoren eingeschränkt. In Bezug auf die Subgruppenaufteilung nach ECOG-PS ist anzumerken, dass in der Studie XL184-301 keine Patienten mit ECOG-PS 3 oder 4 eingeschlossen worden sind und somit keine Daten für diese Patientengruppen vorliegen. Die Subgruppenanalyse zur Untersuchung des Vorliegens der spezifischen Mutation RET-M918T war im Studienprotokoll nicht prädefiniert. Eine im Studienprotokoll geplante Subgruppenanalyse nach RET-Mutationsstatus insgesamt (positiv, negativ, unbekannt) ergab weder zum Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse noch zum Zeitpunkt</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gens hin untersucht. Patienten bei denen bereits eine dokumentierte RET-Mutation vorlag mussten keine Tumorprobe für die Analyse bereitstellen.</p> <p>Genomische DNA wurde aus Formalin-fixierten in Paraffin eingebetteten (FFPE) Biopsien gewonnen. Die genomische DNA wurde mittels einer Polymerase-Kettenreaktion (PCR) vervielfacht und abhängig von der Tumorprobenmenge mittels der Sanger Technik, bzw. wenn nur wenig Tumorgewebe vorhanden war mit Hilfe einer hochparallelen DNA-Sequenziermethode (454 Life Science, Bradford, CT) untersucht.</p> <p>Von den 330 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, wurde von 319 Patienten eine partielle RET-Sequenz Analyse von einem oder beiden Probetypen bestimmt. Die Blut DNA-Probe wurde zumindest hinsichtlich RET-Exons 5,8,10,11 und 13-16 untersucht. Die DNA der Tumorgewebeproben wurden anfänglich hinsichtlich der RET Mutation auf den Exons 11 und 16 hin untersucht, da dort die meisten Mutationen auftreten. Wurde dort keine RET-Mutation entdeckt wurden die Exons 10 und 13-15 zusätzlich untersucht.</p> <p>Nicht alle Gewebeproben konnten in Gänze analysiert werden, da die Proben zum Teil schon sehr alt waren und bis zu 20 Jahre zwischen</p>	<p>der finalen Analyse des Gesamtüberlebens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation (p-Werte der Interaktionstests: 0,974 bzw. 0,744). Zudem ist, wie im EPAR (S. 67f) näher ausgeführt wird, die Reliabilität der im Rahmen der Studie XL184-301 durchgeführten RET-Mutationsstatus-Bestimmungen zu hinterfragen. Die von der EMA erteilten Auflagen im Rahmen der bedingten Zulassung beinhalten daher auch weitere, gründliche Analysen des RET- sowie des RAS-Mutationsstatus.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Probenentnahme und dem Eintritt in der Studie vergangen waren. Archiviertes Gewebe, welches älter als 8 Jahre ist, lässt in der Regel keine brauchbaren DNA-Sequenzieranalysen zu. Dies ist mit ein Grund dafür, warum es so viele RET-Mutationsstatus unbekannte Patienten in dieser Studie gab, ähnlich viele wie in der zweiten großen Studie in diesem Indikationsgebiet der ZETA Studie, in der 41 % einen unbekanntem RET-Mutationsstatus aufwiesen (1).</p> <p>Wenngleich mit großem Aufwand die vorhandenen Tumorproben analysiert wurden, muss man die Aussage dieser Ergebnisse relativieren. Schon allein der hohe Anteil an Patienten mit einem unbekanntem Mutationsstatus lässt über die Genauigkeit und Aussagekraft zweifeln. Mit Sicherheit gibt es einen beträchtlichen Anteil an Patient in der Gruppe mit einem unbekanntem RET-Mutationsstatus, die dennoch einen positiven RET-Mutationsstatus besitzen und überdurchschnittlich von einer Therapie mit Cabozantinib profitieren würden und nur aufgrund des Alters der Gewebeprobe nicht korrekt bestimmt werden konnten. Ebenso konnte mit diesen aufwendigen Analysen bestätigt werden, dass es zu unterschiedlichen Ergebnissen zwischen Primärtumor und Metastasen und zu unterschiedlichen RET-Mutationsstatus bei ein und demselben Patienten kommen kann (2). Daher kann nicht ausgeschlossen</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden, dass Patienten mit einem negativen RET-Mutationsstatus, der anhand der Ergebnisse aus dem Primärtumor gewonnen wurde und von dem keine Gewebeprobe der Metastasen vorliegt, nicht doch einen positiven RET-Mutationsstatus in den Metastasen aufweist und daher von der Cabozantinib Therapie profitieren würden.</p> <p>Auch konnte in zusätzlichen Analysen, in denen der RAS-Mutationsstatus unter anderem fast aller RET-negativen Patienten untersucht wurde, gezeigt werden, dass es zumindest mit diesen wenigen Patienten (13 Cabozantinib-Arm vs. 3 Placebo-Arm) ein Trend zu einem verlängertem progressionsfreien Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) zu sehen war.</p> <p>Patienten mit einer RET-M918T-Mutation haben eine schlechtere Prognose in Hinblick auf eine frühe Progression und ein kürzeres Überleben (3, 4). Häufiger als bei anderen Mutationen zeigt sich schon bei der Diagnosestellung ein Befall der Lymphknoten oder Metastasen. Darüber hinaus stellen Patienten mit dieser Mutation die größte Patientengruppe dar, die an einem nicht resektablen fortgeschritten oder metastasierten progredienten medullären Schilddrüsenkarzinom erkrankt sind. Da die RET Exons in der randomisierten klinischen Studie zu Cabozantinib sequenziert wurden konnte jede Mutation genau be-</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>stimmt werden, und somit war es möglich eine genaue Aufschlüsselung der einzelnen Mutationen zu erhalten. Von den Patienten mit bekanntem Mutationsstatus innerhalb der Zulassungsstudie von Cabozantinib wiesen ca. 79 % eine Mutation des RET-Tyrosinkinase-Rezeptors auf. Die Mutation lag bei ca. 75 % der Patienten mit positivem RET-Mutationsstatus am Codon 918 (5). Angaben in der Literatur für die Wahrscheinlichkeit einer M918T-Mutation an den Patienten mit positivem RET-Mutationsstatus liegen zwischen 74 % bis 80 % (1, 3, 6).</p> <p>Die Bedeutung der RET-Status-Bestimmung wird im klinischen Versorgungsalltag gering sein, da Therapieentscheidungen unabhängig vom RET-Status getroffen werden.</p> <p>In der Nutzenbewertung des G-BA wird auf S. 23, Tabelle 3, Fußnote 7 angemerkt, dass die Fallzahlen der Patienten mit RET-M918T Mutationsstatus in Modul 4 des Nutzendossiers nicht mit den im Clinical Study Report (CSR) berichteten Fallzahlen übereinstimmen.</p> <p>Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH stimmt der Tatsache zu, dass sich die oben genannten Zahlen im Nutzendossier und CSR unterscheiden und zwar aus folgendem Grund: Zum Zeitpunkt der Einreichung der Zulassungsunterlagen waren noch nicht alle Tumorproben</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
<p>hinsichtlich des RET-M918T Mutationsstatus der Patienten untersucht worden. Während des Zulassungsprozesses wurden 30 Tumorproben von Patienten untersucht, die in einer späten Studienphase in die Studie eingeschlossen wurden. Diese 30 Tumorproben wurden zunächst bei Einreichung der Zulassungsunterlagen der Genotyp Kategorie RET-Mutationsstatus unbekannt eingruppiert und nach der zusätzlichen Analyse (also während des Zulassungsverfahrens) den unterschiedlichen Mutationsstatus zugeordnet.</p> <p>In Tabelle 1 wird die Definition angegeben, wie die Analyseergebnisse der RET-Gen Sequenzierung interpretiert werden, um sie den einzelnen Genotyp Kategorien entsprechen zu klassifizieren.</p> <p>Tabelle 1: Genotyp Kategorien der RET-Gen Sequenzierung</p> <table border="1" data-bbox="152 1141 1075 1375"> <thead> <tr> <th data-bbox="152 1141 414 1257">Genotyp Kategorie</th> <th data-bbox="414 1141 1075 1257">Definition</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="152 1257 414 1375">RET-Mutationsstatus</td> <td data-bbox="414 1257 1075 1375">RET-Mutation (definiert in Kloos et al. 2009 (7)) ermittelt in einer Blut oder Tumor DNA-Proben</td> </tr> </tbody> </table>	Genotyp Kategorie	Definition	RET-Mutationsstatus	RET-Mutation (definiert in Kloos et al. 2009 (7)) ermittelt in einer Blut oder Tumor DNA-Proben	
Genotyp Kategorie	Definition				
RET-Mutationsstatus	RET-Mutation (definiert in Kloos et al. 2009 (7)) ermittelt in einer Blut oder Tumor DNA-Proben				

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
positiv	ODER bestimmt in einer vorherigen Analyse dokumentiert in einem pathologischen Bericht.	
RET-Mutationsstatus negativ	Verfügbare DNA-Sequenz zumindest von den Exons 10,11 und 13-16 der Tumorproben, die keine Veränderungen der RET-Gensequenz von jedem analysierten RET-Exon aufweisen, unabhängig von der Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) G691S, L56M oder R982C	
RET-Mutationsstatus unbekannt	Entweder unzureichenden DNA-Sequenz Informationen um einen RET-negativen Status zu bestimmen und keine Ermittlung einer RET-Mutation, ODER eine RET-Veränderung mit unbekannter Bedeutung liegt vor.	
RET-M918T-Mutationsstatus positiv	RET-M918T-Mutation ermittelt in einer Blut oder Tumor DNA-Proben ODER bestimmt in einer vorherigen Analyse dokumentiert in einem pathologischen Bericht.	
RET-M918T-Mutationsstatus	Verfügbare DNA-Sequenz des Exon 16 der Tumorproben, die keine RET-M918T-Mutation	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
negativ	aufweist.	
RET-M918T-Mutationsstatus unbekannt	Es konnte weder eine RET-M918T-Mutation in der Blutprobe festgestellt werden, noch konnte in der Tumorprobe das RET-Exon 16 ausreichend sequenziert werden.	
Hereditäre MTC Erkrankung	RET-Mutation (definiert in Kloos et al. 2009 (7)) ermittelt in der Blut DNA-Proben ODER bestimmt in einer vorherigen Analyse dokumentiert in einem pathologischen Bericht.	
Sporadische MTC Erkrankung	Verfügbare DNA-Sequenz zumindest von den Exons 10,11 und 13-16 der Blut- oder Tumorproben, die keine Veränderungen der RET-Gensequenz von jedem analysierten RET-Exon aufweisen, unabhängig von der Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) G691S, L56M oder R982C	
Unbekannte MTC Erkrankung	Unzureichenden DNA-Sequenz Informationen der Blutprobe um einen RET-Status zu bestimmen und die Tumorprobe kann nicht als RET-	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 15%;"></td> <td>Mutation negativ klassifiziert werden.</td> </tr> </table>		Mutation negativ klassifiziert werden.	
	Mutation negativ klassifiziert werden.		
<p><b>2. Anschließende Krebstherapie und Dosisreduktion</b></p> <p>In der Nutzenbewertung des G-BA werden auf Seite 43, Zeile 5-8 zur Überlebenszeit der „Patienten mit anschließender Krebstherapie“ und „Patienten mit Dosisreduktion“ die Angaben aus dem Nutzendossier zitiert:</p> <p><i>"Patienten mit anschließender Krebstherapie (N=88; HR: 1,74 (95 %-KI: 1,02;2,96), p=0,039) oder Patienten ohne eine Dosisreduzierung (N=213; HR: 2,02 (95 %-KI: 1,28;3,18), p=0,002) hatten ein statistisch signifikant schlechteres Überleben unter Cabozantinib."</i></p> <p>Der G-BA schreibt dazu auf Seite 51, Zeile 24-30 weiter:</p> <p><i>"Die Überlebenszeitanalyse zeigt, dass im Cabozantinib-Arm das erste UE statistisch signifikant früher auftrat als im Placebo-Arm (p&lt;0,0001). In den Sensitivitätsanalysen für die Zeit bis zum ersten UE zeigte sich</i></p>	<p>Die Argumente wurden gewürdigt, hatten jedoch keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA.</p>		

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>ein Hinweis auf eine Effektmodifikation je nach Anzahl der Dosisreduzierungen (keine, eine oder zwei; siehe Tabelle 12). Patienten im Cabozantinib-Arm, die kein oder zwei Mal die Dosis reduziert hatten, erlebten statistisch signifikant früher ein UE als Patienten im Placebo-Arm. Bei nur einer Dosisreduktion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied."</i></p> <p><b>Stellungnahme:</b></p> <p>Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH möchte klarstellen, dass die durchgeführten Sensitivitätsanalysen in Bezug auf anschließende Krebstherapien und die Dosisreduktion keine Subgruppenanalysen zur Abklärung einer Effektmodifikation darstellen. Beide Kriterien (anschließende Krebstherapie und Dosisreduktion) sind zur Eingruppierung der Patienten in Hinblick auf Effektmodifikatoren nicht geeignet da sie vor Behandlungsbeginn nicht bekannt sind. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zudem Vorsicht geboten, da die daraus resultierenden Subgruppen bezüglich der Baseline Charakteristika, Krankheits-schwere und anderer Faktoren nicht zwangsläufig vergleichbar sind.</p> <p>Die eingeschränkte Vergleichbarkeit wird wie folgt begründet:</p> <p>Eine Dosisreduktion erfolgte in der Regel bei Auftreten eines UE, wel-</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>che erwartungsgemäß deutlich häufiger unter Verum, also in der Cabozantinib Gruppe als unter Placebo auftreten. Entsprechend ist in der Fachinformation ausgeführt: „Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, bis der Patient klinisch nicht mehr von der Behandlung profitiert oder eine nicht akzeptable Toxizität auftritt. Es ist damit zu rechnen, dass die Mehrzahl der mit COMETRIQ behandelten Patienten eine oder mehrere Dosisanpassungen (Dosisenkung und/oder Dosisunterbrechung) aufgrund von Toxizitäten benötigt“ (8, 9).</p> <p>Vergleicht man nun die Populationen des Cabozantinib-Arms ohne Dosisreduktion und mit Dosisreduktion mit der Erwartung, dass der Großteil der Patienten eine Dosisreduktion erfahren wird, wenn sie denn noch keine Progression erfahren haben bzw. noch leben, so ist zu erwarten, dass die Patienten ohne Dosisreduktion zumindest im Trend die Patienten sind, die früh ein Ereignis hatten und damit nicht weiter behandelt wurden. Für diese Patienten war die Zeit bis zum Ereignis zu kurz als dass noch eine Dosisreduktion durchgeführt werden konnte. Anders herum war in den Patienten mit einer oder sogar zwei Dosisreduktionen die Zeit bis zum Ereignis so lang, dass bei diesen noch eine Dosisreduktion durchgeführt werden konnte. Die Populationen sind also als deutlich unterschiedlich anzusehen und nicht ver-</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gleichbar wie dieses bei Subgruppen der Fall ist, die sich als Effektmodifikatoren qualifizieren.</p> <p>Zu berücksichtigen ist zudem, dass sehr wenige Patienten in der Placebogruppe eine Dosisreduktion erfuhren. Die Dosisreduktion in Placebo-behandelten Patienten war vermutlich der Doppelverblindung der Studie geschuldet, da sich medizinisch keine Effekte durch die Dosisreduktion des Placebos erwarten lassen.</p> <p>Eine Dosisreduktion erfuhren 9 Patienten unter Placebo, zwei Dosisreduktionen nur ein Patient (siehe G-BA Nutzenbewertung, Seite 38, Tabelle 12). Der Vergleich der Patienten mit einer bzw. zwei Dosisreduktionen erfolgte demnach für 79 gegen 9 bzw. 90 gegen 1 Patienten. Signifikante Unterschiede in den Behandlungsgruppen sind dementsprechend mit äußerster Vorsicht zu interpretieren.</p> <p>Hintergrund der durchgeführten Sensitivitätsanalysen war es, aufzuzeigen, wie sich das Sicherheitsprofil der mit Cabozantinib behandelten Patienten ändert, wenn diese eine Dosisreduktion erfuhren. Der Vergleich zu Placebo spielte dabei eine untergeordnete Rolle.</p> <p>Der anschließenden Krebstherapie liegen ebenfalls unterschiedliche Populationen, insbesondere beim Vergleich der beiden Behandlungs-</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>arme zugrunde. Da die Progression bei Patienten mit Cabozantinib im Vergleich zu den Placebo-Patienten im Median 7,2 Monate später erfolgte, wurde auch eine Folgetherapie bei Patienten mit Cabozantinib im Median 7,2 Monate später begonnen. Vergleicht man nun Patienten mit anschließender Krebstherapie gegen solche ohne anschließende Krebstherapie, so kann erwartet werden, dass Placebo-Patienten ohne anschließender Krebstherapie zum größten Teil verstorben sind und somit keine Zeit mehr blieb, eine anschließende Krebstherapie zu starten. Im Cabozantinib Arm dagegen waren viele Patienten noch unter Cabozantinib Therapie, so dass hier noch gar keine Folgetherapie notwendig war. Für den Vergleich der Behandlungsarme der Patienten mit Folgetherapie vergleicht man bezüglich des Überlebens nun eine Verum-Gruppe mit einer aktiven Kontrolle, die zeitlich verzögert eine aktive Substanz erhält. Es handelt sich in diesem Vergleich also nicht um eine reine Placebo-kontrollierte Studie. In den Patienten ohne Folgetherapie vergleicht man hingegen Patienten der Placebo-Gruppe, die häufig verstorben waren, bevor eine weitere Therapie möglich war, gegen Cabozantinib Patienten, die entweder ein UE hatten, oder aber immer noch unter Cabozantinib Therapie waren. D.h. auch hier sind die Populationen deutlich unterschiedlich, so dass eine Interpretation der Er-</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gebnisse nur mit hinreichender Vorsicht und unter Beachtung des Verzerrungspotenzials möglich ist.</p> <p><b>Änderungsvorschlag:</b></p> <p>Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH sieht die Analysen nach Dosisreduktion und anschließender Krebstherapie als Sensitivitätsanalysen, die nicht im Sinn einer Effektmodifikation interpretiert werden sollten.</p>	
<p><b>3. ECOG- Status</b></p> <p>Der G-BA stellt auf Seite 63f. seiner Nutzenbewertung fest, dass sich bei Patienten mit ECOG-PS<math>\geq</math>1 für das PFS und das OS gleichgerichtete statistisch signifikante Effekte (HR PFS=0,36 bzw. HR OS=0,63) zugunsten von Cabozantinib ergeben, während die Punktschätzer der Effekte bei Patienten mit ECOG-PS=0 nicht gleichgerichtet sind (HR PFS=0,26 (p&lt;0,0001) bzw. HR OS=1,27 (p=0,38)).</p> <p><b>Stellungnahme:</b></p> <p>Wie unter Punkt 2 ausgeführt ist die Anzahl der anschließenden Krebs-</p>	<p>Die Aussagekraft und Interpretierbarkeit der Ergebnisse in den Subgruppen wird durch eine Reihe von Faktoren eingeschränkt. In Bezug auf die Subgruppeneinteilung nach ECOG-PS ist anzumerken, dass in der Studie XL184-301 keine Patienten mit ECOG-PS 3 oder 4 eingeschlossen worden sind und somit keine Daten für diese Patientengruppen vorliegen.</p> <p>Aufgrund des langjährigen Verlaufs der Erkrankung, mit langsamem Fortschreiten bei zum Teil guter Lebensqualität der erkrankten Patienten, ist der Zeitpunkt des Therapiebeginns von besonderer Bedeutung, insbesondere da mit der Therapie mit Cabozantinib neben den positiven Wirkungen auch relevante Nebenwirkungen für die Patienten verbunden sind. Die Studienergebnisse zu Cabozantinib zeigen, dass insbesondere Patienten mit weiter fortgeschrittener Erkrankung, zum Beispiel mit bereits eingeschränktem Allgemeinzustand (ECOG 1-2), von einer Be-</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>therapien in den Behandlungsarmen aufgrund der unterschiedlichen Zeiten bis zur Progression / dem Tod unterschiedlich. Dies ist eine mögliche Erklärung der gegenläufigen Effekte des OS und PFS für Patienten mit ECOG-PS=0. Diese Patienten befinden sich in der Regel in einem guten Allgemeinzustand, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die Lebenserwartung dieser Patienten höher ist im Vergleich zu Patienten mit einem ECOG-PS<math>\geq</math>1. Wenn bei Patienten mit ECOG-PS=0 die Progression in der Placebo-Gruppe deutlich früher erfolgt als in der Cabozantinib Gruppe, so besteht für diese Patienten eher (früher) die Möglichkeit eine anschließende Krebstherapie zu erhalten können. Dadurch kommt es also zu einem Vergleich von Patienten unter Cabozantinib mit einer aktiven Kontrolle (Patienten mit anschließender Krebstherapie) mit zeitlich verschobenem Start der Behandlung. Zudem trägt das Ereignis "Tod" zu einem kleineren Teil zum Endpunkt PFS bei als bei höheren ECOG-Status. Mit häufiger eingesetzten anschließenden Krebstherapien verbessert sich das mediane Gesamtüberleben in der Placebogruppe um mehr als das Dreifache (ECOG-PS<math>\geq</math>1, Median = 56,7 Wochen vs. ECOG-PS = 0, Median = 171,6 Wochen). Das mediane PFS dagegen ist nicht einmal verdoppelt und liegt für ECOG-PS<math>\geq</math>1 bei 12,9 Wochen und für ECOG-PS = 0 bei</p>	<p>handlung mit Cabozantinib profitieren.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu Mortalität und Nebenwirkungen und den fehlenden bewertbaren Daten zu Morbidität und Lebensqualität ergibt sich für Cabozantinib eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens.</p> <p>Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier, der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Cabozantinib fest.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>23,9 Wochen. Im Gegensatz dazu liegt das mediane PFS der Cabozantinib Gruppe für ECOG-PS<math>\geq</math>1 bei 47,1 Wochen und bei ECOG = 0 bei 59,7 Wochen, liegt also in beiden ECOG-Status auf vergleichbar hohem Niveau (Referenz Modul 4, Tabellen 4-4, 4-5 und 4-6).</p> <p>In der finalen Analyse der Studie XL-184-301 zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich zudem in der Subgruppe ECOG-PS = 0 ein HR von 1,07 [95% KI: 0,71: 1,62], welches damit deutlich näher an der eins liegt und wie zuvor wiederum keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt.</p> <p><b>Änderungsvorschlag:</b></p> <p>Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH sieht die vorgelegten Analysen als valide an. Der gegenläufige Effekt in den Patienten mit ECOG-PS = 0 ist erklärbar und führt nicht zu einer Abwertung des Zusatznutzens, sondern zeigt die methodischen Herausforderungen an klinische Studien in der Onkologie.</p>	
<p><b>4. Progress bei MTC</b></p> <p>Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH führt im Nutzendossier von</p>	<p>Das Progressionsfreie Überleben (PFS), definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder zum Tod, war der primäre Endpunkt der Studie. Die Beurteilung der Krankheitsprogression</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Cabozantinib an, dass der Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) als eigenständiger Endpunkt zu bewerten ist, da die Erkrankung lange nicht progredient ist, auf der anderen Seite eine Progression das verbleibende Gesamtüberleben für den Patienten sichtlich limitiert. Der G-BA schließt sich dieser Argumentation nicht an, da im Dossier die Zeit bis zur Progression im Placebo-Arm mit 4 Monaten berechnet wurde. Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH möchte im Folgenden näher auf den Begriff Progression eingehen, um Missverständnisse zu vermeiden.</p> <p><b>Stellungnahme:</b></p> <p>Die Entwicklung des medullären Schilddrüsenkarzinoms unterscheidet sich von denen anderer Karzinome besonders in Hinblick auf die Dauer und Geschwindigkeit des Krankheitsverlaufes. Das Tumorwachstum schreitet im normalen Fall relativ langsam voran. Sich evtl. entwickelnde Metastasen können lokal chirurgisch entfernt oder mit einer Radiotherapie behandelt werden. Dieses Stadium der Erkrankung kann mehrere Jahre anhalten. In den ETA-Leitlinien wird empfohlen, nur Patienten mit erheblicher Tumorlast und solche mit symptomatischer oder</p>	<p>(Tumorläsionen anhand bildgebender Verfahren) erfolgte anhand der modifizierten RECIST-Kriterien 1.0 verblindet durch eine unabhängige Auswertungsstelle. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse des PFS (Datenschnitt: 6. April 2011) lag das mediane Progressionsfreie Überleben in der Gesamtpopulation bei 48,6 Wochen in der Interventionsgruppe versus 17,4 Wochen in der Kontrollgruppe, was ein statistisch signifikantes Ergebnis darstellt (HR 0,28 [0,19; 0,40]; <math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Auch tumorbedingte Symptome sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität werden in der Studie bereits direkt mit Hilfe des Fragebogens MDASI-THY erhoben. Dagegen erfolgte beim PFS die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Mortalität, Symptomatik und Lebensqualität werden gesondert berücksichtigt, der kombinierte Endpunkt PFS wird daher nicht zur Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>progredienter Erkrankung entsprechend der RECIST-Kriterien eine systemische Behandlung zukommen zu lassen (10).</p> <p>Bei den Patienten die in die XL-184-301 Studie eingeschlossen wurden, lag im Median die Erstdiagnose im Cabozantinib-Arm 3,6 Jahre und im Placebo-Arm 4,4 Jahre zurück. Insofern ist die Aussage im Nutzendossier korrekt, dass die Erkrankung lange nicht progredient ist.</p> <p>Einschlusskriterium in die XL-184-301 Studie war ein radiologisch bestimmter Progress nach den mRECIST-Kriterien, definiert als Zunahme der Tumormasse um 20 % innerhalb der letzten 14 Monate vor Einschluss in die Studie.</p> <p>Ein Progress im Sinn von PFS war ebenso nach den mRECIST-Kriterien definiert als erneute Zunahme der Tumormasse um 20 % während zwei aufeinanderfolgenden radiologischen Untersuchungen, die während der Studie alle 3 Monate durchgeführt wurden.</p> <p>Somit ist es durchaus nachvollziehbar, dass die eingeschlossenen Patienten im Placebo-Arm im Median nach 4 Monaten progredient wurden. Dies steht nicht im Widerspruch zur Aussage, dass das medullären Schilddrüsenkarzinom eine Erkrankung mit zunächst langsamem Krankheitsverlauf ist.</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Einschlusskriterium „Zunahme der Tumormasse um 20 % innerhalb der letzten 14 Monaten vor Einschluss in die Studie“ sollte sicherstellen, dass in der Studie eine adäquate Patientenpopulation untersucht werden konnte. Die Tatsache, dass nach einem Jahr 92,8 % aller Patienten im Placebo-Arm progredient waren spricht dafür, dass dieses Ziel erreicht wurde.</p>	

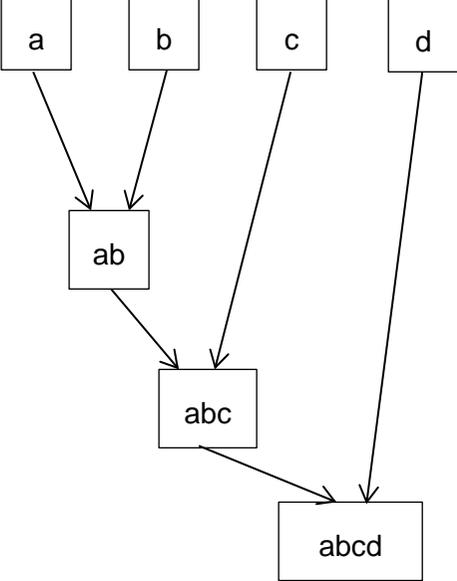
### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 16 Z. 33, 36 (Tab. 1)</p> <p>S. 17 Z. 28- 29 (Tab. 1)</p>	<p><b>Anmerkung:</b> Der G-BA merkt an, dass die Analyseergebnisse für die beiden im Statistischen Analyseplan (SAP) präspezifizierten Subgruppenmerkmale „Best response to prior therapy„ und „Disease stage at current diagnosis“ im Nutzendossier der Swedish Orphan Biovitrum-GmbH nicht berichtet wurden.</p> <p><b>Stellungnahme:</b> Die Analysen der Subgruppen „Best response to prior therapy“ und „Disease stage at current diagnosis“ waren ursprünglich im SAP vorgesehen wurden dann aber im Nachhinein aus unterschiedlichen Gründen nicht durchgeführt. Mit der Subgruppenanalyse von „Best response to prior therapy“ sollte untersucht werden, ob Cabozantinib in Abhängigkeit des Kriteriums „ Unterschied in Ansprechen auf eine vorausgegangene Therapie“ Unterschiede in der Wirksamkeit zeigt. Allerdings war bei 25 % der Datensätze diese Variable nicht dokumentiert (nicht be-</p>	<p>Die Argumente wurden gewürdigt, hatten jedoch keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kannt). so dass keine valide Schlussfolgerung aus einer Subgruppenanalyse hätte gezogen werden können. Aus diesem Grund wurde sowohl für den klinischen Studienreport als auch für das Nutzendossier auf eine Analyse dieser Subgruppe verzichtet.</p> <p>In die Studie XL-184-301 konnten sowohl Patienten in einem metastasierten als auch in einem lokal fortgeschrittenen MTC eingeschlossen werden. Entsprechend waren Subgruppenanalysen für diese beiden Gruppen geplant (Disease stage at current diagnosis). Jedoch wurden zu wenig Patienten (n=28), die an einem lokal fortgeschrittenen MTC litten in die Studie eingeschlossen, so dass – da keine validen Ergebnisse erwartet werden konnten - auf eine Subgruppenanalyse sowohl für den klinischen Studienreport als auch für das Nutzendossier verzichtet wurde.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 17 Z. 15	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Im Nutzendossier werden die Ergebnisse für die Subgruppenanalyse für das Merkmal „MDASI-THY Symptomscore zu Studienbeginn“ (MD Anderson Symptom Inventar für Schilddrüsenerkrankungen), berichtet. Als Kategorisierung für dieses Merkmal wurden die Patienten anhand des MDASI-THY in die Kategorien hoch und niedrig eingeteilt. Der G-BA merkt dazu an, dass für den Endpunkt MDASI-THY keine Werte für die Grenzen der Kategorien hoch und tief angegeben werden.</p> <p><b>Stellungnahme:</b></p> <p>Die Exelixis GmbH beauftragte den Autor des MDASI-THY Fragebogens, Charles S. Cleeland, PhD, mit der Analyse der MDASI-THY Daten im Rahmen der Studie XL184-301. Um besser zu verstehen, ob der Effekt von Cabozantinib auf die MDASI-THY Scores durch die Baseline Werte des MDASI-THY beeinflusst war, wurden die Patienten anhand einer Clusteranalyse in Gruppen mit hohem und niedrigem Baseline Score klassifiziert.</p>	Die Argumente wurden gewürdigt, hatten jedoch keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dazu wurde eine hierarchische Clusteranalyse auf Basis der Ward Methode mittels quadratischer euklidischer Distanz für die fünf Symptome mit dem höchsten Schweregrad durchgeführt (11). Diese waren Fatigue, Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung, Schlafstörungen, Schläfrigkeit und Mundtrockenheit.</p> <p>Die Clusterhierarchie wurde zur Veranschaulichung anhand eines Dendograms dargestellt, wie Cluster in der übergeordneten Hierarchie zusammengefasst wurden. Dazu wurde eine agglomerative Methode verwendet, d.h. jede Beobachtung startet als ein Cluster und Paare von Clustern werden zusammengeführt. Der Ward Ansatz bewertet dabei in jedem Schritt der Zusammenführung der Cluster die Distanzen zwischen den Clustern durch Minimierung der Summe der quadratischen Distanzen zwischen jedem Paar von Clustern.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <pre> graph TD     a[a] --&gt; ab[ab]     b[b] --&gt; ab     ab --&gt; abc[abc]     c[c] --&gt; abc     abc --&gt; abcd[abcd]     d[d] --&gt; abcd </pre> <p>Abbildung 1: Beispiel eines Dendograms mit Clustern a, b, c und d</p> <p>Durch diesen Ansatz werden die Patienten zur Gruppe der Patienten mit hohem bzw. niedrigem MDASI-THY Wert zum Baseline Wert zugeordnet. Ein konkreter Wert als Grenze für die Einstufung in "hoch" bzw. "niedrig" wird dabei nicht berechnet.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 17 Z. 29 - 32	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Der G-BA schreibt: „Außerdem legt er [die Swedish Orphan Biovitrum GmbH] post- hoc-Auswertungen zu weiteren Subgruppen hinsichtlich des RET-Mutationsstatus vor (MTC disease type; RET M918T mutation status), die im Studienbericht zusätzlich zum im SAP präspezifizierten „RET mutation status“ betrachtet wurde.“ Hier fehlt dem G-BA eine Erklärung, weshalb die Swedish Orphan Biovitrum GmbH diese post-hoc Subgruppen in seinem Nutzendossier für Subgruppenanalysen herangezogen hat.</p> <p><b>Stellungnahme:</b></p> <p>Im SAP wird im Abschnitt 7.4 erläutert, dass mindestens die aufgeführten Subgruppen untersucht werden sollen, was weitere Analysen explizit nicht ausschließt. Weitergehende Analyse der Daten in Hinblick auf verschiedene genetische Mutationen wurden aus unterschiedlichen Gründen zusätzlich durchgeführt. Zum einen sollte genauer untersucht werden, welche unterschiedlichen genetischen</p>	<p>Die Aussagekraft und Interpretierbarkeit der Ergebnisse in den Subgruppen wird durch eine Reihe von Faktoren eingeschränkt. Die Subgruppenanalyse zur Untersuchung des Vorliegens der spezifischen Mutation RET-M918T war im Studienprotokoll nicht prädefiniert. Eine im Studienprotokoll geplante Subgruppenanalyse nach RET-Mutationsstatus insgesamt (positiv, negativ, unbekannt) ergab weder zum Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse noch zum Zeitpunkt der finalen Analyse des Gesamtüberlebens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation (p-Werte der Interaktionstests: 0,974 bzw. 0,744). Zudem ist, wie im EPAR (S. 67f) näher ausgeführt wird, die Reliabilität der im Rahmen der Studie XL184-301 durchgeführten RET-Mutationsstatus-Bestimmungen zu hinterfragen. Die von der EMA erteilten Auflagen im Rahmen der bedingten Zulassung beinhalten daher auch weitere, gründliche Analysen des RET- sowie des RAS-Mutationsstatus.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Subgruppen ein besseres oder schlechteres Therapieergebnis zeigten. Ein weiterer Grund war es die Ergebnisse besser mit den veröffentlichten Daten zu Vandetanib vergleichen zu können (1). In dem Zulassungsverfahren wurden seitens der EMA sämtliche Subgruppen Analysen erfragt die einen klinischen Vorteil der Cabozantinib Therapie bei MTC Patienten bestätigen könnte. Daher wurden der EMA die Ergebnisse dieser zusätzlich durchgeführten post-hoc Analysen mitgeteilt, damit sie die Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte besser bewerten konnte. Diese wurden daher auch im Nutzendossier dargestellt.</p> <p>Im Folgenden wird für die Darstellung dieser Subgruppen eine Begründung gegeben.</p> <p><u>MTC disease type (sporadic, hereditary, unknown)</u></p> <p>Das hereditäre MTC macht ca. 20-25% (12, 13) aller Fälle aus und wird nahezu immer durch eine Keimbahnmutation des RET-Gens verursacht. Bei den sporadischen MTC Fällen liegt bei ca. 65% eine RET-Mutation vor (3). Blut und Tumorproben wurden von allen Patienten angefordert und bei diesen Patienten auf das RET-Gen hin</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>untersucht um zu bestimmen ob eine Keimbahnmutation vorlag oder nicht. Um festzustellen welchen Unterschied es bezüglich der Wirksamkeit gibt, wurden diese beiden Subgruppen gebildet und analysiert.</p> <p><u>RET-M918T-Mutationsstatus (positive, negative, unknown)</u></p> <p>Da Patienten mit der RET-M918T-Mutation eine solch bedeutende Rolle in der Therapie des MTC spielen, wurden genauer Daten erhoben, um den Einfluss der Cabozantinib Therapie bei der größten Einzelpopulation besser bestimmen zu können. Daher wurde diese wichtige Subgruppe post-hoc zusätzlich analysiert. Für eine ausführliche Erklärung des RET-918T Mutationsstatus siehe Allgemeiner Teil S. 4ff.</p> <p><u>RAS-Mutationsstatus (positive, negative, unknown)</u></p> <p><u>Und RET/RAS-Mutationsstatus (Neg-Pos, Neg-Neg, Neg-Unk)</u></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Um die Frage der EMA im Zulassungsprozess zu klären inwieweit auch Patienten mit einem negativen RET-Mutationsstatus von der Cabozantinib-Therapie profitieren wurden zusätzlich 44 Tumorproben von RET-negativen Patienten und 41 Tumorproben von RET unbekanntem Patienten auf KRAS, NRAS und HRAS in den Codons 13,13 und 61 hin untersucht. Die Ergebnisse dieser Genanalysen wurden genutzt um die Subgruppen zu den RAS-Mutationsstatus zu erheben. Anhand der Analysen konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem positiven RAS-Mutationsstatus zumindest ein Trend zu einem längeren PFS zeigten (siehe Tag 120 Bericht, Frage 78 (14)).</p> <p><u>MDASI-THY (high, low)</u></p> <p>Um die MDASI-THY Werte zu analysieren war bereits im Rahmen der Analysen für den CSR präspezifiziert worden, dass zwei Subgruppen, mit hohen und niedrigen Symptomen, identifiziert werden sollten. Die genaue Definition der Ableitung der Subgruppen in Pa-</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tienten mit hohen und niedrigen Symptomen findet sich in dieser Stellungnahme zum Punkt "Seite 17, Zeile 15".</p> <p><u>Prior progression interval at study entry (&lt;6 months, ≥ 6 months)</u></p> <p>In den Einschlusskriterien der XL-184-301 Zulassungsstudie war festgelegt, dass nur Patienten mit einem den mRECIST-Kriterien entsprechen Progress innerhalb der letzten 14 Monate eingeschlossen werden konnten. Um die aufkommende Fragestellung der EMA zu beantworten, welchen Einfluss ein schnell progredienter Verlauf auf eine Cabozantinib-Therapie hat, wurden diese Subgruppen gebildet (siehe Tag 120 Bericht, Frage 79 (14)).</p> <p><u>Subsequent anti cancer study (none, any)</u></p> <p>In der Diskussion bezüglich der Nutzen/Risiko Abwägung während der Zulassungsprozedur wurde von Seiten der EMA zusätzliche Gesamtüberlebensdaten angefragt. Zu diesem Zwecke wurden einerseits die Daten der zweiten Interimsanalyse präsentiert und</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>andererseits, um die Ergebnisse der Gesamtüberlebensdaten weitergehend zu interpretieren einige zusätzliche Analysen durchgeführt.</p> <p>Diese Subgruppen wurden gebildet um zu klären welchen Einfluss eine anschließende Krebstherapie auf das Gesamtüberleben hat. Anhand dieser Daten kann das Verzerrungspotential auf die beiden Behandlungsarme besser abgeschätzt werden (siehe Tag 120 Bericht, Frage 60 (14)).</p> <p><u>Alter (≤65, &gt;65 Jahre)</u></p> <p>Gemäß Verfahrensordnung des G-BA müssen Subgruppenanalysen nach Alter vorgelegt werden. Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH hat dafür die in Zulassungsverfahren übliche Kategorisierung in Patientengruppen entsprechen ≤65 und &gt;65 Jahren angewendet. Diese Einteilung findet sich in vielen Zulassungsverfahren und Nutzendossiers.</p> <p><u>Prior systemic therapy for MTC (yes, no)</u></p> <p>Im statistischen Analyseplan wurde die Subgruppenanalyse nach</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Anzahl der vorausgegangenen Antikrebstherapien (0, 1, <math>\geq 2</math>) a priori geplant. Da die Anzahl der Patienten mit 1 oder mehr Therapien sehr viel geringer war als die Anzahl der Patienten ohne Vortherapien, wurden in einer zweiten Subgruppenanalyse die Kategorien 1 und <math>\geq 2</math> zusammengefasst und zusätzlich zur vorgeplanten Subgruppenanalyse dargestellt.</p>	
<p>S. 17 Z. 22-27  S. 26 Z. 34 (Fußnote 4)</p>	<p><b>Anmerkung:</b> Der G-BA merkt an, dass es keine Rationale für die Durchführung einer nicht präspezifizierten zweiten Interimsanalyse zum Datenschnitt 15. Juni 2012 und deren Auswertung für den Endpunkt Gesamtüberleben gibt.</p> <p><b>Stellungnahme:</b> Die Daten der zweiten Interimsanalyse wurden vorgelegt, um eine</p>	<p>In der Studie wurde der Endpunkt „Gesamtüberleben“ als sekundärer Endpunkt erhoben. In der Gesamtpopulation der Studie zeigte sich weder zum Zeitpunkt der im Studienprotokoll geplanten Interimsanalyse des Gesamtüberlebens (Datenschnitt: 15. Juni 2011) noch zum Zeitpunkt der post-hoc durchgeführten 2. Interimsanalyse (Datenschnitt: 15. Juni 2012) noch zum Zeitpunkt der finalen Analyse des Gesamtüberlebens (Datenschnitt: 28. August 2014) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.</p> <p>Die Aussagekraft und Interpretierbarkeit der Ergebnisse in den Subgruppen wird durch eine Reihe von Faktoren eingeschränkt. In Bezug auf die Subgruppenaufteilung nach ECOG-PS ist anzumerken, dass in der Studie XL184-301 keine Patienten mit ECOG-PS 3</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tab. 5)  S. 62 Z. 22 - 25	<p>möglichst vollständige Gesamtschau aller vorhanden Daten zu ermöglichen. Da die Daten der zweiten Interimsanalyse auch in der EMA Zulassung gezeigt wurden und eine wichtige Rolle in der Beurteilung der EMA spielten, wurde entsprechend der Verfahrensordnung des AMNOG der Verpflichtung nachgekommen, diese Daten vollständig aufzuführen.</p> <p>Die zweite Interimsanalyse am 15. Juli 2012 wurde auf eine Anfrage der US-amerikanischen Food and Drug Association (FDA) hin durchgeführt. Ziel war es, weitere Sicherheitsdaten zu bewerten. In diesem Rahmen wurden zudem deskriptive Analysen zum Gesamtüberleben durchgeführt. Daher wurde die alpha spending Regel in dieser Analyse nicht angewendet, da es nicht Ziel der Interimanalyse war, die Studie zu diesem Zeitpunkt bezüglich der Wirksamkeit zu beurteilen. Daher ergab sich mit dieser zusätzlichen von der FDA verlangten Interimanalyse kein Multiplizitätsproblem mit Inflation des Typ 1 Fehlers wie es bei mehrfachen Inferenzprüfungen der Fall gewesen wäre. Daher gilt weiterhin die im Studienprotokoll beschriebene Adjustierung des Alpha-Niveaus zur inferenzstatist-</p>	<p>oder 4 eingeschlossen worden sind und somit keine Daten für diese Patientengruppen vorliegen. Die Subgruppenanalyse zur Untersuchung des Vorliegens der spezifischen Mutation RET-M918T war im Studienprotokoll nicht prädefiniert. Eine im Studienprotokoll geplante Subgruppenanalyse nach RET-Mutationsstatus insgesamt (positiv, negativ, unbekannt) ergab weder zum Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse noch zum Zeitpunkt der finalen Analyse des Gesamtüberlebens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation (p-Werte der Interaktionstests: 0,974 bzw. 0,744). Zudem ist, wie im EPAR (S. 67f) näher ausgeführt wird, die Reliabilität der im Rahmen der Studie XL184-301 durchgeführten RET-Mutationsstatus-Bestimmungen zu hinterfragen. Die von der EMA erteilten Auflagen im Rahmen der bedingten Zulassung beinhalten daher auch weitere, gründliche Analysen des RET- sowie des RAS-Mutationsstatus.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sichen Bewertung der Wirksamkeit der Studie auf Basis der ersten Interimanalyse und der noch folgenden finalen Datenanalyse.</p> <p>Die Festsetzung des Zeitpunkts für die zweite Interimsanalyse ergab sich aus dem Datum der Anfrage der FDA, die bis Ende September 2012 die Ergebnisse der zweiten Interimanalyse vorgelegt haben wollte. Daher wurde der Datenschnitt zum 15. Juli 2012 als spät möglichstes Datum gewählt, um zum einen so viele zusätzliche Daten wie möglich für die Analyse der Sicherheit zu haben und zum anderen, um noch genug Zeit zu haben, diese Daten innerhalb der gesetzten Frist auswerten zu können.</p>	
S. 66 Z. 11 - 12	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>In der G-BA Nutzenbewertung wird an einigen Stellen von einer Dosis für Cabozantinib von 140 mg geschrieben, auf S. 66, Z.11-12 wird hingegen von einer Dosierung von 175 mg geschrieben.</p> <p><b>Stellungnahme:</b></p> <p>In einigen Studienunterlagen z. B. dem CSR der Studie XL-184-301</p>	<p>Die Erläuterungen wurden gewürdigt.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet ist, der EMA weitere umfassende klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels Cometriq® zur Prüfung vorzulegen, die für die Bewertung des Zusatznutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können, ist die Befristung des Beschlusses gerechtfertigt. Sie ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der aufgrund der bedingten Zulassung gegen-</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurde zur Berechnung der Dosierung des Wirkstoffes das Cabozantinib-L-malat Salz zu Grunde gelegt. In der Zulassung wird zur Berechnung des Wirkstoffes das äquivalente Gewicht der freien Base von Cabozantinib zu Grunde gelegt.</p> <p>Um Missverständnissen vorzubeugen, gerade auch im Hinblick auf die Dosierungsangaben nach den Dosisreduzierungen, würden wir gerne darauf hinweisen, dass die einmal täglich zugelassene Dosierung von 140 mg der freien Base von Cabozantinib 175 mg des Cabozantinib-L-malat Salzes entspricht.</p> <p>100 mg der freien Base von Cabozantinib, die der Zulassung entsprechend nach der ersten Dosisreduktion gegeben werden, sind äquivalent zu 125 mg des Cabozantinib-L-malat Salzes, die der täglichen Dosierung in der Studie nach der ersten Dosisreduktion entsprechen.</p> <p>60 mg der freien Base von Cabozantinib, die der Zulassung entsprechend nach der zweiten Dosisreduktion gegeben werden, sind äquivalent zu 75 mg des Cabozantinib-L-malat Salzes, die der täglichen Dosierung in der Studie nach der zweiten Dosisreduktion</p>	<p>über der Zulassungsbehörde zu erbringenden Nachweise hinsichtlich Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V. Hierfür wird eine Befristung zum 1. Juni 2018 als angemessen erachtet. Bezüglich der zu erbringenden Nachweise fordert die EMA, dass weitere Daten zu Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten aus Studien vorgelegt werden, u. a. aus der Studie XL-184-401, in der insbesondere die Dosierung von Cabozantinib sowie der RET- und RAS- Mutationsstatus der Patienten weiter untersucht werden. Diese Daten sind dem G-BA für eine erneute Befassung vorzulegen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>entsprechen.</p> <p>Rationale für 140 mg Startdosierung</p> <p>Die Rationale für die Anfangsdosierung von 140 mg der freien Base von Cabozantinib rührt aus den Ergebnissen der Phase I Dosisfindungsstudie XL-184-001 her. Die maximal verträgliche Dosis von Cabozantinib, basiert auf den ersten 28 Tagen einer durchgehenden Behandlung mit einer Dosierung von einmal 140 mg täglich. In einer Expansionskohorte wurden in dieser Studie 58 Patienten, unter denen 37 an einem medullären Schilddrüsenkarzinom erkrankt waren, mit der Dosierung von 140 mg einmal täglich behandelt.</p> <p>Weiterhin wird Exelixis gemäß den Vorgaben der Zulassungsbehörden die Studie XL-184-401 (NCT01896479) durchführen, in der Wirksamkeit und Sicherheit zweier unterschiedlichen Startdosierungen (140 mg vs. 60 mg Cabozantinib) verglichen wird.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 26 Z. 30 – 33 (Fuß- note 3 Tabel- le 5)	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Nach Analyse des PFS wurden mit Amendment 3 vom 16.11.2011 die Patienten entblindet. Der G-BA merkt dazu an, dass unklar bleibt, wieviele PFS Ereignisse nach der Entblindung erhoben wurden.</p> <p><b>Stellungnahme:</b></p> <p>Die Überwachung der PFS Ereignisse und die radiologische Tumorbewertung durch Vertreter des Independent (Radiology) Review Committees (IRC) wurde zum Zeitpunkt der Entblindung beendet. Daher wurde nach der Entblindung bei keinem Patienten eine radiologisch bestimmte Progression von dem IRC dokumentiert.</p>	<p>Die Erläuterungen wurden gewürdigt.</p> <p>Das Progressionsfreie Überleben (PFS), definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder zum Tod, war der primäre Endpunkt der Studie. Die Beurteilung der Krankheitsprogression (Tumorläsionen anhand bildgebender Verfahren) erfolgte anhand der modifizierten RECIST-Kriterien 1.0 verblindet durch eine unabhängige Auswertungsstelle. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse des PFS (Datenschnitt: 6. April 2011) lag das mediane Progressionsfreie Überleben in der Gesamtpopulation bei 48,6 Wochen in der Interventionsgruppe versus 17,4 Wochen in der Kontrollgruppe, was ein statistisch signifikantes Ergebnis darstellt (HR 0,28 [0,19; 0,40]; <math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Auch tumorbedingte Symptome sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität werden in der Studie bereits direkt mit Hilfe des Fragebogens MDASI-THY erhoben. Dagegen erfolgte beim PFS die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Mortalität, Symptomatik und Lebensqualität werden gesondert be-</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		rücksichtigt, der kombinierte Endpunkt PFS wird daher nicht zur Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens herangezogen.
S. 34 Z. 19 - 20	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH stellt in dem Dossier zu Cabozantinib das Relative Risiko (RR) für die unerwünschten Ereignisse (UE) und das Hazard Ratio (HR) für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE dar. Der G-BA merkt dazu an, dass für die Auswertung mittels der post-hoc Effektschätzer RR für die UE und des HR für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE keine mathematische Berechnung angegeben wird. Außerdem waren diese Berechnungen im SAP nicht vorgesehen.</p> <p><b>Stellungnahme:</b></p> <p>Die Berechnung von Effektmaßen für die UE Endpunkte ist in klinischen Studien die Ausnahme. Daher sind diese Analysen in der</p>	Die Erläuterungen wurden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Regel post-hoc definiert. Folgende Analysen wurden für die UE Endpunkte durchgeführt.</p> <p>Die Time-to-Event Analysen wurden analog zur Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts auf Basis eines Cox-Proportional Hazard Modells unter Einbeziehung der Stratifizierungsfaktoren Alter (&lt;65, ≥65 Jahre) und frühere TKI Behandlung (Ja, Nein) berechnet.</p> <p>Es wurden das Hazard Ratio mit 95% Konfidenzintervall, die mediane Zeit bis zum Ereignis sowie ein stratifizierter Log-Rank Test berechnet. Für die Sicherheitsendpunkte wurde die Sicherheitspopulation verwendet.</p> <p>Für die Subgruppenanalysen wurde das Cox-Proportional Hazard Modell ohne Stratifizierung für die Berechnung der Effektmaße berechnet. Der Log-Rank Test wurde ebenfalls unstratifiziert durchgeführt. Die Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung wurde im Cox-Modell mittels des Interaktionsterms bestimmt.</p> <p>Die Inzidenzeffektmaße wurden wie folgt bestimmt. Das Odds Ratio</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurde mittels der rohen Inzidenzraten berechnet, das 95% Konfidenzintervall auf Basis der Binomialverteilung. Der p-Wert auf Behandlungsunterschiede erfolgte auf Basis einer logistischen Regression mittels eines unstratifizierten Chi<sup>2</sup>-Tests. Das Relative Risiko wurde mittels der rohen Inzidenzraten berechnet, das 95% Konfidenzintervall auf Basis der Binomialverteilung. Der p-Wert auf Behandlungsunterschiede erfolgte auf Basis einer Regression auf Basis einer logarithmischen Verteilung mittels eines unstratifizierten Chi<sup>2</sup>-Tests. Die Risikodifferenz wurde mittels der rohen Inzidenzraten berechnet, das 95% Konfidenzintervall auf Basis der Binomialverteilung. Der p-Wert auf Behandlungsunterschiede erfolgte auf Basis einer Regression auf Basis einer linearen Verteilung mittels eines unstratifizierten Chi<sup>2</sup>-Tests. Zusätzlich wurde unabhängig vom Effektmaß ein Cochran-Mantel-Haenszel Test auf Behandlungsunterschiede durchgeführt.</p> <p>Die Subgruppenanalysen wurden mit denselben Modellen durchgeführt. Zusätzlich wurde ein unstratifizierter Breslow-Day Test auf Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung berechnet. Sub-</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gruppenanalysen wurden nicht durchgeführt, wenn die Ereignisraten in beiden Gruppen unterhalb von 5 % lagen. Die relativen Effektmaße (Odds Ratio) OR und RR wurden nicht berechnet, wenn in einem der beiden Behandlungsarme kein Patient in diese Subgruppe fiel.</p> <p>Lag die Ereignisrate in nur einer Gruppe bei 0, so wurde diese durch 0,5 ersetzt, um OR und RR berechnen zu können.</p> <p><b>Änderungsvorschlag:</b></p> <p>Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH bittet um Kenntnisnahme der Erklärungen zu den statistischen Methoden zur Bestimmung der RR und HR in der Sicherheitsanalyse.</p>	
S. 35  Z. 9 – 12	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Der G-BA merkt an, dass die Auswertung der Ergebnisse für den Endpunkt MDASI-THY für die Morbidität auf Basis der mITT-</p>	<p>Die Erläuterungen wurden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Symptomatik der Patienten wurde mit dem krankheitsspezifischen Patientenfragebogen MDASY-THY (Fragen 1-19) erhoben. Es wurden Ergebnisse zu den Zeitpunkten 12 Wochen und 24 Wo-</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 36 Z. 8 - 13	<p>Population erfolgte, d.h. es wurden keine geeigneten Imputationsmethoden verwendet, um die fehlenden Werte adäquat zu ersetzen. Im Folgenden möchte die Swedish Orphan Biovitrum GmbH klarstellen welche Population der Auswertung der Ergebnisse für den Endpunkt MDASI-THY zugrunde liegt.</p> <p><b>Stellungnahme:</b></p> <p>Die MDASI Analysen wurden auf Basis einer modifizierten ITT Population durchgeführt. Dabei wurde die Auswertung der Änderungen der MDASI Parameter in Bezug auf die Ausgangswerte ausschließlich bei Patienten durchgeführt, von denen MDASI Daten sowohl zum Ausgangszeitpunkt und zum Messpunkt vorhanden waren. In einer weiterführenden Analyse wurde nun eine Imputation der fehlenden Werte zur Woche 24 durch die Last-Observation-Carry-Forward-Methode (LOCF) durchgeführt. Werte zu Woche 12 wurden dabei nicht ersetzt, da die Fortführung der Baselinewerte in Woche 12 zu nicht interpretierbaren Ergebnissen führen würde. Für Woche 24 wurden die Woche 12 Werte verwendet, wenn der Score</p>	<p>chen nach Randomisierung vorgelegt. Dabei zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Cabozantinib bei folgenden Fragen: Kurzatmigkeit (Woche 12 und Woche 24), Probleme durch Hitzegefühle (Woche 12) und Herzrasen (Woche 12). Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Cabozantinib wurden für folgende Fragen beobachtet: Übelkeit (Woche 12 und Woche 24), Vergesslichkeit (Woche 12), Appetitlosigkeit (Woche 12), Mundtrockenheit (Woche 12 und Woche 24) und Probleme durch Frösteln (Woche 12 und Woche 24). Für die restlichen symptombezogenen Fragen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollarm.</p> <p>Allerdings ist das Verzerrungspotential der Ergebnisse zur Symptomatik als hoch anzusehen, aufgrund der insbesondere zum zweiten Auswertungszeitpunkt niedrigen und insgesamt sehr variablen Antwortraten. So war für alle 19 Fragen zur Symptomatik eine Verringerung der Fallzahlen bei der Erhebung der Patientenangaben von Studienbeginn zu Woche 12 und zu Woche 24 zu beobachten. Auch traten deutliche Unterschiede in der Rücklaufquote zwischen den Behandlungsarmen auf.</p> <p>Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials, aber auch wegen der heterogenen, sowohl günstigen als auch ungünstigen Ergebnisse für Cabozantinib in den Einzelfragen lassen sich aus den vorliegenden Daten zur Symptomatik keine validen Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib ableiten.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu Woche 24 fehlte und der Patient noch lebendig war. Nach Woche 24 wurden keine Imputationen mehr vorgenommen, da die Rate an fehlenden Werten sehr hoch war, so dass die Ergebnisse nicht mehr interpretierbar gewesen wären. Die Analysen wurden für die Gesamtpopulation sowie die Subgruppen nach ECOG-PS (0 vs. <math>\geq 1</math>) und RET M918T Status (positiv, negativ, unbekannt) durchgeführt.</p> <p>Im separaten Anhang 2 finden sich die Tabellen mit allen Ergebnissen für die Gesamtpopulation und die Subgruppen nach ECOG-PS Status und RET M918T Status.</p> <p>Die überwiegende Zahl an Imputationen betraf die Placebo-Gruppe. Die Ergebnisse unterschieden sich überwiegend nicht von denen der mITT Population. Unterschiede liegen vor für Kurzatmigkeit, für das in der Subgruppe mit ECOG-PS <math>\geq 1</math> und den RET M918T negativen Patienten ein signifikanter Vorteil für Cabozantinib zu sehen ist. Für die Frage 8 (Appetitlosigkeit) zeigt sich mit LOCF ein signifikanter Nachteil für Cabozantinib in der Gesamtpopulation. In der Frage 10 (Mundtrockenheit) zeigt sich für die Patienten mit unbe-</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kanntem RET M918T Status ein signifikanter Nachteil für Cabozantinib. In der Frage 16 (Herzrasen) zeigt sich in der Gesamtpopulation, den Patienten mit ECOG PS <math>\geq 1</math> und den RET M918T negativen Patienten jetzt ein signifikanter Vorteil für Cabozantinib, wohingegen die Signifikanz in RET M918T positiven Patienten nicht mehr vorliegt. In der Frage 17 (Frösteln) zeigt sich in der Analyse mit LOCF ein signifikanter Nachteil für Cabozantinib in Patienten mit positivem RET M918T Status, mit unbekanntem Status zeigt sich keine Signifikanz mehr. In der Frage 24 (Gehen) findet sich mit LOCF ein signifikanter Vorteil für Cabozantinib in den Patienten mit ECOG PS <math>\geq 1</math>.</p> <p>Damit verschieben sich in einigen Fragen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Signifikanzen teilweise, wenn fehlende Daten zur Woche 24 durch LOCF mittels Daten der Woche 12 imputiert werden. Insgesamt führen die Ergebnisse aber zu keiner relevanten Änderung der Einschätzung des Effektes von Cabozantinib gegenüber dem Placebo.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 38/39	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen Ergebnisse aus zwei Datenschnitten vor. Der G-BA merkt an, dass aus den im Dossier vorgelegten Daten unklar ist, wieviele Patienten zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts noch weiterhin Cabozantinib im Cabozantinib Arm erhielten.</p> <p><b>Stellungnahme:</b></p> <p>Zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse (15 Juni 2012) des Endpunktes „Gesamtüberleben“ erhielten insgesamt noch 53 Patienten im Verum-Arm weiterhin Cabozantinib. Bei Betrachtung der Subgruppen des RET-M918T-Mutationstatus erhielten 20 Patienten mit einem positiven, 17 mit einem negativen und 16 mit einem unbekanntem Status weiterhin Cabozantinib. Bei Betrachtung der Subgruppen des ECOG-PS erhielten 37 Patienten mit ECOG-PS=0 und 16 mit einem ECOG-PS≥1 weiterhin Cabozantinib.</p>	Die Erläuterungen wurden zur Kenntnis genommen.
S. 50	<b>Anmerkung:</b>	Die Erläuterungen wurden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Z. 12 - 15	<p>Der G-BA merkt an, dass in Tabelle 18 des Nutzendossiers die Anzahl der Patienten, die aufgrund von UE die Einnahme der Studienmedikation abbrechen, mit 2 Patienten weniger als in Tabelle 11 des Nutzendossiers angegeben wird. Als Ursache wird vermutet, dass diese beiden Patienten unter der Kategorie „UE, das zu einer Dosisunterbrechung führte“ gelistet sind, da sie eine UE hatten, das nach mehr als 30 Tagen zu einem endgültigen Abbruch der Therapie mit der Studienmedikation führte.</p> <p><b>Stellungnahme:</b></p> <p>Die genannten beiden Patienten wurden im CSR unter den Patienten aufgeführt, bei denen aufgrund eines UE ein permanenter Abbruch der Studienmedikation erfolgte. Die Annahme, dass zunächst eine Unterbrechung der Therapie mit der Studienmedikation dokumentiert worden war ist korrekt.</p> <p>Bei Patient 14253001 begann die temporäre Therapieunterbrechung am 3. September 2010 aufgrund eines aufgetretenen UE</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Erythems) am gleichen Tag. Im weiteren Verlauf wurde am 14 Oktober 2010 die Entscheidung getroffen die Therapie wegen eines Grad 3 UE (erhöhte Lipase) welches am gleichen Tag begonnen hatte dauerhaft zu unterbrechen.</p> <p>Bei Patient 32013007 begann die temporäre Therapieunterbrechung am 31. Juli 2009 aufgrund eines aufgetretenen UE (Appetitlosigkeit) am gleichen Tag. Im weiteren Verlauf wurde am 4 September 2009 die Entscheidung getroffen die Therapie wegen eines Grad 3 UE (erhöhte Transaminase) welches am gleichen Tag begonnen hatte dauerhaft zu unterbrechen.</p> <p>Auch wenn die Studienabbrüche nach mehr als 30 Tage nach dem Beginn der Therapieunterbrechung stattfanden, so wurden beide Patienten im CSR vorsichtshalber dennoch zu der Patientengruppe gezählt, bei denen aufgrund eines UE ein permanenter Abbruch der Studienmedikation erfolgte.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 62 Z. 24 - 25	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Der G-BA merkt an, dass bei der zweiten Interimsanalyse keine Angaben zur medianen Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben gemacht werden.</p> <p><b>Stellungnahme:</b></p> <p>Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben wird im Nutzendossier auf Seite 111 mit 113 Wochen (Cabozantinib Gruppe) bzw. 88 Wochen (Placebo Gruppe) angegeben.</p>	Die Erläuterungen wurden zur Kenntnis genommen.
S. 66 Z. 27 - 30	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Für die EMA haben die Ergebnisse zur Dosis, Sicherheit und Wirksamkeit aus der Studie XL184-301 aufgrund der teilweise sehr kleinen Fallzahlen in den Subgruppen eine geringe Präzision mit breiten Konfidenzintervallen. Daher hat die Exelixis Inc. von der EMA die Auflage erhalten, eine weitere dosis-vergleichende Studie mit (140 mg/d gegen 60 mg/d als freie Base) durchzuführen. Der G-BA merkt an, dass als Endpunkte für diese Studie XL-184-401 (NCT01896479) lediglich die Endpunkte PFS, ORR und Safety an-</p>	Vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet ist, der EMA weitere umfassende klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels Cometriq® zur Prüfung vorzulegen, die für die Bewertung des Zusatznutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können, ist die Befristung des Beschlusses gerechtfertigt. Sie ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der aufgrund der bedingten Zulassung gegenüber der Zulassungsbehörde zu erbringenden Nachweise hinsichtlich Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in die Nutzenbewertung des

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gegeben sind, eine Erhebung und Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben jedoch nicht geplant ist.</p> <p><b>Stellungnahme:</b></p> <p>In der Studie XL184-401 soll untersucht werden, ob eine niedrigere Anfangsdosierung sicherer ist und im Vergleich zur derzeit zugelassenen Anfangsdosierung ein nicht-unterlegenes PFS zeigt. Die Studie ist nur möglich in dieser seltenen Erkrankung und bei gleichzeitiger Verfügbarkeit / Zulassung von Cabozantinib in vielen Ländern, da der PFS Effekt in der Phase 3 Studie CL184-301 so groß war, dass selbst ein Nicht-Unterlegenheitslimit von 50 % Unterschied noch akzeptabel ist. Dieses Limit ist Voraussetzung für die Durchführbarkeit der Studie bezüglich des benötigten Stichprobenumfangs. Das Gesamtüberleben zeigte einen weniger großen Effekt und war daher nicht als primärer Endpunkt vorgesehen. Auch als sekundärer Endpunkt ist das Gesamtüberleben in dieser Studie mit einer relativ kurzen Nachbeobachtungszeit und einer an das PFS angepassten Gesamtstudiendauer nicht adäquat schätz-</p>	<p>Arzneimittels nach § 35a SGB V. Hierfür wird eine Befristung zum 1. Juni 2018 als angemessen erachtet. Bezüglich der zu erbringenden Nachweise fordert die EMA, dass weitere Daten zu Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten aus Studien vorgelegt werden, u. a. aus der Studie XL-184-401, in der insbesondere die Dosierung von Cabozantinib sowie der RET- und RAS- Mutationsstatus der Patienten weiter untersucht werden. Diese Daten sind dem G-BA für eine erneute Befassung vorzulegen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bar. Daher wurde in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden, die diese Studie gefordert haben, der Endpunkt Gesamtüberleben nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt aufgenommen.	
S. 68 Z. 39 - 43	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH analysiert im CSR der Studie XL184-301 alle UE von besonderem Interesse, die im Zusammenhang mit VEGF-Inhibitoren stehen. Der G-BA stellt fest, dass darüber hinaus im EPAR weitere UE von besonderem Interesse beschrieben werden, die sich weder im CSR noch im Nutzendossier wiederfinden. Diese umfassen Hepatotoxizität, Pankreatitis, Hand-Fuß-Syndrom, Gewichtsverlust, Mukositis, Pneumonie, Hypokalzämie, erhöhtes Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH), QT-Zeit-Verlängerung und kardiale Ereignisse.</p> <p><b>Stellungnahme:</b></p> <p>Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH möchte klarstellen, dass im</p>	<p>Die Erläuterungen wurden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Den erwünschten Effekten von Cabozantinib stehen unerwünschte Ereignisse (UE) gegenüber. In der Interventionsgruppe zeigten sich verglichen mit der Kontrollgruppe statistisch signifikant höhere Raten von UE (100 % versus 94,5 %), schwerwiegenden UE (42,1 % versus 22,9 %) sowie UE mit CTCAE-Schweregrad 3 oder 4 (76,2 % versus 37,6 %). Bei den Therapieabbrüchen wegen UE zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Die auf Basis der naiven Proportionen am häufigsten beobachteten UE im Interventionsarm (verglichen mit dem Kontrollarm) waren Diarrhö (63,1 % versus 33,0 %), Hand-Fuß-Syndrom (50,0 % versus 1,8 %), Gewichtsabnahme (47,7 % versus 10,1 %), verminderter Appetit (45,8 % versus 15,6 %), Übelkeit (43,0 % versus 21,1 %) und Fatigue (40,7 % versus 28,4 %).</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nutzendossier zur Bewertung von Cabozantinib gegenüber Placebo nur UE von besonderem Interesse selektiert wurden, die bezüglich der UE mit CTCAE-Grad 3 und 4 in mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe auftraten und die bezüglich der SUE in einer Häufigkeit von 2 % in mindestens einer Behandlungsgruppe auftraten. In dieser Form wurden die UE bereits im CSR berichtet waren also keine spezifische Darstellung von Daten im Nutzendossier der Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Die UE mit Ereignisraten über 5 % bzw. 2 % wurden von der Swedish Orphan Biovitrum GmbH als hinreichend groß erachtet, um einerseits das Sicherheitsprofil der Substanzen hinreichend darzustellen aber auf der anderen Seite die Analysen und Tabellen übersichtlich darstellen zu können. In der Darstellung der Sicherheit im Nutzendossier wurde dieser Gedanke aufgegriffen und die Sicherheitsdaten und UE von besonderem Interesse analog zum CSR darzustellen.</p> <p><b>Änderungsvorschlag:</b></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH sieht die vorgelegte Selektion der UE von besonderem Interesse als valide an. Darüberhinausgehende UE können dem CSR entnommen werden. Allerdings sind die Ereignisraten zu gering, als dass eine weiterführende Analyse dieser UE Swedish Orphan Biovitrum sinnvoll erscheint.	
S. 75	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>In Tabelle 26 wird die Veränderung von Symptomen von Baseline zu Woche 12 und zu Woche 24 für die 19 Symptom-Fragen des MDASI-THY Fragebogens dargestellt. Unter Frage 3 zum Symptom Übelkeit merkt der G-BA an, dass bei den Werten für die Placebo Gruppe zu Woche 24 und zur Veränderung von Baseline zu Woche 24 ein Übertragungsfehler durch den pU vorliegt, da die Werte für die Placebo Gruppe identisch mit den Werten der Cabozantinib Gruppe sind.</p> <p><b>Stellungnahme:</b></p>	Die korrigierten Daten wurden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<p>Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH bestätigt, dass ein Übertragungsfehler der Werte für die Placebogruppe bei dem Symptom Übelkeit vorliegt. Die richtigen Werte sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt:</p> <p>Tabelle 2: Werte zu Woche 24 und Veränderung gegenüber Baseline für das Symptom Übelkeit des MDASI-THY für die Placebogruppe</p> <table border="1" data-bbox="277 887 1072 1362"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 887 506 956">Woche 24</th> <th data-bbox="506 887 1072 956">Veränderung Woche 24 zu Baseline</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 956 506 1163"><b>n</b></td> <td data-bbox="506 956 1072 1163"><b>n</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1163 506 1362"><b>MW (SD)</b></td> <td data-bbox="506 1163 1072 1362"><b>MW (95 %-KI) Effektstärke</b> <b>p-Wert</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1163 506 1362">33</td> <td data-bbox="506 1163 1072 1362">31</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1163 506 1362">0,82 (1,31)</td> <td data-bbox="506 1163 1072 1362">0,00 (-0,58;0,58) 0,00</td> </tr> </tbody> </table>	Woche 24	Veränderung Woche 24 zu Baseline	<b>n</b>	<b>n</b>	<b>MW (SD)</b>	<b>MW (95 %-KI) Effektstärke</b> <b>p-Wert</b>	33	31	0,82 (1,31)	0,00 (-0,58;0,58) 0,00	
Woche 24	Veränderung Woche 24 zu Baseline											
<b>n</b>	<b>n</b>											
<b>MW (SD)</b>	<b>MW (95 %-KI) Effektstärke</b> <b>p-Wert</b>											
33	31											
0,82 (1,31)	0,00 (-0,58;0,58) 0,00											

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	<table border="1" data-bbox="277 437 1072 501"> <tr> <td data-bbox="277 437 506 501"></td> <td data-bbox="506 437 1072 501">1,0000</td> </tr> </table>		1,0000	
	1,0000			

## Literaturverzeichnis

1. Wells SA, Jr., Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(2):134-41.
2. Schilling T, Buerck J, Sinn H, Clemens A, Otto H, Hoepfner W, et al. Prognostic value of codon 918 (ATG/ACG) RET protooncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Int J Cancer* 2001;95:62-6.
3. Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, Schoffski P, Brose MS, Shah MH, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(29):3639-46.
4. Hart CD, De Boer RH. Profile of cabozantinib and its potential in the treatment of advanced medullary thyroid cancer. *Onco Targets and Therapy* 2013;6:1-7.
5. European Medicines Agency. Rapporteurs' Day 150 Joint Response Assessment Report - Clinical – Assessment of the responses to the CHMP List of Questions - Cometriq® Cabozantinib - EMEA/H/C/002640. 2013.
6. Elisei R, Cosci B, Romei C, Bottici V, Renzini G, Molinaro E, et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(3):682-7.
7. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2009;19(6):565-612.
8. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Fachinformation Cometriq® 20mg Hartkapseln. Stand Mai 2014. 2014.
9. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Fachinformation Cometriq® 20mg/80mg Hartkapseln. Stand Mai 2014. 2014.
10. Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, Jarzab B, Pacini F, Smit JW. 2012 European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J*. 2012;1:5-14.
11. Ward JH. Hierarchical Grouping to Optimize an Objective Function. *JASA*. 1963;58:236-44.
12. Sippel RS, Kunjimalaiyaan M, Chen H. Current management of medullary thyroid cancer. *The oncologist*. 2008;13(5):539-47.
13. Schmid KW. Pathogenese, Klassifikation und Histologie von Schilddrüsenkarzinomen. *Onkologe*. 2010;16:644-56.
14. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Day 120 Response to Questions - Cometriq® Cabozantinib. 2013.

Overall Survival  
Population: ITT

**Anhänge zur Stellungnahme**

Group	Parameter [1]	XL184 (N=219)			Placebo (N=111)			Hazard Ratio [3]	95% Confidence Interval [3]	log-rank Pvalue [4]
		n	Events	Median 95% Confidence Interval [2]	n	Events	Median 95% Confidence Interval [2]			
ITT, overall	OS	219	141	26.6 (23.20, 31.61)	111	77	21.1 (16.39, 32.36)	0.85	(0.64, 1.12)	0.2409
ECOG PS										
0	OS	123	72	31.9 (26.61, 46.32)	56	33	39.5 (32.36, 55.16)	1.07	(0.71, 1.62)	0.7383
>= 1	OS	95	68	20.0 (13.73, 26.41)	55	44	12.2 (9.46, 16.39)	0.68	(0.46, 0.99)	0.0442
RET M918T mutational status										
Positive	OS	81	44	44.3 (29.34, 56.44)	45	32	18.9 (14.19, 35.29)	0.60	(0.38, 0.95)	0.0260
Negative	OS	75	56	20.2 (14.92, 26.61)	32	24	21.5 (11.47, 38.08)	1.12	(0.70, 1.82)	0.6308
Unknown	OS	63	41	26.2 (19.75, 42.35)	34	21	31.4 (12.06, 43.99)	0.92	(0.54, 1.56)	0.7577

Note: Data cut-off is 28AUG2014

[1] OS = Overall Survival

[2] Median and confidence intervals are estimates from Kaplan-Meier analyses. They are expressed in months.

[3] Hazard Ratio and confidence interval are estimates from Cox Proportional-Hazards regression model. For overall analyses, this is adjusted for randomization stratification factors; for subgroups treatment group is the only effect

[4] Stratified by randomization stratification factors for overall analysis; unstratified for subgroup analyses.

**Table 1**  
**Kaplan-Meier Analysis of Overall Survival as of August 28, 2014 (months)**  
**Population:ITT**

	Cabozantinib (N=219)			Control (N=111)			Logrank pval unstratified [1]	HR(95% CI) unstratified [1]	pval[1] for tx*subgroup interaction
	n	Events(%)	Median (95% CI)	n	Events(%)	Median (95% CI)			
<b>Overall OS (Months)</b>									
	219	141(64.4%)	26.6(23.2,31.6)	111	77(69.4%)	21.1(16.4,32.4)	0.2216	0.84(0.64,1.11)	
							0.2409	0.85(0.64,1.12)	
<b>AGE Group 1</b>									
<= 65	172	103(59.9%)	28.5(22.9,43.2)	86	57(66.3%)	21.1(15.8,34.5)	0.1753	0.80(0.58,1.11)	0.471
66 or over	47	38(80.9%)	26.0(16.6,29.8)	25	20(80.0%)	20.0(11.5,39.7)	0.9686	1.01(0.59,1.75)	
<b>AGE Group 2</b>									
<=45	54	30(55.6%)	42.1(22.2,NE)	33	20(60.6%)	34.5(18.2,55.2)	0.7298	0.90(0.51,1.60)	0.554
45 - 65	118	73(61.9%)	26.6(20.8,41.2)	53	37(69.8%)	18.2(11.4,28.4)	0.0960	0.72(0.48,1.06)	
> 65	47	38(80.9%)	26.0(16.6,29.8)	25	20(80.0%)	20.0(11.5,39.7)	0.9686	1.01(0.59,1.75)	
<b>GENDER</b>									
Female	68	37(54.4%)	36.5(23.8,NE)	41	30(73.2%)	17.4(11.2,44.0)	0.0221	0.57(0.35,0.93)	0.063
Male	151	104(68.9%)	25.9(20.6,30.6)	70	47(67.1%)	24.5(18.1,34.8)	0.9768	1.01(0.71,1.42)	
<b>Race</b>									
Non-White	23	17(73.9%)	21.1(12.0,31.1)	12	6(50.0%)	39.7(11.2,NE)	0.3347	1.58(0.62,4.00)	0.140
White	196	124(63.3%)	28.2(23.8,36.5)	99	71(71.7%)	20.3(15.8,31.5)	0.0984	0.78(0.58,1.05)	
<b>Geographic Region</b>									
European Union	124	80(64.5%)	22.9(18.2,30.7)	60	45(75.0%)	18.9(12.2,28.4)	0.2150	0.79(0.55,1.14)	0.894
North America	69	46(66.7%)	28.4(24.9,46.3)	33	22(66.7%)	32.4(15.8,51.0)	0.7755	0.93(0.56,1.54)	

[1] from Cox proportional hazards model. Second row p-value for "Overall" effect is for stratified log rank-test  
Stratification factors are: age (<=65, >65yrs) and known prior receipt of a TKI (yes,no) from IVRS  
Source: /u1/stat/xl184/184301/sobi/prog/t\_survive\_os\_sweep\_sobi.sas jle V9.3 17NOV2014:13:12 DT:20140314

**Table 1**  
**Kaplan-Meier Analysis of Overall Survival as of August 28, 2014 (months)**  
**Population:ITT**

	Cabozantinib (N=219)			Control (N=111)			Logrank pval unstratified [1]	HR(95% CI unstratified [1])	pval[1] for tx*subgroup interaction
	n	Events(%)	Median (95% CI)	n	Events(%)	Median (95% CI)			
Rest of the World	26	15(57.7%)	43.2(26.0,NE)	18	10(55.6%)	31.4(7.9,NE)	0.6949	0.85(0.38,1.90)	
ECOG_PS									
0	123	72(58.5%)	31.9(26.6,46.3)	56	33(58.9%)	39.5(32.4,55.2)	0.7471	1.07(0.71,1.62)	0.078
>=1	95	68(71.6%)	20.0(13.7,26.4)	55	44(80.0%)	12.2(9.5,16.4)	0.0437	0.68(0.46,0.99)	
MTC Disease Type									
Sporadic	190	121(63.7%)	26.2(22.2,31.2)	93	67(72.0%)	18.9(14.3,31.4)	0.1621	0.81(0.60,1.09)	0.613
Hereditary	12	9(75.0%)	23.5(19.7,30.6)	8	5(62.5%)	44.0(7.8,NE)	0.4904	1.47(0.49,4.43)	
Unknown	17	11(64.7%)	42.1(28.4,53.4)	10	5(50.0%)	35.3(7.7,NE)	0.5313	0.71(0.24,2.09)	
Presence of Bone Metastases at Baseline per IRC									
Bone mets only	2	2(100.0%)	23.4(20.2,26.6)	1	1(100.0%)	10.4(NE,NE)	0.1573	0.00(0.00,NE)	0.830
Bone and Soft Tissue Mets	110	77(70.0%)	23.9(17.0,28.4)	53	38(71.7%)	18.8(9.5,34.3)	0.4164	0.85(0.58,1.26)	
No Bone Mets	106	62(58.5%)	31.1(24.4,46.3)	57	38(66.7%)	26.7(18.2,38.1)	0.3471	0.82(0.55,1.23)	
Receipt of Prior Radiotherapy Status									
Yes	110	78(70.9%)	23.9(17.0,28.4)	52	38(73.1%)	16.4(11.2,25.4)	0.4129	0.85(0.58,1.25)	0.851
No	109	63(57.8%)	30.6(25.9,52.5)	59	39(66.1%)	28.4(18.9,44.0)	0.2815	0.80(0.54,1.20)	
Number of Prior Anti-Cancer Regimens									
0	128	75(58.6%)	31.2(25.8,44.3)	62	36(58.1%)	24.8(16.4,55.2)	0.6350	0.91(0.61,1.35)	0.621
1	36	26(72.2%)	26.0(17.5,31.1)	18	14(77.8%)	11.5(7.8,18.2)	0.1407	0.61(0.31,1.18)	

[1] from Cox proportional hazards model. Second row p-value for "Overall" effect is for stratified log rank-test  
Stratification factors are: age (<=65, >65yrs) and known prior receipt of a TKI (yes,no) from IVRS  
Source: /u1/stat/xl184/184301/sobi/prog/t\_survive\_os\_sweep\_sobi.sas jle V9.3 17NOV2014:13:12 DT:20140314

**Table 1**  
**Kaplan-Meier Analysis of Overall Survival as of August 28, 2014 (months)**  
**Population:ITT**

	Cabozantinib (N=219)			Control (N=111)			Logrank pval unstratified [1]	HR(95% CI) unstratified [1]	pval[1] for tx*subgroup interaction
	n	Events(%)	Median (95% CI)	n	Events(%)	Median (95% CI)			
>=2	55	40(72.7%)	21.1(15.7,30.7)	31	27(87.1%)	26.7(12.7,35.3)	0.6958	0.91(0.56,1.48)	
Prior systemic therapy for MTC									
Yes	81	56(69.1%)	23.2(19.7,30.6)	47	39(83.0%)	18.2(11.4,31.4)	0.2217	0.78(0.51,1.17)	0.470
No	138	85(61.6%)	29.8(24.9,42.4)	64	38(59.4%)	24.8(16.4,45.9)	0.7699	0.94(0.64,1.38)	
Receipt of Prior TKI (IVRS)									
Yes	46	31(67.4%)	26.0(20.6,44.1)	23	21(91.3%)	18.2(12.7,31.4)	0.0852	0.62(0.35,1.07)	0.252
No	173	110(63.6%)	28.0(22.7,36.5)	88	56(63.6%)	21.1(15.8,36.7)	0.6091	0.92(0.67,1.27)	
Receipt of Prior TKI (CRF)									
Yes	44	29(65.9%)	24.4(19.7,44.1)	24	20(83.3%)	21.5(11.5,39.5)	0.3056	0.74(0.42,1.32)	0.696
Unknown	4	3(75.0%)	15.1(2.2,NE)	1	1(100.0%)	10.4(NE,NE)	0.3508	0.29(0.02,4.65)	
No	171	109(63.7%)	28.3(23.8,36.5)	86	56(65.1%)	21.1(16.4,34.8)	0.4398	0.88(0.64,1.22)	
Receipt of Prior Vandetanib									
Yes	25	19(76.0%)	20.0(13.7,30.6)	9	8(88.9%)	14.3(7.8,38.1)	0.6779	0.84(0.36,1.93)	0.936
No	194	122(62.9%)	28.3(23.7,37.0)	102	69(67.6%)	21.1(17.4,34.3)	0.2316	0.84(0.62,1.12)	
Subsequent Anti-Cancer Status									
Yes	97	60(61.9%)	33.7(27.7,46.3)	64	42(65.6%)	35.3(24.7,45.9)	0.7328	0.93(0.63,1.39)	0.072
None	122	81(66.4%)	22.2(15.7,29.3)	47	35(74.5%)	11.4(6.2,15.8)	0.0086	0.59(0.39,0.88)	
RET Mutation Status									
Positive	107	64(59.8%)	31.6(25.8,47.9)	62	42(67.7%)	24.8(17.4,36.7)	0.2397	0.79(0.54,1.17)	0.744

[1] from Cox proportional hazards model. Second row p-value for "Overall" effect is for stratified log rank-test  
Stratification factors are: age (<=65, >65yrs) and known prior receipt of a TKI (yes,no) from IVRS  
Source: /u1/stat/xl184/184301/sobi/prog/t\_survive\_os\_sweep\_sobi.sas jle V9.3 17NOV2014:13:12 DT:20140314

**Table 1**  
**Kaplan-Meier Analysis of Overall Survival as of August 28, 2014 (months)**  
**Population:ITT**

	Cabozantinib (N=219)			Control (N=111)			Logrank pval unstratified [1]	HR(95% CI) unstratified [1]	pval[1] for tx*subgroup interaction
	n	Events(%)	Median (95% CI)	n	Events(%)	Median (95% CI)			
Negative	35	25(71.4%)	17.5(13.6,30.6)	11	11(100.0%)	15.8(11.5,34.3)	0.2825	0.68(0.33,1.38)	
Unknown	77	52(67.5%)	25.0(17.1,31.9)	38	24(63.2%)	24.5(10.4,38.1)	0.7100	0.91(0.56,1.48)	
RET M918T Mutational Status									
Positive	81	44(54.3%)	44.3(29.3,56.4)	45	32(71.1%)	18.9(14.2,35.3)	0.0255	0.60(0.38,0.94)	0.153
Negative	75	56(74.7%)	20.2(14.9,26.6)	32	24(75.0%)	21.5(11.5,38.1)	0.6308	1.12(0.70,1.82)	
Unknown	63	41(65.1%)	26.2(19.7,42.3)	34	21(61.8%)	31.4(12.1,44.0)	0.7577	0.92(0.54,1.56)	
RAS Mutational Status									
Positive	13	8(61.5%)	30.6(8.2,NE)	3	3(100.0%)	2.4(1.3,39.5)	0.1312	0.37(0.10,1.42)	0.145
Negative	53	34(64.2%)	22.9(16.6,44.1)	16	15(93.8%)	17.0(12.7,31.4)	0.0968	0.60(0.33,1.10)	
Unknown	153	99(64.7%)	28.2(23.9,37.0)	92	59(64.1%)	24.8(17.4,36.7)	0.6476	0.93(0.67,1.28)	
RET-/RAS Mutation Status									
Neg-Pos	10	7(70.0%)	23.0(3.9,NE)	3	3(100.0%)	2.4(1.3,39.5)	0.2580	0.46(0.12,1.82)	0.353
Neg-Neg	22	17(77.3%)	16.0(6.8,26.6)	8	8(100.0%)	17.0(13.0,34.3)	0.8802	0.94(0.40,2.18)	
Neg-Unk	3	1(33.3%)	NE(25.9,NE)	0	0	NE	NE	NE(NE,NE)	
MDASI Thyroid Symptom Score									
High	57	38(66.7%)	23.2(15.7,43.2)	21	16(76.2%)	13.0(5.1,31.4)	0.2235	0.70(0.39,1.25)	0.578
Low	128	79(61.7%)	28.4(23.8,42.1)	78	53(67.9%)	24.8(18.2,36.7)	0.3466	0.85(0.60,1.20)	
Prior Progression Interval at Study Entry									
<6 months	74	51(68.9%)	21.1(15.3,28.4)	35	26(74.3%)	21.1(11.3,31.4)	0.8782	0.96(0.60,1.55)	0.516

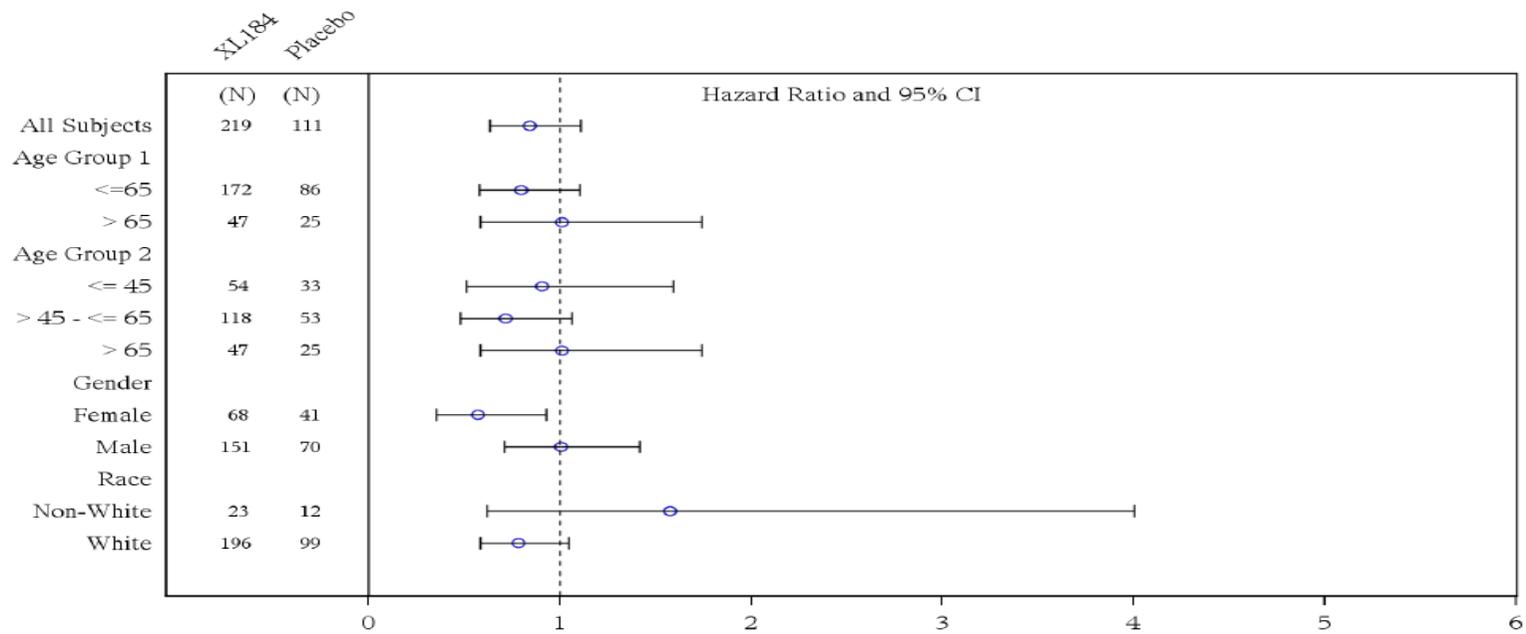
[1] from Cox proportional hazards model. Second row p-value for "Overall" effect is for stratified log rank-test  
Stratification factors are: age (<=65, >65yrs) and known prior receipt of a TKI (yes,no) from IVRS  
Source: /u1/stat/xl184/184301/sobi/prog/t\_survive\_os\_sweep\_sobi.sas jle V9.3 17NOV2014:13:12 DT:20140314

**Table 1**  
**Kaplan-Meier Analysis of Overall Survival as of August 28, 2014 (months)**  
**Population:ITT**

	Cabozantinib (N=219)			Control (N=111)			Logrank pval unstratified [1]	HR(95% CI) unstratified [1]	pval[1] for tx*subgroup interaction
	n	Events(%)	Median (95% CI)	n	Events(%)	Median (95% CI)			
>= 6 months	143	89(62.2%)	31.1(26.0,44.1)	75	50(66.7%)	24.5(15.8,38.1)	0.1829	0.79(0.56,1.12)	
Subjects with Dose Reduction									
Yes	169	100(59.2%)	31.6(26.0,44.2)	10	9(90.0%)	11.2(6.2,17.4)	0.0009	0.33(0.17,0.65)	0.000
No	45	38(84.4%)	12.0(7.5,22.9)	99	67(67.7%)	24.7(18.2,34.8)	0.0009	1.96(1.31,2.93)	
Subjects with Dose Level Reduction									
None	45	38(84.4%)	12.0(7.5,22.9)	99	67(67.7%)	24.7(18.2,34.8)	0.0009	1.96(1.31,2.93)	0.001
One-Level	79	56(70.9%)	22.2(16.6,31.1)	9	8(88.9%)	11.2(6.2,17.4)	0.0987	0.54(0.25,1.14)	
Two-Level	90	44(48.9%)	52.6(31.6,NE)	1	1(100.0%)	12.2(NE,NE)	0.0054	0.09(0.01,0.75)	
Subjects with First Dose Reduction									
None	45	38(84.4%)	12.0(7.5,22.9)	99	67(67.7%)	24.7(18.2,34.8)	0.0009	1.96(1.31,2.93)	0.000
<21 Days	21	9(42.9%)	NE(28.3,NE)	2	2(100.0%)	5.8(0.5,11.2)	0.0009	0.09(0.01,0.53)	
>= 21 Days	148	91(61.5%)	30.6(25.8,43.2)	8	7(87.5%)	11.7(6.2,26.7)	0.0226	0.42(0.19,0.91)	

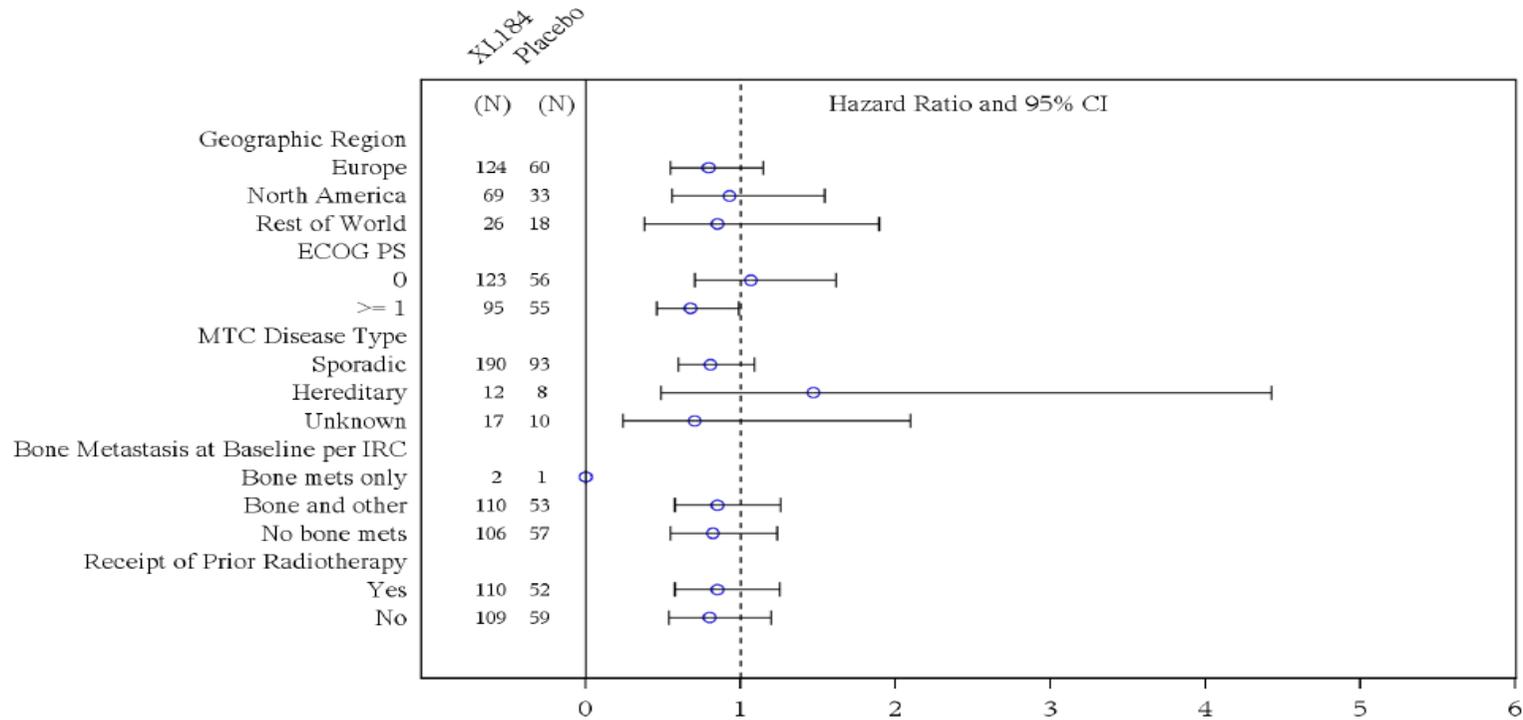
[1] from Cox proportional hazards model. Second row p-value for "Overall" effect is for stratified log rank-test  
Stratification factors are: age (<=65, >65yrs) and known prior receipt of a TKI (yes,no) from IVRS  
Source: /u1/stat/xl184/184301/sobi/prog/t\_survive\_os\_sweep\_sobi.sas jle V9.3 17NOV2014:13:12 DT:20140314

Forest Plot of Subgroup Analyses for Overall Survival (weeks)  
[Data Cut-off: 28AUG2014] Population: ITT



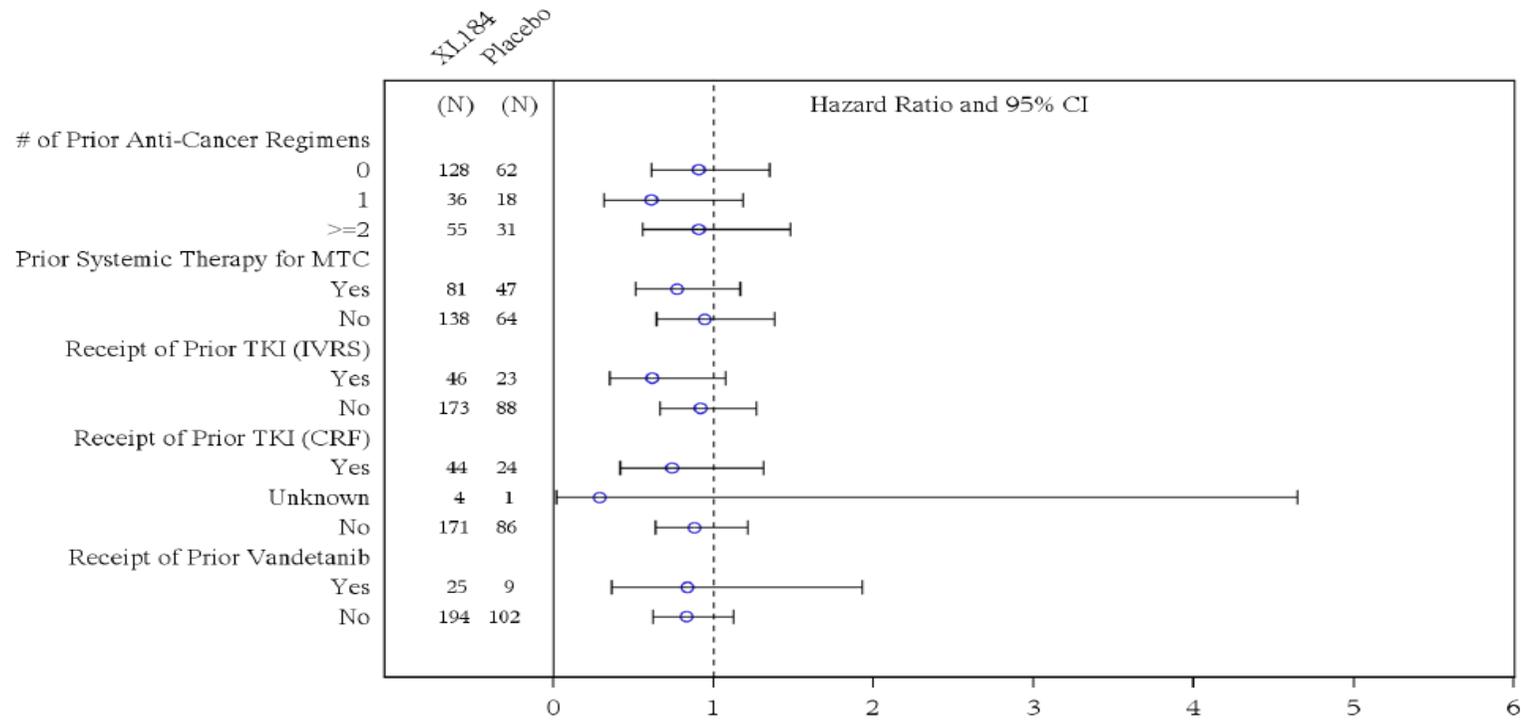
Source: /u1/stat/xl184/184301/sobi/prog/sg forest sobi os sweep.sas jle V9.3 17NOV2014:13:28

Forest Plot of Subgroup Analyses for Overall Survival (weeks)  
[Data Cut-off: 28AUG2014] Population: ITT



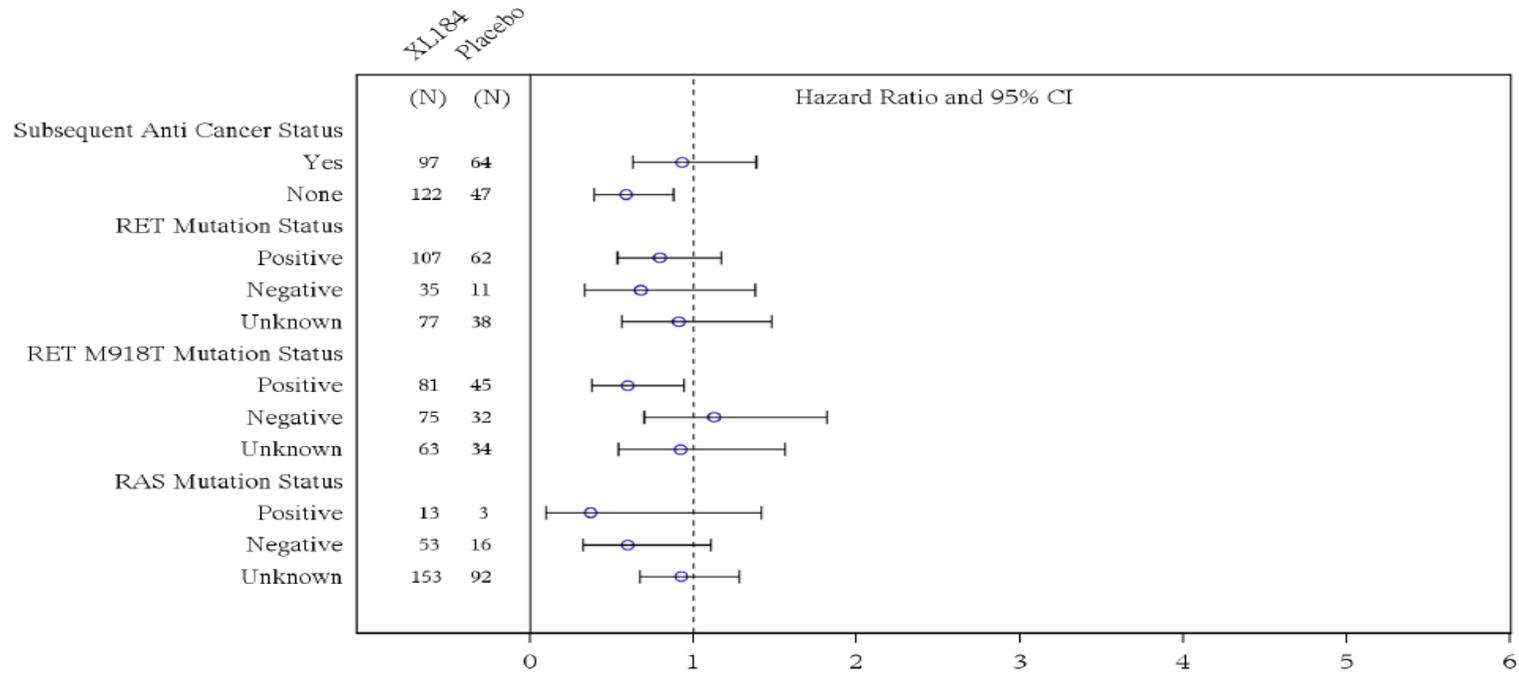
Source: /u1/stat/xl184/184301/sobi/prog/sg forest sobi os sweep.sas jle V9.3 17NOV2014:13:28

Forest Plot of Subgroup Analyses for Overall Survival (weeks)  
[Data Cut-off: 28AUG2014] Population: ITT



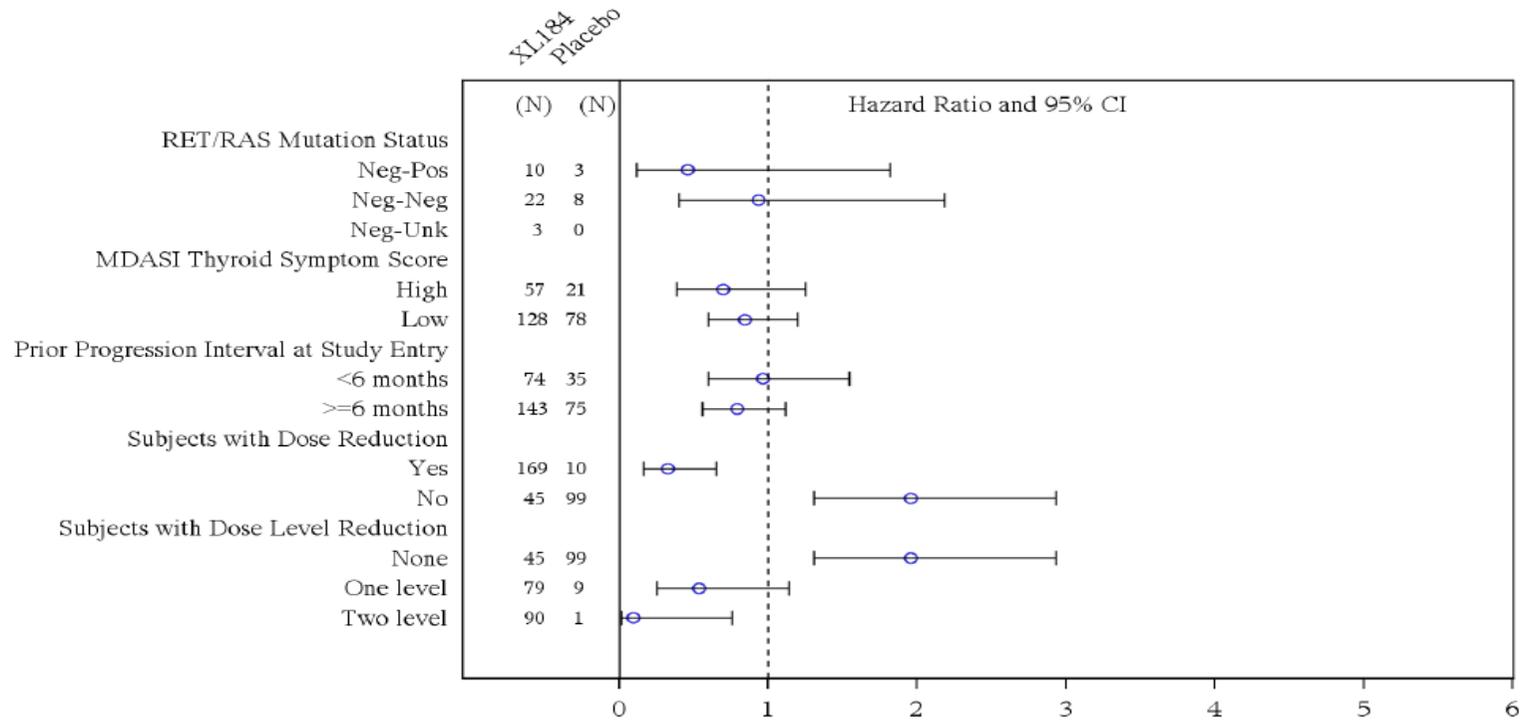
Source: /u1/stat/xl184/184301/sofi/prog/sg forest sofi os sweep.sas jle V9.3 17NOV2014:13:28

Forest Plot of Subgroup Analyses for Overall Survival (weeks)  
 [Data Cut-off: 28AUG2014] Population: ITT



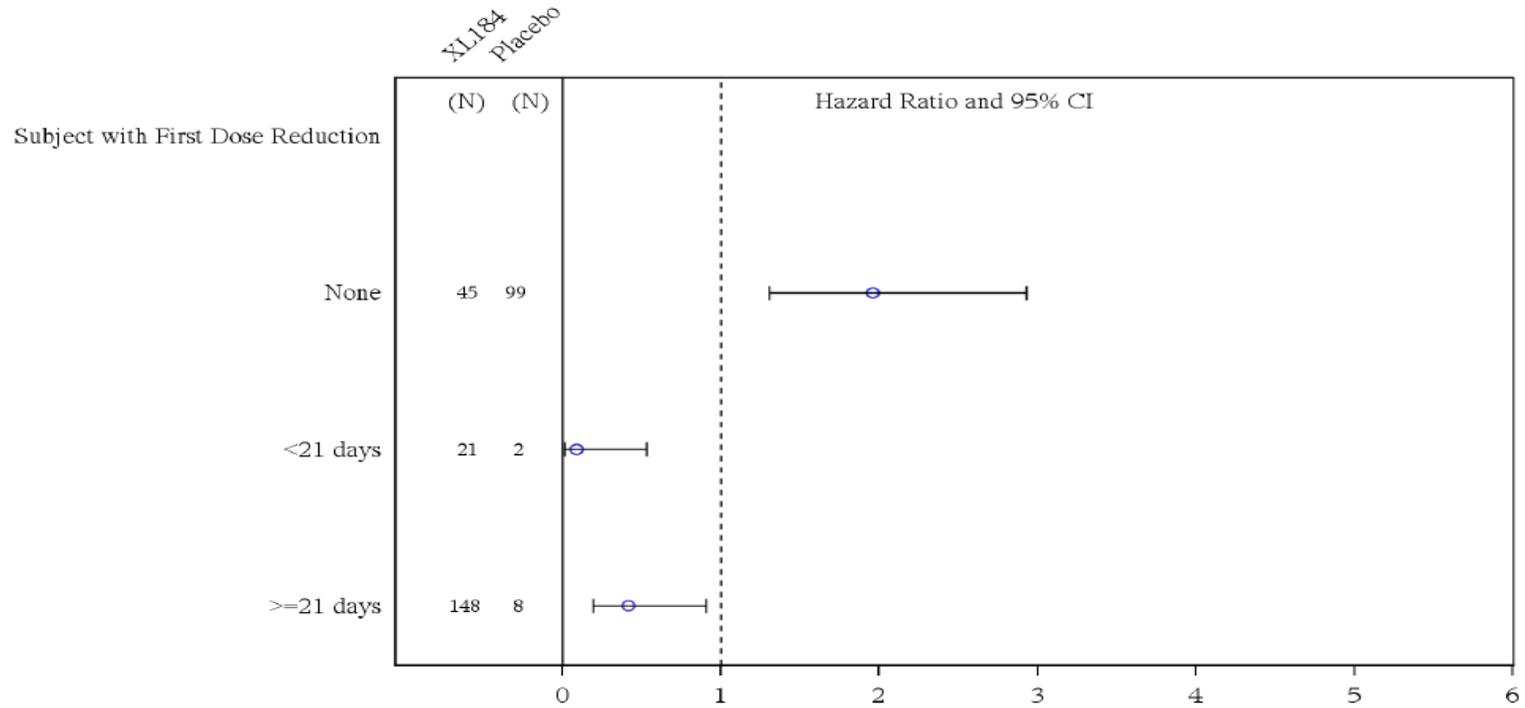
Source: /u1/stat/xl184/184301/sobi/prog/sg\_forest\_sobi\_os\_sweep.sas.jle V9.3 17NOV2014:13:28

Forest Plot of Subgroup Analyses for Overall Survival (weeks)  
[Data Cut-off: 28AUG2014] Population: ITT



Source: /u1/stat/xl184/184301/sobi/prog/sg forest sobi os sweep.sas jle V9.3 17NOV2014:13:28

Forest Plot of Subgroup Analyses for Overall Survival (weeks)  
 [Data Cut-off: 28AUG2014] Population: ITT



Source: /u1/stat/xl184/184301/sobi/prog/sg\_forest\_sobi\_os\_sweep.sas.jle V9.3 17NOV2014:13:28

**Forest Plot of Subgroup Analyses for Overall Survival (weeks)**  
**[Data Cut-off: 28AUG2014]      Population: ITT**

Category	Hazard Ratio	Hazard Ratio Lower CL	Hazard Ratio Upper CL	Cabozantinib (N)	Placebo (N)
All Subjects	0.84	0.637	1.111	219	111
Age Group 1					
<=65	0.80	0.579	1.106	172	86
> 65	1.01	0.585	1.746	47	25
Age Group 2					
<= 45	0.90	0.513	1.596	54	33
> 45 - <= 65	0.72	0.481	1.063	118	53
> 65	1.01	0.585	1.746	47	25
Gender					
Female	0.57	0.353	0.929	68	41
Male	1.01	0.712	1.419	151	70
Race					
Non-White	1.58	0.620	4.003	23	12
White	0.78	0.584	1.047	196	99

Source: /u1/stat/xl184/184301/sobi/prog/sg\_forest\_sobi\_os\_sweep.sas jle V9.3 17NOV2014:13:28

**Forest Plot of Subgroup Analyses for Overall Survival (weeks)**  
**[Data Cut-off: 28AUG2014] Population: ITT**

Category	Hazard Ratio	Hazard Ratio Lower CL	Hazard Ratio Upper CL	Cabozantinib (N)	Placebo (N)
Geographic Region					
Europe	0.79	0.551	1.144	124	60
North America	0.93	0.559	1.544	69	33
Rest of World	0.85	0.383	1.898	26	18
ECOG PS					
0	1.07	0.709	1.616	123	56
>= 1	0.68	0.463	0.992	95	55
MTC Disease Type					
Sporadic	0.81	0.600	1.090	190	93
Hereditary	1.47	0.488	4.426	12	8
Unknown	0.71	0.240	2.095	17	10
Bone Metastasis at Baseline per IRC					
Bone mets only	0.00	0.000		2	1
Bone and other	0.85	0.577	1.256	110	53
No bone mets	0.82	0.550	1.234	106	57
Receipt of Prior Radiotherapy					
Yes	0.85	0.577	1.254	110	52
No	0.80	0.539	1.198	109	59

Source: /u1/stat/xl184/184301/sobi/prog/sg\_forest\_sobi\_os\_sweep.sas jle V9.3 17NOV2014:13:28

**Forest Plot of Subgroup Analyses for Overall Survival (weeks)**  
**[Data Cut-off: 28AUG2014]      Population: ITT**

Category	Hazard Ratio	Hazard Ratio Lower CL	Hazard Ratio Upper CL	Cabozantinib (N)	Placebo (N)
# of Prior Anti-Cancer Regimens					
0	0.91	0.610	1.352	128	62
1	0.61	0.315	1.184	36	18
>=2	0.91	0.556	1.480	55	31
Prior Systemic Therapy for MTC					
Yes	0.78	0.515	1.168	81	47
No	0.94	0.644	1.385	138	64
Receipt of Prior TKI (TVRS)					
Yes	0.62	0.354	1.075	46	23
No	0.92	0.666	1.269	173	88
Receipt of Prior TKI (CRF)					
Yes	0.74	0.419	1.315	44	24
Unknown	0.29	0.018	4.648	4	1
No	0.88	0.638	1.216	171	86
Receipt of Prior Vandetanib					
Yes	0.84	0.364	1.930	25	9
No	0.84	0.622	1.122	194	102

Source: /u1/stat/xl184/184301/sobi/prog/sg\_forest\_sobi\_os\_sweep.sas jle V9.3 17NOV2014:13:28

**Forest Plot of Subgroup Analyses for Overall Survival (weeks)**  
[Data Cut-off: 28AUG2014]      Population: ITT

Category	Hazard Ratio	Hazard Ratio Lower CL	Hazard Ratio Upper CL	Cabozantinib (N)	Placebo (N)
Subsequent Anti Cancer Status					
Yes	0.93	0.629	1.385	97	64
None	0.59	0.394	0.878	122	47
RET Mutation Status					
Positive	0.79	0.537	1.169	107	62
Negative	0.68	0.334	1.381	35	11
Unknown	0.91	0.562	1.481	77	38
RET M918T Mutation Status					
Positive	0.60	0.378	0.944	81	45
Negative	1.12	0.696	1.816	75	32
Unknown	0.92	0.543	1.560	63	34
RAS Mutation Status					
Positive	0.37	0.097	1.416	13	3
Negative	0.60	0.325	1.104	53	16
Unknown	0.93	0.672	1.281	153	92

Source: /u1/stat/xl184/184301/sobi/prog/sg\_forest\_sobi\_os\_sweep.sas jle V9.3 17NOV2014:13:28

**Forest Plot of Subgroup Analyses for Overall Survival (weeks)**  
**[Data Cut-off: 28AUG2014]      Population: ITT**

Category	Hazard Ratio	Hazard Ratio Lower CL	Hazard Ratio Upper CL	Cabozantinib (N)	Placebo (N)
RET/RAS Mutation Status					
Neg-Pos	0.46	0.118	1.817	10	3
Neg-Neg	0.94	0.402	2.182	22	8
Neg-Unk				3	0
MDASI Thyroid Symptom Score					
High	0.70	0.387	1.252	57	21
Low	0.85	0.597	1.199	128	78
Prior Progression Interval at Study Entry					
<6 months	0.96	0.601	1.546	74	35
>=6 months	0.79	0.559	1.118	143	75
Subjects with Dose Reduction					
Yes	0.33	0.165	0.655	169	10
No	1.96	1.308	2.929	45	99
Subjects with Dose Level Reduction					
None	1.96	1.308	2.929	45	99
One level	0.54	0.254	1.137	79	9
Two level	0.09	0.012	0.754	90	1

Source: /u1/stat/xl184/184301/sobi/prog/sg\_forest\_sobi\_os\_sweep.sas jle V9.3 17NOV2014:13:28

**Forest Plot of Subgroup Analyses for Overall Survival (weeks)**  
**[Data Cut-off: 28AUG2014]      Population: ITT**

Category	Hazard Ratio	Hazard Ratio Lower CL	Hazard Ratio Upper CL	Cabozantinib (N)	Placebo (N)
Subject with First Dose Reduction					
None	1.96	1.308	2.929	45	99
<21 days	0.09	0.014	0.532	21	2
>=21 days	0.42	0.193	0.906	148	8

Source: /u1/stat/xl184/184301/sobi/prog/sg\_forest\_sobi\_os\_sweep.sas jle V9.3 17NOV2014:13:28

## 6.2 Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	11.11.2014
Stellungnahme zu	Cabozantinib/ Cometriq®® (2014-08-01-D-121)
Stellungnahme von	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Bei der Studie XL184-301 handelt es sich um eine randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde, internationale, multizentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign, in der Patienten im 2:1-Verhältnis auf die 2 Behandlungsgruppen Cabozantinib und Placebo randomisiert wurden.</p> <p>Wieso wurde diese Studie als eine placebo-kontrollierte Zulassungsstudie konzipiert, obwohl zugelassene Wirkstoffe in dieser Indikation existieren? [1]</p>	<p>Cabozantinib zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.</p> <p>Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.</p>
<p>2) Es gibt Wirkstoffe, die für die Behandlung von symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung indiziert sind. Hier ist aus den Unterlagen nicht ersichtlich, wieso Cabozantinib einen Orphan-Drug Status erhalten hat?</p>	<p>Cabozantinib zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.</p>
<p>3) Häufigkeit von Dosisreduktionen in der pivotalen Studie XL 184-301. Das Dossier des pU beschreibt ausführlich, dass bei 79% der Patienten im Verum Arm eine Dosisreduktion notwendig war. Diese Dosismodifikationen hatte nach den durchgeführten Sensitivitätsanalysen allerdings keinen Einfluss auf das primäre Studienziel Progressionsfreies Überleben. Hier stellt sich die Frage, ob die Startdosis von 175 mg (entspricht 140 mg Cabozantinib) nicht zu hoch ist und den Patienten unnötig Toxizität zugemutet wird.</p>	<p>Vor dem Hintergrund der in der Studie XL184-301 beobachteten hohen Rate an UE in den ersten acht Wochen der Behandlung und der hohen Rate an Dosismodifikationen hat die EMA im Rahmen der bedingten Zulassung eine weitere Studie als Auflage erteilt, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von verschiedenen Dosierungen von Cabozantinib weiter untersucht werden.</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zitat des Dossiers Modul 4a: ‚Die deutlich kürzere Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE bei Cabozantinib gegenüber Placebo lässt sich mit der gewollt hohen Anfangsdosierung von Cabozantinib begründen. Mit einer Dosisanpassung im weiteren</p> <p>Behandlungsverlauf lassen sich insbesondere die UE Grad 3 oder 4 gut kontrollieren [2]</p>	

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

[1] Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, Schoffski P, Brose MS, Shah MH, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(29):3639-46. Epub 2013/09/05.

[2] Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V *Cabozantinib (Cometriq®)* Modul 4 A Stand: 21.07.2014; S. 2215

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

### 6.3 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller

Datum	24.11.2014
Stellungnahme zu	Cabozantinib (Cometriq®)
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Tina Orben

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 03. November die von ihm selbst durchgeführte Nutzenbewertung für das Orphan- Arzneimittel Cabozantinib (Cometriq®) von Swedish Orphan Biovitrum GmbH veröffentlicht. Cabozantinib ist indiziert für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Grundlage der Bewertung sind die Zulassungsstudien (hier: Studie XL184-301). Die Nutzenbewertung enthält eine zusammenfassende endpunktbezogene Darstellung der Studienergebnisse. Hierin sieht der G-BA keine statistisch signifikanten Unterschiede in den folgenden Endpunkten: Gesamtüberleben, 11 von 19 Symptom-Items des MDASI-THY, 5 von 6 Items zu den „interference items“ des MDASI-THY-Fragebogeninstruments, unerwünschte Ereignisse, die zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führten. Für weitere Endpunkte sieht der statistisch signifikant positive Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential: 3 Symptom-Items des MDASI-TH (Hitzegefühle, Herzrasen, Kurzatmigkeit). Für folgende Endpunkte werden statistisch signifikant negative Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential gesehen: 5 Symptom-Items des MDASI-TH (Vergesslichkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Mundtrockenheit, Probleme durch Frösteln), 1 Item (Be-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ziehungen zu anderen Menschen) zu den „interference items“ des MDASI-THY-Fragebogeninstruments, UE, UE der NCI-CTCAE-Grade 3 oder 4, SUE, UE, das zu einer Dosismodifikation führte.</p> <p>Zum Ausmaß des Zusatznutzens hat der G-BA in der vorliegenden Nutzenbewertung auch diesmal, wie schon bei anderen Orphan-Arzneimitteln, seine Aussage vorenthalten.</p>	
<p>Hinsichtlich der Interpretation der Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität aus dem MDASI-THY durch den G-BA ist anzumerken, dass die im vorliegenden Verfahren angewandte Methodik nicht hinreichend transparent und verfahrensinkonsistent ist.</p> <p>So ist zunächst darauf hinzuweisen, dass die vom G-BA angewendeten Maße der Effektstärke zum Vergleich der Unterschiede zwischen Studienarmen (trotz Angaben in den Fußnoten zur Tabelle 26) nicht hinreichend nachvollziehbar sind. Eine klare Angabe der Art der angewendeten Maßzahlen der standardisierten Mittelwertdifferenzen sowie die jeweiligen Berechnungsgrundlagen wären sinnvoll.</p> <p>Sofern der G-BA im Rahmen seiner Nutzenbewertungen und Beschlussfassungen in Zukunft auf eine Verschiebung der Nullhypothese zum Nachweis relevanter klinischer Effekte aus standardisierten Mittelwertdifferenzen verzichtet, wäre eine Klarstellung zur Sicherung der methodischen Transparenz erforderlich. Anderenfalls ergibt sich im Rahmen der Nutzenbewertung eine Inkonsistenz in den angewandten Methoden, da z.B. in der Bewertung zum Wirkstoff Macitentan gemäß der tragenden Gründe zum Be-</p>	<p>Die Symptomatik der Patienten wurde mit dem krankheitsspezifischen Patientenfragebogen MDASY-THY (Fragen 1-19) erhoben. Es wurden Ergebnisse zu den Zeitpunkten 12 Wochen und 24 Wochen nach Randomisierung vorgelegt. Dabei zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Cabozantinib bei folgenden Fragen: Kurzatmigkeit (Woche 12 und Woche 24), Probleme durch Hitzegefühle (Woche 12) und Herzrasen (Woche 12). Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Cabozantinib wurden für folgende Fragen beobachtet: Übelkeit (Woche 12 und Woche 24), Vergesslichkeit (Woche 12), Appetitlosigkeit (Woche 12), Mundtrockenheit (Woche 12 und Woche 24) und Probleme durch Frösteln (Woche 12 und Woche 24). Für die restlichen symptombezogenen Fragen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollarm.</p> <p>Allerdings ist das Verzerrungspotential der Ergebnisse zur Symptomatik als hoch anzusehen, aufgrund der insbesondere zum zweiten Auswertungszeitpunkt niedrigen und insgesamt sehr variablen Antwortraten. So war für alle 19 Fragen zur Symptomatik eine Verringerung der Fallzahlen bei der Erhebung der Patientenangaben von Studienbeginn zu Woche 12 und zu Woche 24 zu beobachten. Auch traten deutliche Unterschiede in der Rücklaufquote zwischen den Behandlungsarmen auf.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schluss ausdrücklich eine Hypothesenverschiebung angewandt wurde: <i>„Das 95 % Konfidenzintervall für diese Skalen liegt nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 (Hedges' g).“</i></p>	<p>Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials, aber auch wegen der heterogenen, sowohl günstigen als auch ungünstigen Ergebnisse für Cabozantinib in den Einzelfragen lassen sich aus den vorliegenden Daten zur Symptomatik keine validen Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib ableiten.</p> <p>Die Lebensqualität der Patienten wurde mit Hilfe der Fragen 20-25 des krankheitsspezifischen Patientenfragebogens MDASY-THY erhoben. Es wurden Ergebnisse zu den Zeitpunkten 12 Wochen und 24 Wochen nach Randomisierung vorgelegt. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cabozantinib bei der Frage nach Beziehungen zu anderen Menschen (Woche 12). Für die restlichen Fragen zur Lebensqualität wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollarm beobachtet.</p> <p>Für die Daten zur Lebensqualität gelten die gleichen Limitationen hinsichtlich des Verzerrungspotentials und der Validität der Daten wie bereits im Abschnitt zur Symptomatik diskutiert. Daher lassen sich auch aus den vorliegenden Daten zur Lebensqualität keine validen Aussagen ableiten.</p>
<p>Der Umgang des G-BA mit dem Endpunkt PFS (progressionsfreies Überleben) erscheint nach Auffassung des vfa als nicht adäquat. So stuft der G-BA in seiner Bewertung den Endpunkt als nicht patientenrelevant ein: <i>„Der Endpunkt PFS besteht aus den beiden Komponenten Mortalität, die oben separat dargestellt ist, und Tumorerkrankungen aufgrund bildgebender Verfahren, die in dieser Nutzenbewertung nicht als patientenrelevant angesehen wer-</i></p>	<p>Das Progressionsfreie Überleben (PFS), definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder zum Tod, war der primäre Endpunkt der Studie. Die Beurteilung der Krankheitsprogression (Tumorerkrankungen anhand bildgebender Verfahren) erfolgte anhand der modifizierten RECIST-Kriterien 1.0 verblindet durch eine unabhängige Auswertungsstelle. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse des PFS (Datenschnitt: 6. April 2011) lag das mediane Progressionsfreie Überleben in</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den.“ Die statistisch höchst signifikanten Vorteile bei einem HR=0,28 (95% KI: 0,19 bis 0,40), <math>p &lt; 0,0001</math> werden aus der Bewertung gänzlich ausgeschlossen und werden insbesondere in der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse nicht aufgeführt. Das Vorgehen erscheint ebenso inkonsistent, da in den zurückliegenden Bewertungen des G-BA (z.B. Verfahren zu Pomalidomid) der Endpunkt als primärer Endpunkt der Zulassungsstudie in der Endpunktkategorie Morbidität bewertet wurde, obgleich der G-BA die Zusammensetzung in seiner Patientenrelevanz sowie die Eignung für eine Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens hinterfragt hat. Auch in seiner Beschlussfassung führte der G-BA den Endpunkt unter den Studienergebnisse explizit auf, obgleich „<i>hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA</i>“ bestehen. Vor diesem Hintergrund erscheint einem die fehlende Berücksichtigung des primären Endpunktes PFS als nicht adäquat.</p>	<p>der Gesamtpopulation bei 48,6 Wochen in der Interventionsgruppe versus 17,4 Wochen in der Kontrollgruppe, was ein statistisch signifikantes Ergebnis darstellt (HR 0,28 [0,19; 0,40]; <math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Auch tumorbedingte Symptome sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität werden in der Studie bereits direkt mit Hilfe des Fragebogens MDASI-THY erhoben. Dagegen erfolgte beim PFS die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Mortalität, Symptomatik und Lebensqualität werden gesondert berücksichtigt, der kombinierte Endpunkt PFS wird daher nicht zur Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens herangezogen.</p>
<p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden werden seitens des G-BA weder medizinisch-fachliche Berater noch Patientenvertreter erkennbar eingebunden. Eine transparente Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund bereits zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung mehr als wünschenswert.</p>	<p>Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

#### 6.4 Stellungnahme des Bundesverbands der pharmazeutischen Industrie e.V.

Datum	24. November 2014
Stellungnahme zu	Cabozantinib/Cometriq®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Verzerrungspotenzial</u></p> <p>Auf Seite 26 der Bewertung ist in Tabelle 5 das Verzerrungspotenzial der Endpunkte in Studie XL184-301 aufgeführt, so wie es seitens der G-BA-Geschäftsstelle bewertet wurde.</p> <p>Dieser Tabelle ist zu entnehmen, dass hinsichtlich des Endpunkts „Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bei 2. Interimsanalyse (post hoc) u. a. wegen nicht adäquater Verblindung ein hohes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesehen wird. Ergänzend wird in der Fußnote 3 dazu aufgeführt: „Zur Feststellung, ob ein Todesfall eingetreten ist, blieb es dem Prüfarzt/-zentrum überlassen, alle entsprechend notwendigen und erlaubten Maßnahmen zu ergreifen, um den Vitalstatus des Patienten zu erheben.“</p> <p>Es ist darauf hinzuweisen, dass die Prüfarzte und –zentren sich hinsichtlich ihrer Arbeit an der Guten klinischen Praxis (GCP) orientieren müssen. Zudem ist es gängige Praxis, dass Prüfarzte innerhalb der klinischen Prüfung den Todesfall ermitteln. Hieraus u. a. ein höheres Verzerrungspotenzial abzuleiten, würde bedeuten, Prüfarzten und –zentren Beeinflussungsmöglichkeiten mit Blick auf den OS-Wert zu unterstellen. Es sollte klargestellt werden, in welchem Zusammenhang dieser Satz zu einem behaupteten erhöhten Verzerrungspotenzial steht.</p>	<p>Die Argumente wurden gewürdigt, hatten jedoch keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## 6.5 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. / Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie

Datum	24.11.2014
Stellungnahme zu	Cabozantinib 2014-08-01-D-121
Stellungnahme von	Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie und Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin

*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: Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie und Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>COMETRIQ (Cabozantinib®) steht seit dem 1. August 2014 in Deutschland über die Apotheken Patientinnen und Patienten mit medullärem Schilddrüsenkrebs (MTC) zur Verfügung. Cabozantinib ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen MTC-Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Bei Patienten, deren RET (Rearranged during Transfection)-Mutationsstatus unbekannt oder negativ ist, vor der Entscheidung über die individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen zu berücksichtigen. In der pivotalen Zulassungsstudie verlängerte sich das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) unter Cabozantinib signifikant von 4,0 auf 11,2 Monate im Vergleich zu Placebo. Die Mehrzahl der Patienten benötigte eine oder mehrere Dosisanpassungen (Dosisreduktion und/oder Dosisunterbrechung) aufgrund von Toxizitäten (meist Grad 1 -2).</p> <p>Die ausführliche Betrachtung von a priori definierten Subgruppenmerkmalen sowie post-hoc-Subgruppenanalysen wurde im Rahmen der Dossiererstellung durch das pharmazeutische Unternehmen durchgeführt. Insbesondere ist auf den Einfluss des RET M918T-Mutationsstatus im Tumorgewebe hinzuweisen, eines bekanntermaßen ungünstigen prognostischen Faktors beim MTC. Hier zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) auf 25,4 Monate unter Cabozantinib-Gabe für die RET M918T positive Studienpopulation (HR = 0,60, p = 0,026).</p>	<p>Die Aussagekraft und Interpretierbarkeit der Ergebnisse in den Subgruppen wird durch eine Reihe von Faktoren eingeschränkt. In Bezug auf die Subgruppenaufteilung nach ECOG-PS ist anzumerken, dass in der Studie XL184-301 keine Patienten mit ECOG-PS 3 oder 4 eingeschlossen worden sind und somit keine Daten für diese Patientengruppen vorliegen. Die Subgruppenanalyse zur Untersuchung des Vorliegens der spezifischen Mutation RET-M918T war im Studienprotokoll nicht prädefiniert. Eine im Studienprotokoll geplante Subgruppenanalyse nach RET-Mutationsstatus insgesamt (positiv, negativ, unbekannt) ergab</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das MTC hat insgesamt eine relativ günstige Prognose, die mittlere 10-Jahresüberlebenschance liegt bei 70%. Etwa 20 - 30% der Patienten können durch die primär-chirurgische Therapie geheilt werden. Die übrigen 70 - 80% der Patienten entwickeln meist im Laufe der Zeit ein Rezidiv und/oder Metastasen. Im Stadium der Fernmetastasierung liegt die 10-Jahres-Überlebensrate bei 40 - 50% meist mit guter Lebensqualität, andererseits versterben auch 40% der metastasierten Patienten binnen 2 Jahren.</p> <p>Da nach adäquater chirurgischer Primärtherapie im Falle eines Rezidivs bzw. Metastasen bisher für keine therapeutische Maßnahme in klinischen Studien eine dauerhafte Heilung bzw. Lebensverlängerung nachgewiesen werden konnte, sollte jede diagnostische und therapeutische Intervention unter dem Blickwinkel der Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität betrachtet werden. Prinzipiell kommen Maßnahmen wie palliative Operation des Rezidives oder der Metastasen, externe Bestrahlung z.B. der Knochenmetastasen, lokale ablativ Verfahren bei Vorliegen von Lebermetastasen und neuerdings die Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) in Frage [1] (Raue).</p> <p>Bei der Bewertung der bislang vorliegenden Studiendaten zum medullären Schilddrüsenkarzinom ist zu bedenken, dass das MTC eine sehr seltene Krebsform (ca. 1 - 5% aller Schilddrüsenkarzinome) darstellt und damit, anders als bei häufigeren Malignomen wie z.B. dem kolorektalen Karzinom, klinische Studien mit</p>	<p>weder zum Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse noch zum Zeitpunkt der finalen Analyse des Gesamtüberlebens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation (p-Werte der Interaktions-tests: 0,974 bzw. 0,744). Zudem ist, wie im EPAR (S. 67f) näher ausgeführt wird, die Reliabilität der im Rahmen der Studie XL184-301 durchgeführten RET-Mutationsstatus-Bestimmungen zu hinterfragen. Die von der EMA erteilten Auflagen im Rahmen der bedingten Zulassung beinhalten daher auch weitere, gründliche Analysen des RET- sowie des RAS-Mutationsstatus.</p> <p>Cabozantinib zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>großen Patientenzahlen kaum möglich sind. Zudem unterscheiden sich Tumoren der hormonproduzierenden Drüsen in ihrem biologischen Verhalten (z.B. der Wachstumsgeschwindigkeit) von anderen, „klassischen“ Krebserkrankungen, weshalb der Studienendpunkt „Mortalität“ zum Ende einer üblichen medikamentösen Behandlungsstudie beim Schilddrüsenkarzinom erfreulicherweise nicht erreicht wird.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse der zweiarmigen, randomisierten Phase III-Studie zum Einsatz von Cabozantinib bei über 300 Patienten mit MTC (Einschlusskriterien waren unter anderem messbare Erkrankung, lokal fortgeschrittenes, nicht operables oder metastasiertes Stadium und morphologischer Progress binnen 14 Monaten vor Studieneinschluss) bemerkenswert. In dieser Untersuchung wurde eine statistisch signifikante Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (kalkulierter PFS-Median von circa 11 Monaten in der Verum-Gruppe versus 4 Monaten in der Placebo-Gruppe) HR 0,28 unter Cabozantinib beobachtet. Darüber hinaus trat bei 28% der Patienten im Verum-Arm ein partielles Ansprechen nach RECIST-Kriterien ein. Einschränkend muss hinzugefügt werden, dass sich das Gesamtüberleben beider Gruppen anscheinend nicht unterschied. Das mediane Gesamtüberleben wurde allerdings zum Studienende noch nicht erreicht, obwohl sich ein statistisch nicht signifikanter Trend zu Gunsten der Verum-Gruppe zeigte. Wie oben erwähnt, wurde jedoch ein signifikanter Unterschied im Überleben für die Subgruppe der Patienten mit RET M918T mutierten Tumoren beobachtet.</p> <p>Die Ergebnisse weiterer multizentrischer Studien zu anderen</p>	<p>Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.</p> <p>Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kinaseinhibitoren stehen noch aus, wobei in ersten Phase I- und Phase II-Studien Teilremissionen ebenfalls bei Inhibitoren der RET und VEGFR Tyrosinkinase beobachtet wurden.</p> <p>Andere systemische Therapien sind in der Behandlung des fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinoms umstritten bzw. nicht etabliert [2, 3] (Sherman 2008). So ist die Evidenz für den Einsatz der sogenannten Radiopeptid-Therapie gering [4, 5] (Iten 2007, Solomon 2012) und die „konventionelle“ Chemotherapie mit (partiellen) Remissionsraten von weniger als 20% ebenfalls kaum effektiv und wird daher in internationalen Konsensus-Leitlinien der europäischen und amerikanischen Schilddrüsengesellschaften nicht als Firstline-Therapie beim fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom empfohlen [2, 6] (Kloos 2009, Schlumberger 2012).</p> <p>Die europäische Zulassungsbehörde, die European Medicines Agency (EMA), hat auch bei der Anwendung von „Targeted Therapies“ zu Recht auf die Notwendigkeit einer positiven Nutzen-Risiko-Balance hingewiesen. Hauptproblem ist hierbei die exakte Definition der Begrifflichkeiten (aggressiv bzw. progressiv und symptomatisch). Die Betrachtung der Tumormarker-Spiegel (Calcitonin, CEA), klinische Aspekte, ggf. funktionelle Bildgebung werden allein oder in Kombination z.T. heftig diskutiert, letztendlich sind wenige Kriterien ausreichend validiert [7] (Cabanillas 2011). Zu beachten gilt des Weiteren, dass auch ohne Tumorprogress, die Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung nicht selten eine deutliche (oft endokrin bedingte) Symptomatik vor allem in Form massiver Diarrhoen</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und Knochenschmerzen aufweisen.</p> <p>In internationalen Leitlinien wird beim fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom mit signifikanter Tumorlast und symptomatischer oder progredienter Erkrankung eine systemische Therapie mit Inhibitoren der RET und VEGFR Tyrosinkinase als derzeit am wahrscheinlich erfolgversprechendster Behandlungsansatz genannt [2, 8] (Schlumberger 2012, Kloos 2012). Bisher stellte Vandetanib hierbei die derzeit einzig zugelassene Substanz dar mit der breitesten Datenlage bei einer insgesamt sehr seltenen Krebsform. Es bleibt zu klären, für welche Patienten der größte Behandlungserfolg mit Cabozantinib oder zukünftig anderen Tyrosinkinaseinhibitoren zu erwarten ist. Diese Fragen (u.a. RET-Mutationsstatus, Definition von Progress, Metastasierungsmuster u.a.) müssen im Rahmen von Studien bzw. der Beobachtung von behandelten Patienten weiter geklärt werden.</p> <p>Demzufolge sollte eine systemische Therapie beim MTC derzeit erwogen werden, wenn eine ausgedehnte Metastasierung mit Symptomen, eine kurze Calcitonin/CEA-Verdopplungszeit und ein bildmorphologisch gesicherter Progress vorliegt [2] (Schlumberger 2012). Welche Behandlungsstrategie für den individuellen Patienten die erfolgversprechendste ist, sollte dabei in einem interdisziplinären Team, optimaler Weise im Rahmen interdisziplinärer Tumorboards diskutiert werden. Es empfiehlt sich daher zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem MTC Kontakt mit spezialisierten Zentren aufzunehmen.</p>	<p>Aufgrund des langjährigen Verlaufs der Erkrankung, mit langsamem Fortschreiten bei zum Teil guter Lebensqualität der erkrankten Patienten, ist der Zeitpunkt des Therapiebeginns von besonderer Bedeutung, insbesondere da mit der Therapie mit Cabozantinib neben den positiven Wirkungen auch relevante Nebenwirkungen für die Patienten verbunden sind. Die Studienergebnisse zu Cabozantinib zeigen, dass insbesondere Patienten mit weiter fortgeschrittener Erkrankung, zum Beispiel mit bereits eingeschränktem Allgemeinzustand (ECOG 1-2), von einer Behandlung mit Cabozantinib profitieren.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu Mortalität und Nebenwirkungen und den fehlenden bewertbaren Daten zu Morbidität und Lebensqualität ergibt sich für Cabozantinib eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens.</p> <p>Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier, der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Cabozantinib fest.</p>

Stellungnehmer: Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie und Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Trotz der geschilderten offenen Fragen, muss bei dem aktuellen Stand der Datenlage die Zulassung von Cabozantinib für Patienten mit progredientem, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Schilddrüsenkarzinom in Deutschland ausdrücklich begrüßt werden, weshalb pharmazeutisches Unternehmen und G-BA zu einer konstruktiven Zusammenarbeit im Interesse dieser sorgfältig ausgewählten Patientengruppe angehalten sind.</p>	

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. Raue F. et al., Management des fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinoms. Der Onkologe, 2014. 6: 591-598.
2. Schlumberger, M., et al., European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer. Eur Thyroid J, 2012. 1: 5-14.
3. Sherman, S.I., Early clinical studies of novel therapies for thyroid cancers. Endocrinol Metab Clin North Am, 2008. 37(2): 511-524.
4. Iten, F., et al., Response to [90Yttrium-DOTA]-TOC treatment is associated with long-term survival benefit in metastasized medullary thyroid cancer: a phase II clinical trial. Clin Cancer Res, 2007. 13: 6696-6702.
5. Solomon, B. and D. Rischin, Progress in molecular targeted therapy for thyroid cancer: vandetanib in medullary thyroid cancer. J Clin Oncol, 2012. 30(2): 119-121.
6. Kloos, R.T., et al., Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid, 2009. 19(6): 565-612.
7. Cabanillas, M.E., et al., Challenges associated with tyrosine kinase inhibitor therapy for metastatic thyroid cancer. J Thyroid Res, 2011. 985780.
8. Kloos, R.T., European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer Urge Restrained Use of Novel Kinase Inhibitors. Eur Thyroid J, 2012. 1(1): 3-4.

## 6.6 Stellungnahme der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

Datum	24. November 2014
Stellungnahme zu	Cabozantinib
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

*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: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Cabozantinib (Cometriq®) ist zugelassen für die Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Cabozantinib hat den Status eines Medikamentes für seltene Leiden (Orphan Drug). Der Bericht wurde vom G-BA erstellt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer sieht den Beleg für einen geringen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation der Patienten, für Patienten mit einer Mutation <i>RET-M918T</i> den Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cabozantinib ist ein weiterer wirksamer, oraler Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) zur Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, progredientem Schilddrüsenkarzinom.</li> <li>• Cabozantinib führt zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,28) und zu einer Reduktion krankheitsassoziierter Symptome. Cabozantinib ist auch nach Vorbehandlung mit anderen TKI wirksam.</li> <li>• In der Gesamtpopulation der Patienten führt Cabozantinib nicht zu einer Verlängerung der Überlebenszeit. Crossover war in der Studie nicht zugelassen, allerdings ist die Postprogressionstherapie nicht sorgfältig dokumentiert. Hier kann eine Verzerrung durch späteren Einsatz von Vandetanib und anderen TKI auftreten.</li> <li>• In den Subgruppen der Patienten mit Mutation <i>RET-M918T</i> und der Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand fand sich eine Verlängerung der</li> </ul>	<p>Die hier zusammengefassten Punkte werden jeweils in den folgenden Abschnitten einzeln adressiert.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Überlebenszeit im Vergleich zum Placebo-Arm. Die Zulassungsstudie war allerdings nicht dazu angelegt, Unterschiede in diesen Subgruppen nachzuweisen. Klinisch kann auf dem Boden der aktuellen Datenlage der Nachweis einer <i>RET</i> Mutation nicht Grundlage für die Indikationsstellung für oder gegen eine Therapie mit Cabozantinib sein. Eine Verlängerung des PFS wurde auch bei Patienten mit unbekanntem oder negativem <i>RET</i> Mutations-Status nachgewiesen.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Nebenwirkungen sind unter Cabozantinib häufig und führen bei der Mehrzahl der Patienten zu Dosisreduktionen. Nach heutiger Erkenntnis ist der Start mit einer niedrigeren Dosis sinnvoll. Der Therapieerfolg bleibt vielen Patienten auch bei niedrigerer Dosis erhalten.</li><li>• In der klinischen Behandlungssituation bei Patienten mit progredienter und symptomatischer Erkrankung kann jetzt zwischen Vandetanib und Cabozantinib, z. B. in Abhängigkeit von bestehenden Komorbiditäten entschieden werden. Direkte Daten zum Vergleich der beiden Substanzen liegen nicht vor. Durch die hohe Wirksamkeit nach Vorbehandlung mit anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren ist Cabozantinib auch als Zweitlinientherapie geeignet.</li></ul>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) ist ein seltener, von den C Zellen der Schilddrüsen ausgehender Tumor. MTC machen etwa 5% aller neu diagnostizierten Schilddrüsenkarzinome aus. Bei einer geschätzten Zahl von 5.900 Neuerkrankten an Schilddrüsenkarzinom in Deutschland für das Jahr 2014 kann die Zahl von MTC Patienten auf 300-400 pro Jahr angesetzt werden [1]. Bei 20-25% der Patienten besteht eine genetische Prädisposition.</p> <p>Die Therapie erfolgt stadienabhängig. Im lokal begrenzten Stadium besteht</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>eine hohe Heilungschance durch frühzeitige Operation. Der individuelle Krankheitsverlauf von MTC Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung ist sehr variabel. Chemotherapie ist wenig effektiv. Die Remissionsraten liegen unter 20% [2,3]. Die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit werden durch Chemotherapie nicht verlängert.</p>																	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Eine zentrale Rolle in der Pathogenese des medullären Schilddrüsenkarzinome (MTC) spielt das <i>RET</i> Protoonkogen. <i>RET</i> Mutationen sind bei etwa 95% der Patienten mit genetischer Prädisposition nachweisbar. Beim sporadischem MTC sind <i>RET</i> Mutationen in mehr als der Hälfte der Patienten nachweisbar, bei 85% als Mutation <i>M918T</i>. Neben <i>RET</i> spielen andere Tyrosinkinase eine wichtige Rolle in der Progression und der Metastasierung des medullären Schilddrüsenkarzinoms [4].</p> <p>Cabozantinib ist ein neuer Multikinase-Inhibitor. Sein Ziel sind die Signalwege von <i>RET</i>, <i>MET</i> und <i>VEGFR</i>. Alle drei Zielstrukturen sind relevant in der Pathogenese des metastasierten MTC.</p> <p>Bisher liegen die Ergebnisse von zwei multizentrischen Phase III Studien zur Wirksamkeit von Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) beim MTC vor. Sie sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 1: TKI - Therapie bei Patienten mit aggressivem und symptomatischem Verlauf eines medullären Schilddrüsenkarzinoms</b></p> <table border="1" data-bbox="188 1273 1124 1393"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patienten</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>RR<sup>2</sup> (OR<sup>3</sup>)</th> <th>PFÜ<sup>4</sup> (HR<sup>3</sup>)</th> <th>ÜLZ<sup>5</sup> (HR<sup>3</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wells, 2012 [5]</td> <td>fortgeschritten</td> <td>Placebo</td> <td>Vandetanib</td> <td>331</td> <td>13 vs 45<sup>6</sup></td> <td>19,3 vs 30,5</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup> (OR <sup>3</sup> )	PFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )	Wells, 2012 [5]	fortgeschritten	Placebo	Vandetanib	331	13 vs 45 <sup>6</sup>	19,3 vs 30,5		
Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup> (OR <sup>3</sup> )	PFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )										
Wells, 2012 [5]	fortgeschritten	Placebo	Vandetanib	331	13 vs 45 <sup>6</sup>	19,3 vs 30,5											

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
						0,46 <sup>7</sup>	0,89
					p < 0,001	p < 0,001	n. s. <sup>8</sup>
Dossier zu Vandetanib, 2013	fortgeschritten, aggressiv und symptomatisch	Placebo	Vandetanib	186	16,7 vs 44,4 4,00 p < 0,0001	16,0 vs n.e. 0,47 p < 0,0024	1,06 n. s.
Elisei, 2013 [6]	fortgeschritten, Progress in der Bildgebung	Placebo	Cabozantinib	330	0 vs 28 p < 0,0001	4,0 vs 11,2 0,28 p < 0,0001	n. s.

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR - Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazards Ratio, OR – Odds Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie;** <sup>7</sup> **Hazard Ratio bzw. Odds Ratio für Neue Therapie;** <sup>8</sup> n.s. – nicht signifikant;

Als erste Substanz wurde Vandetanib (Caprelsa®) in Europa zur Therapie des aggressiven und symptomatischen, fortgeschrittenen MTC zugelassen. Cabozantinib (Cometriq®) wurde als zweite Substanz im November 2012 von der FDA, im März 2014 von der EMA zugelassen.

Der Verlauf von Patienten mit fortgeschrittenem MTC ist interindividuell sehr unterschiedlich. Auch unter Berücksichtigung der potenziellen Nebenwirkungen medikamentöser Tumortherapie wird der Beginn einer systemischen Behandlung erst empfohlen bei progredienter Erkrankung mit hoher Tumorlast und / oder ausgeprägter Symptomatik. Ein weiteres Kriterium für einen Therapiebeginn können drohende Komplikationen sein.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Cabozantinib</b></p> <p><b>4.1. Patienten und Behandlung - Übertragbarkeit der Daten auf Deutschland</b></p> <p>Die Studie XL-184-301 wurde in Europa, Nord- und Südamerika sowie Asien durchgeführt, auch Studienzentren aus Deutschland waren beteiligt. Aus den Ein- und Ausschlusskriterien ergeben sich keine Hinweise auf eine für die Bewertung kritische Diskrepanz zwischen der berichteten Studienpopulation und der Population der in Deutschland potenziell mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) zu behandelnden Patienten.</p>	
	<p><b>4.2. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Im klinischen Alltag war bisher Best Supportive Care bei Patienten mit MTC angezeigt. Das entspricht dem Design der Zulassungsstudie, in der Cabozantinib gegenüber Placebo verglichen wurde.</p> <p>Seit der Zulassung von Vandetanib wird dieser Tyrosinkinase-Inhibitor bei Patienten mit aggressivem und symptomatischem Verlauf eingesetzt. In der klinischen Situation muss Cabozantinib gegenüber Vandetanib verglichen werden.</p>	<p>Cabozantinib zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.</p> <p>Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. Einschlusskriterien / Vorbehandlung</b></p> <p>In die Zulassungsstudie zu Cabozantinib wurden, im Unterschied zur Zulassungsstudie von Vandetanib, nur Patienten mit progredienter Erkrankung aufgenommen. Der Progress wurde über einen definierten Zeitraum von 14 Monaten dokumentiert. Das ist ein sinnvolles Vorgehen beim MTC, da der Verlauf auch bei metastasierter Erkrankung über längere Zeit stabil und asymptomatisch verlaufen kann.</p> <p>68 Patienten in Studie XL-184-301 waren mit einem Kinase-Inhibitor vorbehandelt, davon 34 mit Vandetanib.</p>	
	<p><b>4. 4. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 4. 1. Gesamt-Überlebenszeit</b></p> <p>Einen besonders hohen Wert für die Beurteilung des Nutzens einer neuen medikamentösen Therapie hat die Verlängerung der Überlebenszeit. In der Publikation der Studie XL-184-301 mit Datenschnitt am 15. Juni 2011 wurde kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit zwischen dem</p>	<p>In der Studie wurde der Endpunkt „Gesamtüberleben“ als sekundärer Endpunkt erhoben. In der Gesamtpopulation der Studie zeigte sich weder zum Zeitpunkt der im Studienprotokoll geplanten Interimsanalyse des Gesamtüberlebens (Datenschnitt: 15. Juni 2011) noch zum Zeitpunkt der post-hoc durchgeführten 2. Interimsanalyse (Datenschnitt: 15. Juni 2012) noch zum Zeitpunkt der finalen Analy-</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Cabozantinib- und dem Placebo-Arm berichtet [6].</p> <p>Im Dossier werden auch Ergebnisse mit dem Datenschnitt vom 15. Juni 2012 präsentiert. Dort findet sich für die Gesamtpopulation der Patienten ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit. Die Überlebenszeit war aber statistisch signifikant verlängert in den Subgruppen der Patienten mit einem schlechteren Allgemeinzustand (ECOG <math>\geq</math>1) mit einem Hazard Ratio von 0,63 (0,42; 0,95) sowie in der Subgruppe der Patienten mit der Mutation <i>RET M918T</i> mit einem Hazard Ratio von 0,57 (0,34; 0,96). Da Cabozantinib kein selektiver RET- sondern ein Multikinase-Inhibitor ist, ist das Ergebnis für die Patienten mit Mutation <i>RET M918T</i> nicht zwingend schlüssig. Auch das bessere Ergebnis für Patienten in schlechterem AZ ist auf den ersten Blick unerwartet.</p> <p>Die Zulassungsstudie war nicht dazu angelegt, Unterschiede in diesen Subgruppen zu erkennen. Die Ergebnisse sind interessant und bedürfen weiterer klinischer Studien.</p>	<p>se des Gesamtüberlebens (Datenschnitt: 28. August 2014) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.</p> <p>Relevante Subgruppeneffekte wurden im Hinblick auf den ECOG-Performance Status (ECOG-PS) sowie bezüglich des <i>RET-M918T</i>-Mutationsstatus der Patienten beobachtet. Statistisch signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den Studienarmen zeigten sich in der Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS 1 oder 2 sowie in der Subgruppe der Patienten mit positivem <i>RET-M918T</i>-Mutationsstatus.</p> <p>In der Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS 1 oder 2 lag das mediane Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse bei 77,7 Wochen im Interventionsarm versus 56,7 Wochen im Kontrollarm (HR 0,63, 95%-KI [0,42; 0,95]; p = 0,0245; absolute Differenz: ca. 5,3 Monate) und zum Zeitpunkt der finalen Analyse bei 20 Monaten im Interventionsarm versus 12,2 Monaten im Kontrollarm (HR 0,68, 95%-KI [0,46; 0,99]; p = 0,0437; absolute Differenz: 7,8 Monate). In der Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS 0 wurde dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Interventions- und Kontrollarm beobachtet.</p> <p>In der Subgruppe der Patienten mit positivem <i>RET-M918T</i> Mutationsstatus lag das mediane Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der 2.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Interimsanalyse bei 146,7 Wochen im Interventionsarm versus 81,6 Wochen im Kontrollarm (HR 0,57, 95%-KI [0,34; 0,96]; p = 0,0306; absolute Differenz: ca. 16,3 Monate) und zum Zeitpunkt der finalen Analyse bei 44,3 Monaten im Interventionsarm versus 18,9 Monaten im Kontrollarm (HR 0,60, 95%-KI [0,38; 0,94]; p = 0,0255; absolute Differenz: 25,4 Monate). In der Subgruppe der Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus sowie in der Subgruppe der Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus wurden dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen Interventions- und Kontrollarm beobachtet.</p> <p>Die Aussagekraft und Interpretierbarkeit der Ergebnisse in den Subgruppen wird durch eine Reihe von Faktoren eingeschränkt. In Bezug auf die Subgruppeneinteilung nach ECOG-PS ist anzumerken, dass in der Studie XL184-301 keine Patienten mit ECOG-PS 3 oder 4 eingeschlossen worden sind und somit keine Daten für diese Patientengruppen vorliegen. Die Subgruppenanalyse zur Untersuchung des Vorliegens der spezifischen Mutation RET-M918T war im Studienprotokoll nicht prädefiniert. Eine im Studienprotokoll geplante Subgruppenanalyse nach RET-Mutationsstatus insgesamt (positiv, negativ, unbekannt) ergab weder zum Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse noch zum Zeitpunkt der finalen Analyse des Gesamtüberlebens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation (p-Werte der</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Interaktionstests: 0,974 bzw. 0,744). Zudem ist, wie im EPAR (S. 67f) näher ausgeführt wird, die Reliabilität der im Rahmen der Studie XL184-301 durchgeführten RET-Mutationsstatus-Bestimmungen zu hinterfragen. Die von der EMA erteilten Auflagen im Rahmen der bedingten Zulassung beinhalten daher auch weitere, gründliche Analysen des RET- sowie des RAS-Mutationsstatus.
	<p><b>4. 4. 2. Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Bei malignen Erkrankungen mit einem langen Verlauf kann die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben langwierig sein und dazu führen, dass die Zulassung wirksamer Medikamente verzögert wird. Zusätzlich beeinflussen Folgetherapien bei langem Krankheitsverlauf möglicherweise das Gesamtüberleben erheblich. Deshalb haben die Zulassungsbehörden in zunehmendem Maße auch Progressionsfreies Überleben (PFÜ) als Endpunkt anerkannt.</p> <p>Crossover war in der Zulassungsstudie zu Cabozantinib, anders als in der Zulassungsstudie zu Vandetanib, nicht vorgesehen. Offen ist, ob das zwischenzeitlich zugelassene Vandetanib oder andere Tyrosinkinase-Inhibitoren in der Postprogressionsphase bei Patienten mit symptomatischem Progress im Kontrollarm eingesetzt wurden. Klinisch erscheint uns ein solches Vorgehen sehr wahrscheinlich, im Dossier fehlen differenzierte Angaben zur Postprogressionstherapie.</p>	<p>Das Progressionsfreie Überleben (PFS), definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder zum Tod, war der primäre Endpunkt der Studie. Die Beurteilung der Krankheitsprogression (Tumorläsionen anhand bildgebender Verfahren) erfolgte anhand der modifizierten RECIST-Kriterien 1.0 verblindet durch eine unabhängige Auswertungsstelle. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse des PFS (Datenschnitt: 6. April 2011) lag das mediane Progressionsfreie Überleben in der Gesamtpopulation bei 48,6 Wochen in der Interventionsgruppe versus 17,4 Wochen in der Kontrollgruppe, was ein statistisch signifikantes Ergebnis darstellt (HR 0,28 [0,19; 0,40]; <math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Cabozantinib führt zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens auf 11,0 Monate im Vergleich zu 4,2 Monaten im Placebo-Arm. Die Feststellung des Krankheitsprogresses beruht auf den mRECIST Kriterien. Diese Kriterien sind international anerkannt und validiert.</p>	<p>eigenständiger Endpunkt erhoben. Auch tumorbedingte Symptome sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität werden in der Studie bereits direkt mit Hilfe des Fragebogens MDASI-THY erhoben. Dagegen erfolgte beim PFS die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Mortalität, Symptomatik und Lebensqualität werden gesondert berücksichtigt, der kombinierte Endpunkt PFS wird daher nicht zur Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens herangezogen.</p>
	<p><b>4. 4. 3. Ansprechrate / Symptomatik</b></p> <p>Die Ansprechrate nach RECIST Kriterien war unter Cabozantinib signifikant höher als in der Vergleichstherapie (0 vs 28%). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und klinisch relevant. Die Therapie mit Cabozantinib hat einen positiven Effekt auf krankheitsassoziierte Symptome wie Luftnot, Hitzegefühl und Herzrasen.</p> <p>Der in der Nutzenbewertung von Vandetanib erhobene und klinisch relevante Endpunkt des Zeitpunktes bis zum Auftreten von Schmerzen wird in der Cabozantinib-Studie nicht aufgeführt.</p>	<p>Die Symptomatik der Patienten wurde mit dem krankheitsspezifischen Patientenfragebogen MDASI-THY (Fragen 1-19) erhoben. Es wurden Ergebnisse zu den Zeitpunkten 12 Wochen und 24 Wochen nach Randomisierung vorgelegt. Dabei zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Cabozantinib bei folgenden Fragen: Kurzatmigkeit (Woche 12 und Woche 24), Probleme durch Hitzegefühle (Woche 12) und Herzrasen (Woche 12). Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Cabozantinib wurden für folgende Fragen beobachtet: Übelkeit (Woche 12 und Woche 24), Vergesslichkeit (Woche 12), Appetitlosigkeit (Woche 12), Mundtrockenheit (Woche 12 und Woche 24) und Probleme durch</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Frösteln (Woche 12 und Woche 24). Für die restlichen symptombezogenen Fragen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollarm.</p> <p>Allerdings ist das Verzerrungspotential der Ergebnisse zur Symptomatik als hoch anzusehen, aufgrund der insbesondere zum zweiten Auswertungszeitpunkt niedrigen und insgesamt sehr variablen Antwortraten. So war für alle 19 Fragen zur Symptomatik eine Verringerung der Fallzahlen bei der Erhebung der Patientenangaben von Studienbeginn zu Woche 12 und zu Woche 24 zu beobachten. Auch traten deutliche Unterschiede in der Rücklaufquote zwischen den Behandlungsarmen auf.</p> <p>Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials, aber auch wegen der heterogenen, sowohl günstigen als auch ungünstigen Ergebnisse für Cabozantinib in den Einzelfragen lassen sich aus den vorliegenden Daten zur Symptomatik keine validen Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib ableiten.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 4. 4. Lebensqualität</b></p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden mittels eines für Patienten mit Schilddrüsenkarzinom entwickelten Fragebogens, dem MD Anderson Symptom Inventory – Thyroid Cancer Module erhoben. Bei den Ergebnissen zeigen sich positive und negative Effekte. Hier überlagern sich positive Einflüsse auf krankheitsassoziierte Symptome (siehe Kapitel 4.4.3) und Nebenwirkungen (siehe Kapitel 4.4.5).</p>	<p>Die Lebensqualität der Patienten wurde mit Hilfe der Fragen 20-25 des krankheitsspezifischen Patientenfragebogens MDASY-THY erhoben. Es wurden Ergebnisse zu den Zeitpunkten 12 Wochen und 24 Wochen nach Randomisierung vorgelegt. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cabozantinib bei der Frage nach Beziehungen zu anderen Menschen (Woche 12). Für die restlichen Fragen zur Lebensqualität wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollarm beobachtet.</p> <p>Für die Daten zur Lebensqualität gelten die gleichen Limitationen hinsichtlich des Verzerrungspotentials und der Validität der Daten wie bereits im Abschnitt zur Symptomatik diskutiert. Daher lassen sich auch aus den vorliegenden Daten zur Lebensqualität keine validen Aussagen ableiten.</p>
	<p><b>4. 4. 5. Nebenwirkungen</b></p> <p>Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der mit Cabozantinib behandelten Patienten auftraten, waren Diarrhoe (15,9%), Hand-Fuß-Syndrom (12,6%), Fatigue (9,3%) und Hypertonie (8,4%). In einer klinisch orientierten Bewertung sind die Nebenwirkungen relevant und potenziell für den Patienten belastend. Sie führten in der</p>	<p>Den erwünschten Effekten von Cabozantinib stehen unerwünschte Ereignisse (UE) gegenüber. In der Interventionsgruppe zeigten sich verglichen mit der Kontrollgruppe statistisch signifikant höhere Raten von UE (100 % versus 94,5 %), schwerwiegenden UE (42,1 % versus 22,9 %) sowie UE mit CTCAE-Schweregrad 3 oder 4 (76,2 % versus 37,6 %). Bei den Therapieabbrüchen wegen UE zeigte</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zulassungsstudie bei einer Mehrzahl der Patienten zu einer oder mehreren Dosisreduktionen von Cabozantinib und haben in der Praxis dazu geführt, dass Schilddrüsenkarzinomzentren in Deutschland die Behandlung bei vielen Patienten mit einer reduzierten Dosis beginnen.	<p>sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Die auf Basis der naiven Proportionen am häufigsten beobachteten UE im Interventionsarm (verglichen mit dem Kontrollarm) waren Diarrhö (63,1 % versus 33,0 %), Hand-Fuß-Syndrom (50,0 % versus 1,8 %), Gewichtsabnahme (47,7 % versus 10,1 %), verminderter Appetit (45,8 % versus 15,6 %), Übelkeit (43,0 % versus 21,1 %) und Fatigue (40,7 % versus 28,4 %).</p> <p>Vor dem Hintergrund der in der Studie XL184-301 beobachteten hohen Rate an UE in den ersten acht Wochen der Behandlung und der hohen Rate an Dosismodifikationen hat die EMA im Rahmen der bedingten Zulassung eine weitere Studie als Auflage erteilt, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von verschiedenen Dosierungen von Cabozantinib weiter untersucht werden.</p>
	<p><b>4. 5. Patientenzahl und Therapiedauer</b></p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzten Patientenzahlen sind nachvollziehbar. Die vom pU und vom IQWiG präsentierte Unschärfe der Daten liegt daran, dass es zur Frage der Prävalenz der Zielpopulation weder national noch international verlässliche Zahlen gibt. Eine exakte Angabe der Behandlungsdauer ist nicht möglich, da der Median des progressionsfreien Überlebens in der bisherigen Auswertung nicht erreicht wurde. Bei Patienten ohne Krankheitsprogression oder intolerable Neben-</p>	<p>Zielpopulation: ca. 60-500 Patienten</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die in der Bewertung des IQWiG angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Der vom pharmazeutischen Unternehmer verwendeten Spanne zur Schätzung des Anteils der Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom an allen Patienten</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wirkungen ist von einer Dauertherapie auszugehen.	mit Schilddrüsenkarzinom kann unter Berücksichtigung der Studie Hundahl et al. (1998) gefolgt werden, wodurch sich eine gegenüber dem Beschluss zu Vandetanib niedrigere Obergrenze der geschätzten Zielpopulation ergibt. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheiten in der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe der Zielpopulation nicht möglich.
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Cabozantinib ist nach Vandetanib der zweite, für die Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten, medullären Schilddrüsenkarzinoms zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitor. Cabozantinib führt zu einer hoch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, in Subgruppen auch zu einer Verlängerung der Überlebenszeit. Die Wirkung scheint dem Vandetanib vergleichbar, direkte Vergleiche fehlen. Das andere Nebenwirkungsspektrum ermöglicht jetzt eine Differenzialtherapie in Abhängig von Komorbiditäten. Durch die hohe Wirksamkeit nach Vorbehandlung mit anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren ist Vandetanib auch als Zweitlinientherapie geeignet.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu Mortalität und Nebenwirkungen und den fehlenden bewertbaren Daten zu Morbidität und Lebensqualität ergibt sich für Cabozantinib eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens.</p> <p>Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier, der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Cabozantinib fest.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: Schilddrüse, 9. Ausgabe; 107 – 111, 2013.
2. Roman S, Lin R, Sosa JA: Prognosis of medullary thyroid cancer. *Cancer* 107:34-42, 2006. DOI [10.1002/cncr.22244](https://doi.org/10.1002/cncr.22244)
3. Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H et al.: 2012 Thyroid Association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 1:5-14, 2012. DOI: [10.1159/000336977](https://doi.org/10.1159/000336977)
4. Almeida MQ, Hoff AO: Recent advances in the molecular pathogenesis and targeted therapies of medullary thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 24:229-234, 2012. DOI:[10.1097/CCO.0b013e328351c71a](https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e328351c71a)
5. Wells Jr SA, Robinson BG, Gagel RF et al.: Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 30:134-141, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.35.5040](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.5040)
6. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP et al.: Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 29:3639-3646, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.48.4659](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.4659)

## **B. Anlagen**

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

### **Mündliche Anhörung**



Gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Cabozantinib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 9. Dezember 2014

Von 10.04 Uhr – bis 11.23 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH:**

Herr Dr. Schwenke  
Herr Dr. Potthoff  
Herr Dr. Trilling  
Frau Dr. Aidelsburger

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann  
Herr Prof. Dr. Pichlmeier

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Orben  
Herr Dr. Rasch

Angemeldeter Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI):**

Frau Lietz  
Herr Manzelmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. / Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGN – DGE):**

Herr Prof. Dr. Raue

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Fassnacht (abgesagt)  
Herr Prof. Dr. Wörmann

Beginn der Anhörung: 10.04 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Guten Morgen, meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zum mündlichen Anhörungsverfahren im Rahmen einer Frühen Nutzenbewertung von Cometriq®. Wir haben es mit einem Orphan zu tun. Deshalb liegt der heutigen mündlichen Anhörung eine Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Fachberatung Medizin, vom 3. November 2014 zugrunde.

Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen Swedish Orphan Biovitrum GmbH, dann der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, dann die DGHO, dann die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, Sektion Schilddrüse, und die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, dann medac und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Es sind zur heutigen Anhörung hier anwesend – ich begrüße Sie ganz herzlich namentlich –: Herr Dr. Schwenke, Herr Dr. Potthoff, Herr Dr. Trilling und Frau Dr. Aidelsburger von Swedish Orphan Biovitrum GmbH, dann Herr Dr. Erdmann und Herr Professor Dr. Pichlmeier von medac, dann Frau Orben und Herr Dr. Rasch vom vfa, dann Frau Lietz und Herr Manzelmann vom BPI, dann Herr Professor Dr. Raue von der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. und der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie und dann Herr Professor Dr. Wörmann von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie; Herr Professor Fassnacht hat abgesagt. Herzlich willkommen!

Wie üblich der Verfahrenshinweis: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb bitte jeweils Namen und entsendende Unternehmen oder Organisationen, die Sie vertreten, nennen.

Wir werden uns heute in der mündlichen Anhörung mit den sich aus Ihren schriftlichen Stellungnahmen ergebenden Fragestellungen befassen. Also bitte nicht jeweils die ganze schriftliche Stellungnahme hier wiederholen, sondern die wesentlichen Punkte.

Aus meiner Sicht müssen wir heute über zwei Punkte sprechen, die mir bei der Lektüre und Vorbereitung aufgefallen sind. Zum einen das Thema Subgruppen. Hier ist für mich besonders auffallend, dass es bei den Subgruppen nach RET-M918T-Mutationsstatus in der Subgruppe RET-M918T positiv einen signifikanten Vorteil beim OS gibt, so um die 25 Monate, sich dieser Vorteil aber nicht in der Gesamtpopulation findet. Da stellen sich für mich einige Fragen mit Blick auf die Durchführung der Studie: Ist das technisch einwandfrei durchgeführt worden? Sind die Ergebnisse ausreichend interpretierbar? Hierzu haben wir ja auch Ausführungen im EPAR auf S. 67 und auf S. 68, auf die wir vielleicht eingehen können. Es stellt sich die Frage nach der Versorgungsrelevanz der Tests.

Dann ist ganz wichtig, auch mit Blick auf Nebenwirkungsprofile etc. pp., wie sich die Zeitschiene im Hinblick auf die weiteren Daten im Rahmen des Conditional Approvals darstellt. Nach den EMA-Auflagen sind ja weitere Studien zu liefern. Für mich ist es ganz wichtig, wie hier die Zeitschiene ist, weil wir, falls es zu einer Befristung des Beschlusses kommt, versuchen müssen, auch hier eine gewisse Konvergenz herzustellen, damit es zum Beispiel nicht dazu kommt, dass wir irgendwelche Dinge verlangen, die die EMA auch verlangt, nur dass wir sie früher haben wollen als die EMA.

Das sind zwei Schlaglichter. Vielleicht könnten Sie auf diese Punkte eingehen; denn darauf sollten wir in der Anhörung auf alle Fälle neben dem, was in den Stellungnahmen hier zu Protokoll gegeben worden ist, Bezug nehmen.

Ich gebe nun dem pharmazeutischen Unternehmer als Erstes das Wort zur einleitenden Bewertung. Wer möchte? – Herr Trilling, Sie sind schon sprechfertig. Dann haben Sie auch das Wort. Bitte schön.

**Herr Dr. Trilling (Swedish Orphan Biovitrum):** Vielen herzlichen Dank, Herr Vorsitzender, für die Einleitung zu dieser Anhörung und für die Einführung, in der Sie einige Punkte angesprochen haben, die wir gerne diskutieren möchten. Vielen Dank für die Möglichkeit, mit Ihnen überhaupt in Kontakt treten zu können und hier die offenen Fragen zu diskutieren.

Meine Damen! Meine Herren! Wir freuen uns sehr, dass wir heute hier sind; denn für uns von Swedish Orphan Biovitrum ist es das erste Mal, dass wir als Unternehmen an einer Anhörung des G-BA teilnehmen. Insofern möchte ich die Möglichkeit nutzen, Ihnen in zwei, drei Worten das Unternehmen ein bisschen näherzubringen. Swedish Orphan Biovitrum ist, wie Sie dem Namen entnehmen können, ein schwedisches mittelständisches pharmazeutisches Unternehmen mit Sitz in Stockholm. Die deutsche Niederlassung befindet sich in Langen bei Frankfurt. Das Unternehmen hat sich auf die Entwicklung und den Vertrieb von Medikamenten für sehr seltene Erkrankungen spezialisiert. Wir möchten den Patienten, die an diesen Erkrankungen leiden, und deren Familien mit innovativen Präparaten eine Verbesserung ihres Lebens ermöglichen. Im Portfolio von Swedish Orphan sind einige Präparate, die diesem Anspruch sehr wohl genügen.

Lassen Sie mich ganz kurz unsere Teilnehmer, sozusagen meine Mitstreiter, vorstellen – Sie hatten die Namen schon genannt –: Zu meiner Linken sitzt Frau Dr. Pamela Aidelsburger, die uns bei der Erstellung des Dossiers unterstützt hat. Sie wird hier die medizinischen Fragen mit beantworten. Ganz rechts sitzt Herr Dr. Carsten Schwenke, der uns ebenfalls bei der Entwicklung des Dossiers unterstützt hat und als Statistiker tätig war. Er wird hier die statistischen und methodischen Fragen beantworten. Zu meiner Rechten sitzt Herr Dr. Potthoff, der vonseiten Swedish Orphan Biovitrum die Erstellung des Dossiers von medizinischer Seite geleitet hat. Mein Name ist Dr. Thomas Trilling. Ich freue mich, als Geschäftsführer des Unternehmens Swedish Orphan Biovitrum das Unternehmen hier zu repräsentieren. Ich werde dann die Fragen aus dem Auditorium gerne an die Kollegen entsprechend den thematischen Bezügen weiterleiten.

Damit würde ich gerne gleich zum inhaltlichen Teil übergehen und Ihnen ganz kurz das Indikationsgebiet von Cometriq<sup>®</sup> vorstellen. Cometriq<sup>®</sup> ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor – das werde ich als TKI abkürzen; das macht es ein bisschen leichter –, der zur Behandlung von erwachsenen Personen indiziert ist, die an einem fortgeschrittenen, nicht-operablen progredienten oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom erkrankt sind. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom, abgekürzt MTC, ist eine seltene Erkrankung. Aufgrund dessen wurde von der EMA der Orphan-Drug-Status zuerkannt. Die Patienten, die an einem MTC erkrankt sind, haben häufig über Jahre hinweg ein sehr langsames Tumorwachstum und benötigen viele Jahre lang nur lokale Maßnahmen, um diese Erkrankung zu kontrollieren; d. h. chirurgische Therapie oder Bestrahlung. Erst dann, wenn der Tumor nicht mehr zu kontrollieren ist und es zu einem massiven, sehr schnellen Tumorwachstum kommt, sind diese Therapieoptionen ausgeschöpft, und die Ärzte werden die Indikation für den Einsatz des Tyrosinkinase-Inhibitors stellen.

Kommen wir zum Produkt, zu Cometriq®. Wir haben im Dossier über die Evidenz einer randomisierten zweiarmigen doppelblinden placebokontrollierten Studie, der pivotalen Zulassungsstudie EXAM, berichtet. Diese Studie genügt allen Ansprüchen, die man an eine moderne klinische Studie stellen würde. Wir haben uns entschieden, Ihnen eine möglichst hohe Transparenz zu ermöglichen, und uns daher entschlossen, nicht nur, wie für Orphan Drugs gefordert, das Modul 4.2.2 auszufüllen, sondern haben das gesamte Modul 4 ausgefüllt, wo wir sämtliche zur Verfügung stehenden Daten dargestellt haben.

Der primäre Endpunkt in der EXAM-Studie war das progressionsfreie Überleben. Hier zeigte sich in der Gesamtpopulation eine signifikante Verlängerung von vier auf elf Monate zugunsten von Cabozantinib. Da im G-BA, wie wir wissen, das PFS durchaus kontrovers diskutiert wird, denken wir, dass die Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „Unerwünschte Ereignisse“ für Sie von größerem Interesse sind. Deshalb werde ich mich vor allen Dingen darauf beziehen. Mit Cometriq® steht erstmals eine zugelassene Therapieoption zur Verfügung, bei der Gesamtüberlebensdaten vorliegen. Die ersten Analysen – das sind die finalen Überlebensdaten – haben wir im Rahmen der Stellungnahme eingereicht. Jetzt liegen auch sämtliche Analysen für die Subgruppen vor. Diese Subgruppenanalysen können wir Ihnen, wenn gewünscht, noch nachreichen – morgen, wenn Sie mögen.

Für die Gesamtpopulation ergibt sich für die Cabozantinib-Therapie im Vergleich zu Placebo ein Trend für eine Verlängerung des medianen Überlebens von etwa sechs Monaten. Dieser Trend ist sehr ausgeprägt. Wir sollten im Hinterkopf behalten, dass die Studie eben nicht für das Gesamtüberleben gepowert war. Wir haben eine Patientengruppe, die den größten Teil ausmacht, nämlich die Patienten mit RET-M918T-Status; das wurde von Ihnen, Herr Hecken, schon angesprochen. Bei diesen Patienten war bei Diagnosestellung dieser Mutationsstatus bekannt, und sie haben eine ganz besonders schlechte Prognose. In der Studie konnten genau diese Patienten ganz besonders von der Therapie profitieren. Hier zeigte sich eine Verlängerung des Gesamtüberlebens zugunsten von Cabozantinib von über zwei Jahren.

Kommen wir zu den unerwünschten Ereignissen, dem zweiten wichtigen Endpunkt, der neben den Wirksamkeitsdaten von großem Interesse ist. Bei Cabozantinib treten wie bei vielen onkologischen Therapien unerwünschte Ereignisse auf. Diese führten auch in der Studie zu Therapieunterbrechungen oder zur Dosisreduktion. Allerdings muss man sagen, dass das inhärent im Therapieschema von Cabozantinib angelegt ist; denn man möchte mit einer möglichst hohen Dosis starten – das sind 140 mg –, um eine möglichst hohe Erhaltungsdosis zu erreichen und damit den Patienten den größtmöglichen Vorteil zu ermöglichen. Die Patienten werden in den ersten Wochen sehr engmaschig kontrolliert; es treten nämlich diese unerwünschten Ereignisse vorwiegend in den ersten acht Wochen auf. Die Dosierung bei den Patienten wird dann entsprechend der Tolerierbarkeit heruntertitriert, um dann weiterhin eine individuell auf den Patienten zugeschnittene, möglichst hohe Erhaltungsdosis zu gewährleisten. Daher treten eben Nebenwirkungen in Form dieser unerwünschten Ereignisse in den ersten Wochen häufiger auf. Hinterher, nach der Dosisreduktion, sind sie sehr gut zu managen. Die unerwünschten Ereignisse sind den Ärzten durch den Einsatz anderer TKIs bekannt und sehr gut zu beherrschen.

In der Zusammenschau ergeben sich aus unserer Sicht folgende wichtige Ergebnisse. Erstens. Aufgrund des sehr ausgeprägten Trends zugunsten von Cabozantinib beim patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation von sechs Monaten gegenüber Placebo sehen wir einen ganz klaren Beleg für einen zumindest geringen Zusatznutzen.

Die unterwünschten Ereignisse traten in einem für TKIs zu erwartenden Rahmen auf, waren durch Dosisreduktion gut zu managen und schränken den Zusatznutzen aus unserer Sicht in keiner Weise ein.

In den Subgruppen, die Sie, Herr Hecken, schon angesprochen haben, der ECOG PS  $\geq$  1- und RET-M918T-positiven Patienten ergab sich im Vergleich zu Placebo ein ausgeprägter Vorteil im Gesamtüberleben von über zwei Jahren, was aus unserer Sicht einen ganz klaren Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen darstellt.

Es dürfte die Frage auftreten, warum Cabozantinib im Versorgungskontext wichtig ist. Zum einen steht erstmals eine zweite zugelassene TKI-Therapie für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms zur Verfügung. Es ist so, dass bei vielen Patienten das erste TKI nach einer gewissen Zeit nicht mehr wirkt. Diese Patienten können jetzt mit einem zweiten TKI effektiv behandelt werden. Damit kann das Überleben dieser Patienten nochmals verlängert werden. Zum zweiten vertragen viele Patienten aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten bestimmte TKIs einfach nicht. Hier steht mit Cabozantinib eine weitere Therapieoption zur Verfügung, die eine effektive Therapie der Patienten ermöglicht.

Wir hoffen, dass wir mit unserer Stellungnahme bereits viele offene Fragen klären konnten und freuen uns, im Rahmen der Anhörung für die Beantwortung Ihrer noch verbliebenen offenen Fragen zur Verfügung stehen zu dürfen. Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Trilling. – Ich frage an dieser Stelle in die Runde: Gibt es vonseiten der Bänke Nachfragen zu diesem einleitenden Statement? – Fangen wir mit Frau Haas an, dann kommen Herr van Poppel und Frau Malack.

**Frau Dr. Haas:** Ich habe zwei Fragen. Erstens. Sie sprachen von der individuell festgelegten Erhaltungstherapiedosis. Das Anliegen, dass man die Nebenwirkungen unter Kontrolle behalten möchte, ist ja verständlich, aber ab wann beginnt denn eine mangelnde Wirkung bzw. eine Wirkungslosigkeit, wenn man nach unten titriert? Welche Erfahrung, welche Empfehlungen haben Sie da? Welche Daten gibt es?

Die zweite Frage. Sie erwähnten ganz zum Schluss, dass Patienten bestimmte TKIs nicht vertragen. Eigentlich kann es sich beim dem TKI, von dem Sie gesprochen haben, nur um Vandetanib handeln. Weitere kommen aus der inzwischen sehr großen Gruppe der TKIs doch nicht in Frage. Da will ich mich nur vergewissern.

**Herr Dr. Trilling (Swedish Orphan Biovitrum):** Die zweite Frage würde ich selber kurz beantworten. In der Versorgungsrealität ist Vandetanib tatsächlich die einzig zugelassene Therapie beim MTC. Allerdings sehen wir aus den Verordnungsdaten, dass eben auch andere TKIs in der Indikation eingesetzt werden, zum Teil noch aus der Historie heraus, als man keine anderen Therapieoptionen hatte. Aber natürlich liegt für diese anderen TKIs in dieser Indikation keine Zulassung vor, und damit ist es Off-Label-Use. – Die zweite Frage würde ich an Herrn Potthoff weitergeben.

**Herr Dr. Potthoff (Swedish Orphan Biovitrum):** Man weiß aus den verschiedenen Dosierungsstufen, dass Cabozantinib bei 60 mg noch wirksam ist. Das sieht man auch daran, dass die Patienten, die zum Schluss mit 60 mg behandelt wurden, auch die Patienten waren, die am längsten die Therapie erhalten haben. Bei Dosierungen darunter ist es beim medullären Schilddrüsenkarzinom nicht gesichert. – Habe ich Ihre Frage damit beantworten können?

**Frau Dr. Haas:** Ja.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr van Poppel.

**Herr van Poppel:** Ich habe eine Frage bezüglich des Vergleichs mit Vandetanib. Was ist Ihrer Ansicht nach der wichtigste oder gravierendste Unterschied zu Vandetanib, wenn man das Anwendungsgebiet der beiden Arzneimittel betrachtet?

**Herr Dr. Potthoff (Swedish Orphan Biovitrum):** Die Studien waren sehr unterschiedlich design, sodass man die Ergebnisse nicht einfach miteinander vergleichen kann. Man kann am besten das Nebenwirkungsprofil dieser beiden Substanzen vergleichen. Da kann man sehen, dass einige Patienten eher Probleme mit Vandetanib haben und andere Patienten halt eher Probleme mit Cabozantinib. Insofern kann man eine Unterscheidung nur anhand der Nebenwirkungen sehen, daran, dass sie unterschiedliche Nebenwirkungsprofile haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Reicht Ihnen diese diplomatische Antwort, Herr van Poppel, oder möchten Sie noch einmal nachfragen? – Ja, bitte schön.

**Herr van Poppel:** Ich habe noch eine Nachfrage dazu. Kann ich das dann so interpretieren, dass Sie die Patientenpopulationen, für die die beiden Arzneimittel zugelassen sind, als völlig identisch betrachten, oder nicht?

**Herr Dr. Potthoff (Swedish Orphan Biovitrum):** Ja, die Patientenpopulationen, für die beide Präparate in Deutschland eingesetzt werden, sind identisch. Ist es beantwortet? – Nein, immer noch nicht?

**Herr van Poppel:** Wenn das tatsächlich die gleiche Patientenpopulation ist, wie erklären Sie vor dem Hintergrund der relevanten, maßgeblichen Phase-III-Studien der beiden Arzneimittel, der EXAM-Studie für Cabozantinib und der ZETA-Studie für Vandetanib, dann den gravierenden Unterschied hinsichtlich des medianen progressionsfreien Überlebens in den beiden Placebo-Armen?

**Herr Dr. Potthoff (Swedish Orphan Biovitrum):** Das hat mit dem Studiendesign zu tun. Bei der EXAM-Studie war es so, dass nur Patienten eingeschlossen wurden, die einen radiologisch dokumentierten Progress innerhalb der letzten 14 Monate hatten. Somit war gewährleistet, dass nur progrediente Patienten eingeschlossen wurden. Das sieht man auch sehr schön daran, dass nach einem Jahr nur ungefähr 7 Prozent der Placebo-Patienten keinen Progress hatten. In der ZETA-Studie war das anders. Die haben deutlich breiter eingeschlossen und hatten dann halt dementsprechend sehr viel mehr Patienten, die nicht progredient waren. Vom Studiendesign waren sie, wie gesagt, unterschiedlich. Ich möchte aber auch sagen: Wie die Substanzen letztendlich hier in Deutschland eingesetzt werden, das ist etwas anderes.

**Herr Dr. Trilling (Swedish Orphan Biovitrum):** Herr Vorsitzender, darf ich eine Ergänzung machen?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja.

**Herr Dr. Trilling (Swedish Orphan Biovitrum):** Wichtig ist, denke ich, festzuhalten, dass die beiden Studien aufgrund des Designs überhaupt nicht vergleichbar sind. Zum Zweiten – das war die erste Aussage von Herrn Potthoff – ist das Patientenkollektiv mit MTC, das prinzipiell für die Therapie in Deutschland infrage kommt, identisch. Zudem liegen ja keinerlei Vergleichsstudien für diese Substanzen vor. Aus meiner Sicht würde ich vorschlagen, dass wir den direkten Vergleich aus dieser Anhörung herausnehmen, da das nicht Thema der Anhörung an sich ist, weil wir effektiv nicht vergleichen können.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr van Poppel, bitte.

**Herr van Poppel:** Ich möchte gerne in Bezug auf die Aussage, dass der Anteil der progredienten Patienten innerhalb der ZETA-Studie eine Minderheit oder ein nicht relevanter Anteil der eingeschlossenen Patienten ist, darauf hinweisen, dass den FDA-Dokumenten, die dazu öffentlich verfügbar sind, zu entnehmen ist, dass 70 Prozent der Patienten in der Vandetanib-Studie in dem halben Jahr vor Studienanfang einen Progress hatten. Ich würde sagen: Das ist doch ein erheblicher Anteil. Oder sehen Sie das anders?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Zunächst Herr Potthoff, darauf dann Herr Professor Wörmann.

**Herr Dr. Potthoff (Swedish Orphan Biovitrum):** Wenn man sich die Ergebnisse der Studien anschaut, also wie viele Patienten nach einem Jahr progressionsfrei waren oder nicht, sieht man, dass zwischen der ZETA-Studie und der EXAM-Studie sehr große Unterschiede auftreten. Diese sind, denke ich, maßgeblich, weil die Definition von progredient bei der ZETA-Studie und bei der EXAM-Studie unterschiedlich war.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben dieselbe Diskussion damals bei Vandetanib geführt. Da waren wir der Überzeugung, dass die Studie nicht perfekt angelegt war, weil Patienten eingeschlossen worden waren, die nicht therapiepflichtig gewesen wären. Damals hat es in dem Dossier auch eine Dokumentation gegeben. Da waren 186 von 331 Patienten der Vandetanib-Studie progredient. Wir haben das jetzt auch in unserer Stellungnahme zusammengefasst. Da werden wir auf etwa 60 Prozent kommen. Das entspricht nicht ganz den FDA-Daten, aber das ist das, was damals hier im Ausschuss verhandelt worden ist. Wir waren damals der Überzeugung, dass sich die Nutzenbewertung nur auf diese Patienten beziehen sollte. Daher sehen wir schon einen direkten Vergleich. Wir sehen das Problem, dass Sie keine Head-to-Head-Studie haben. Trotzdem ist in der klinischen Situation heute die Entscheidung: Fange ich mit Caprelsa<sup>®</sup> oder mit Cometriq<sup>®</sup> an? Insofern ist es klinisch schon ein direkter Vergleich.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Noch eine Nachfrage, und dann müssen wir die anderen auch einmal zu Wort kommen lassen. Wer will, Herr van Poppel oder Herr Mayer?

**Herr Dr. Mayer:** Ich will da noch einmal ansetzen. Liegt es daran, dass die RECIST-Kriterien tatsächlich sehr verschieden auslegbar sind, dass sozusagen der Progress studienübergreifend tatsächlich nicht immer gleich zu definieren ist?

In dem Zuge wollte ich auch fragen: Sie haben, glaube ich, in bzw. während Ihrer Studie einen modifizierten RECIST angewandt, den mRECIST. Können Sie sagen, was da der Unter-

schied ist? Vielleicht liegt die Problematik darin, dass die radiologischen Kriterien eines Progresses sehr schwer zu homogenisieren sind.

**Herr Dr. Potthoff (Swedish Orphan Biovitrum):** Ich nehme an, dass die unterschiedlichen Definitionen von Progress dazu geführt haben, dass diese unterschiedlichen Patientenpopulationen zusammenkamen. Das wird nichts mit den Modifikationen bei mRECIST zu tun haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Malack, bitte, dann Frau Müller und dann Herr Kulig.

**Frau Malack:** Sie hatten in Ihrem Eingangsstatement erwähnt, dass es jetzt Daten zum Gesamtüberleben gibt und sich da ein klarer Trend zeigt. Da stellt sich dann natürlich automatisch die Frage: Hat dieser Trend statistisch eine Signifikanz erreicht?

**Herr Dr. Trilling (Swedish Orphan Biovitrum):** Der Trend hat keine statistische Signifikanz erreicht, deshalb Trend. Man muss im Hinterkopf behalten, dass die Studie nicht für das Gesamtüberleben gepowert war; das war der sekundäre Endpunkt. Bemerkenswert ist, dass trotz der eingeschränkten Anzahl an Ereignissen dieser ausgeprägte Trend bereits in der Gesamtpopulation sichtbar wird und mit 5,5 bzw. knapp sechs Monaten eine Ausprägung erreicht hat, die in der onkologischen Studienlandschaft recht außergewöhnlich ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, dann Herr Kulig.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich habe eigentlich zwei Fragen. Da jetzt eben schon die nachgereichten Daten zum Overall Survival thematisiert wurden, fange ich damit an. Ich habe dann aber auch noch eine Frage zu der von der EMA im Rahmen des Conditional Approvals geforderten Studie zur Dosis, also dazu, wie das geplant ist.

Erst einmal zu den nachgereichten Daten zum Overall Survival: Sie haben ja erfreulich früh die notwendige Anzahl der Events erreicht. Dies war erst für 2016 erwartet, wenn ich das richtig sehe.

(Zuruf)

– Erfreulich für die Auswertung. Entschuldigung. – Sie haben diese Daten als Anhang in der Stellungnahme direkt vorgelegt und haben ja in der finalen Auswertung sowohl für ECOG ab 1 als auch für die Subgruppe, die RET-Mutation-positiv ist, einen signifikanten Vorteil beim Overall Survival gezeigt. Dazu habe ich eine Frage. Als ich mir diese Tabelle angesehen habe, ist mir aufgefallen, dass das Baseline-Charakteristikum Allgemeinzustand, also ECOG, zwar im Placebo-Arm gut balanciert war, ungefähr 50 zu 50, aber im Verum-Arm deutlich mehr Patienten mit ECOG 0 waren, also im guten Allgemeinzustand. Es ist natürlich eine randomisierte Studie. Jetzt ist die Frage: Ist das eine zufällige Imbalance? Ich denke, es ist auf jeden Fall eine Imbalance.

Die zweite Frage ist: Könnte das möglicherweise Auswirkungen auf andere Endpunkte haben, wenn, wie auch immer, im Verum-Arm verhältnismäßig mehr Patienten im guten Allgemeinzustand waren? Ich nenne einmal die Zahlen: In der Kontrollgruppe waren es ungefähr 50 in jedem, und in der Verum-Gruppe waren es 123 mit ECOG 0 und 95 mit ECOG 2 oder größer.

**Herr Dr. Schwenke (Swedish Orphan Biovitrum):** In der Tat gehen wir davon aus, dass es eine zufällige Imbalance innerhalb der Randomisierung ist, weil eben nicht nach ECOG-Status stratifiziert wurde. Denn wenn man stratifiziert, ist immer gewährleistet, dass auf jeden Fall eine Balance da ist. In diesem Fall ist es so, dass andere Stratifizierungsfaktoren in die Studie aufgenommen wurden; und man hat nur eine begrenzte Anzahl an Stratifizierungsfaktoren, die man in die Studie einbringen kann. Denn wenn man zu viele hat, hat man am Ende keine Randomisierung mehr. Daher muss man sich beschränken. Wir haben uns bei der Planung auf andere Stratifizierungsfaktoren beschränkt. Wir müssen davon ausgehen, dass es hier eine zufällige Imbalance ist.

Zur Frage, ob das Ganze auch einen Effekt auf andere Endpunkte hat. Gut, dafür haben wir die Subgruppenanalysen, wo wir gesehen haben: Wenn wir die ECOG  $\geq 1$  Verum und Placebo vergleichen, sehen wir bestimmte Effekte genauso bei ECOG 0. Ob es durch die Imbalance gewisse Verschiebungen gibt, kann man nachträglich natürlich schwer sagen, aber wir gehen davon aus, dass die Verschiebungen, wenn es sie gibt, relativ klein sind, sodass wir die Daten für verlässlich halten.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, Sie wollten zu dem Teil noch ergänzen, und dann zweiter Teil Ihrer Frage, Frau Müller.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir würden das schon ernst nehmen. Wir sehen auch, dass diese Imbalancen da sind. Wir glauben, dass sie potenziell auch Einfluss auf die Subgruppenanalyse haben können. Die Patienten mit der RET-Mutation sind potenziell die mit dem aggressiveren Verlauf und potenziell mit schlechterem ECOG-Status. Diese Patienten bekommen jetzt den Überlebensvorteil. Das ist auch ein Grund, diese Subgruppenanalyse ein bisschen kritisch zu betrachten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Ergänzung. – Frau Müller, zweiter Teil der Frage.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ja, vielen Dank. Das war genau das, was mich interessiert hat. – Die zweite Frage ist zu der von der EMA geforderten Studie. Es gibt ja gewisse Unsicherheiten, ob das die optimale Anfangsdosis ist. Sie hatten sich ja schon dazu geäußert. Diese Studie ist bereits im Studienregister registriert und, soweit man dem entnehmen kann und ich das richtig sehe, ist Overall Survival nicht als Endpunkt vorgesehen. Daher ist meine eine Frage: Warum nicht? Klar, das sind ja Patienten in einem relativ fortgeschrittenen Stadium. Wie man ja jetzt gesehen hat, ging es schneller als erwartet, dass man die ausreichende Anzahl an Events für eine Overall-Survival-Analyse hätte. Man kann sozusagen etwas über die Safety sagen, vielleicht über PFS, aber man weiß nicht, ob es gleich gut wirksam wäre. Warum berücksichtigen Sie diesen Endpunkt nicht, und wann sind aus Ihrer Sicht Ergebnisse zu erwarten?

**Herr Dr. Potthoff (Swedish Orphan Biovitrum):** Die Ergebnisse zu dieser Studie sind für März 2019 geplant. Es ist also ein sehr, sehr langer Zeitraum. Das hat auch damit zu tun, dass das MTC eine sehr langsam fortschreitende Erkrankung ist, die, wie man sieht, relativ gut auf die medikamentöse Therapie anspricht. Das ist auch mit ein Grund, warum von der EMA keine OS-Daten gefordert werden. Es ist eine Nichtunterlegenheitsstudie, bei der man

das PFS zwischen den Patienten, die mit 140 mg starten, und den Patienten, die mit 60 mg starten, vergleicht. Es ist geplant, 188 Patienten einzuschließen. Diese Studie dauert halt so lange. Um den Unterschied, der jetzt festgestellt werden konnte, signifikant mit Gesamtüberlebensdaten belegen zu können, bräuchte man eine sehr, sehr große Patientengruppe. Diese Studie ist einfach nicht durchführbar. Deswegen hat man sich mit der EMA geeinigt, eine realistisch durchführbare Studie zu machen, bei der man das PFS vergleicht. Wie man sieht, ist es bis 2019 ja immer noch ein ziemlich langer Zeitraum. Man muss ja auch erst einmal die Patienten finden, die sich in solch eine Studie einschließen lassen. Man möchte ja auch Ergebnisse haben und nicht einfach eine Studie machen, die zwar schön aussieht, aber bei der man nichts herausfindet.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann ergänzend dazu.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich weiß, dass Overall Survival und PFS groß in der Diskussion sind, aber wir müssen kritisch sagen, dass das ursprünglich ganz saubere Design dieser Studie – kein Cross-Over, kein Switching vorgesehen – von der Zeit überholt worden ist. Die Mehrzahl der Patienten wird heute eine Sequenztherapie bekommen. Das heißt, wenn wir mit Cabozantinib anfangen und jemand rezidiert, dann wird Vandetanib dazu versucht werden.

Frau Haas hatte die Frage zu anderen Kinase-Inhibitoren gestellt. Die Publikation zeigt, dass einige vorher Sunitinib bekommen hatten. Das ist nicht zugelassen, off-Label, aber zumindest gibt es eine Diskussion. Umgekehrt wird es genauso sein. Das heißt, wir werden eine erhebliche Vermischung von Populationen haben. Deswegen glaube ich, dass die Wahrscheinlichkeit gering ist, dass es bei Overall Survival ein Ergebnis geben wird – außer wenn die Leute mit Cabozantinib schlecht Auto fahren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt haben wir Herrn Kulig und dann Frau Bickel.

**Herr Dr. Kulig:** Ich habe mehrere Fragen. Ich darf aber zunächst eine Frage zu dem eben Gesagten anschließen. Mir ist noch nicht ganz klar: Ist in dieser jetzt geplanten Nichtunterlegenheitsstudie Overall Survival, also Tod, gar nicht erfasst, oder geht es dann über Nebenwirkungen? Für mich war auch überhaupt nicht verständlich, warum das kein Endpunkt ist, gerade auch angesichts der langen Laufzeit der geplanten Studie.

**Herr Dr. Potthoff (Swedish Orphan Biovitrum):** Der Tod wird natürlich insofern mit erfasst, weil das progressionsfreie Überleben ermittelt wird. Da ist der Tod mit ein Endpunkt. Also, entweder die Progression oder der Tod.

**Herr Dr. Kulig:** Aber nicht als separater eigenständiger Endpunkt?

**Herr Dr. Potthoff (Swedish Orphan Biovitrum):** Nicht als separater, ja.

**Herr Dr. Kulig:** Dann meine weiteren Fragen. Ich habe eine übergeordnete Frage noch einmal zur Statistik; das bezieht sich jetzt auch auf die finale Analyse. Sie haben in Ihrer Stellungnahme ja ausgeführt – das bezieht sich auf die Interimsanalyse –, dass Sie eine Adjustierung gemacht haben. Mir ist aber noch nicht – auch nicht in Ihren Stellungnahmen – klar-

geworden, welcher p-Level jetzt für die finale Analyse für das Overall Survival gilt. Das hat ja auch die FDA kritisch angemerkt. Das ist mir immer noch nicht verständlich.

**Herr Dr. Schwenke (Swedish Orphan Biovitrum):** Letztendlich ist der Endpunkt Overall Survival bzw. Gesamtüberleben ja ein sekundärer Endpunkt. Die ganze Stichprobenplanung rund um die Power-Analyse zur Planung dieser Studie basiert auf dem PFS. Das heißt, für das PFS und für die Interimsanalyse für das PFS wurde das Alpha entsprechend adjustiert. Für das Gesamtüberleben wird das Alpha nicht adjustiert, weil man bei der Interimsanalyse keinen formalen statistischen Test durchführt, sondern nur deskriptiv ein Konfidenzintervall darstellt. Das liegt daran, dass das ein sekundärer Endpunkt ist, dass rein formal statistisch keine Hypothese bewiesen wird, sondern eine Hypothese generiert wird. Die Studie wurde ja generell als Studie mit PFS als primärem Endpunkt geplant, weil man eben nicht davon ausgegangen ist, dass genug Events zum Gesamtüberleben auftreten, sodass man eine Signifikanz erreichen kann. Das sehen wir jetzt ja auch bei der finalen Analyse: Es sind relativ viele Events aufgetreten, es sind viele Patienten verstorben, allerdings weniger, als dass man eine Signifikanz hätte erreichen können.

**Herr Dr. Kulig:** Das Problem, dass die Studie nicht primär für Overall Survival gepowert ist, ist klar. Trotzdem haben Sie für die erste Interimsanalyse genau diese Interimsanalysen für die zwei sekundären Endpunkte für Overall Survival gemacht. Da ist auch ein adjustierter p-Wert genannt. Wenn Sie jetzt sagen, das wurde nicht gemacht, dann finde ich das etwas widersprüchlich. Für die erste Interimsanalyse ist das gemacht worden. Sie haben aber eben gesagt, das sei nur deskriptiv und nicht gemacht worden. Aber im Protokoll findet man das ja.

**Herr Dr. Schwenke (Swedish Orphan Biovitrum):** Das ist richtig; ich habe mich da missverständlich ausgedrückt. Die Adjustierung wurde schon gemacht, rein formal, damit man, falls im Gesamtüberleben wirklich ein überwältigender Effekt zu sehen gewesen wäre, man die Studie hätte stoppen können. Das ist mehr ein formaler Vorgang, als dass man erwartet hat, dass da wirklich etwas herauskommt.

**Herr Dr. Kulig:** Aber wenn Sie das formal berechnet haben, dann muss es auch einen p-Wert für die finale Analyse geben; der kommt bei einer formalen Berechnung dann auch heraus. Meine Nachfrage: Welcher p-Level-Wert hätte bei Ihrer formalen Analyse gegolten?

**Herr Dr. Schwenke (Swedish Orphan Biovitrum):** Bei der formalen Analyse dann äquivalent das Gleiche wie auch beim PFS.

**Herr Dr. Kulig:** Meine beiden anderen Fragen beziehen sich auf die Subgruppen, die Herr Hecken eingangs schon angesprochen hatte. Zum einen zum ECOG-Status; den haben wir eben schon angesprochen. Ich habe zwar auch mal Medizin gemacht, bin aber schon lange nicht mehr klinisch tätig. Mich hat das Ergebnis eher überrascht, dass ein Überlebensvorteil in der Gruppe der Patienten mit einem schlechteren Allgemeinzustand gezeigt werden konnte. Eine Rückfrage an Sie als Unternehmer, aber auch an die klinischen Experten: Ich würde denken, Patienten mit einem schlechteren Allgemeinzustand sind eher progredient, haben später eher eine nachfolgende weitere Krebstherapie. Es ist ja schon angeklungen, dass im Alter wahrscheinlich eher eine Sequenztherapie stattfinden würde. In den Sensitivitätsanalysen zeigt sich aber gerade für die Population unter Cabozantinib, die eine nachfolgende

Krebstherapie hat, ein signifikant schlechterer Überlebensvorteil. Können Sie dazu etwas sagen? Ich finde das eher ein bisschen widersprüchlich und unverständlich.

**Herr Dr. Potthoff (Swedish Orphan Biovitrum):** Wir haben natürlich auch überlegt, warum die Patienten mit einem schlechteren Allgemeinzustand stärker profitiert haben. Es ist nicht ganz klar, weshalb das so ist. Wir haben eine Vermutung, die darauf hinausläuft, dass die Patienten, die einen schlechteren Allgemeinzustand hatten, also gerade die Placebo-Patienten, keine Möglichkeit mehr hatten, eine Folgetherapie zu erhalten, und deswegen relativ schnell verstarben, wohingegen die Patienten, die im Cabozantinib-Arm waren, von der Therapie profitiert haben. Dadurch war eine Signifikanz zu sehen. Das konnte man vielleicht bei den Patienten mit einem besseren Allgemeinzustand nicht sehen, weil diese natürlich die Möglichkeit hatten, eine Folgetherapie zu erhalten.

Zum zweiten Punkt, dass die Patienten im Cabozantinib-Arm mit einer nachfolgenden Krebstherapie ein signifikant schlechteres Überleben haben. Das ist zum einen bei der finalen Analyse, die jetzt vorliegt, nicht ganz so ausgeprägt; ich bin mir aber noch nicht sicher, ob das signifikant ist. Das können wir gerne nachreichen. Ein weiterer Punkt ist – ich glaube, das kann Herr Schwenke besser erklären –, dass das keine präspezifizierte Subgruppe war.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke bitte. – Danach würde ich dann die Kliniker Herrn Wörmann und Herrn Raue fragen.

**Herr Dr. Schwenke (Swedish Orphan Biovitrum):** Dann springe ich noch einmal methodisch ein. Letztendlich ist ja die Frage: Kann man die Patienten wirklich miteinander vergleichen? Sind die Nachfolgetherapien zwischen dem Cabozantinib-Arm und dem Placebo-Arm so vergleichbar, dass am Ende kein Effekt auf Overall Survival oder auf das Gesamtüberleben zu sehen ist? – Hier gibt es immer wieder die Vermutung, dass man bei aktiv kontrollierten Studien, das heißt, wenn die Kontrolle eine aktive Substanz ist, eher davon ausgehen kann, dass die Folgetherapien sehr ähnlich sind, weil die Patienten ja auch bezüglich der Nebenwirkungen belastet sind, sodass sich dieser Effekt nicht auf die Folgetherapien weiterbildet. Bei Placebo ist es tendenziell eher so: Der Patient hat bis zur Progression – im Median vier Monate – erst einmal keine Behandlung bekommen, nämlich nur Placebo. Dann kann der Arzt eher mit einer aggressiveren Therapie reingehen, um diese vier Monate, die der Patient nicht behandelt wurde, wieder aufzuholen, um das salopp zu formulieren. Man kann zwangsläufig nicht davon ausgehen, dass die Nachfolgetherapien ähnlich sind, was aber im Endeffekt zu einer Verzerrung führt, aber zuungunsten von Cabozantinib.

**Herr Dr. Kulig:** Ich darf kurz einen Kommentar dazu machen. Dass sich der Effekt, wenn später eine aktive Therapie gemacht wird, natürlich im Vergleich zu Placebo verringert, also zuungunsten von Cabozantinib, dass sich der Vorteil verringert – aber dass sich der Effekt umkehrt, dass sich unter Cabozantinib sogar ein schlechterer Überlebensvorteil zeigt, dass dieser Effekt so stark ist, das fand ich schon überraschend. Das wollte ich nur noch einmal nachschieben. Das verringert sich nicht nur, sondern es kehrt sich um.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kulig. – Herr Wörmann oder Herr Raue, können Sie dazu etwas sagen? – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Speziell zu diesem Punkt wird vielleicht Herr Raue etwas sagen. Ich kann zum Punkt ECOG etwas sagen, was den schlechten Allgemeinzustand, das

schlechtere Ansprechen angeht. Ich denke, das sind Perspektiven aus der Zeit der Chemotherapie; da haben wir das sicher gesehen. Bei den Kinase-Inhibitoren sehen wir das nicht mehr so. Bei Crizotinib war das so: bei schlechtem Allgemeinzustand trotzdem ein sehr gutes Ansprechen. Bei Ruxolitinib – Jakavi® – bei Myelofibrose wurden die kranken Leute für die Therapie selektiert, und die sprechen trotzdem gut an. Ich glaube, da müssen wir bei den TKIs umdenken. Das ist, glaube ich, das Bild, das wir noch im Kopf haben. – Zum speziellen Punkt jetzt Herr Raue.

**Herr Prof. Dr. Raue (DGN – DGE):** Dieses Patientenkollektiv ist unter dem gesamten Patientenkollektiv mit medullärem Schilddrüsenkarzinom ja ein ganz kleines Kollektiv, das schon seit Jahren beobachtet wird. Die Entscheidung, ob jemand in Progress geht oder nicht, ist manchmal sehr schwierig. Die Patienten haben prinzipiell bis zu ihrem Ende einen relativ guten Allgemeinzustand, anders als bei anderen onkologischen Erkrankungen. Da kann natürlich die Entscheidung, wann man was einsetzt, schwierig sein.

Ich glaube, hier ist eher noch das Problem der Sub-Subgruppenanalyse. Die Gruppen werden ja immer kleiner. Das ist nicht das primäre Ziel gewesen. Unser Eindruck ist: Diese Substanz und Vandetanib sind die ersten Substanzen, die bei medullärem Schilddrüsenkarzinom helfen und wirksam sind. Ich sehe keinen direkten Unterschied zwischen diesen beiden. Ich habe den Eindruck, hier werden jetzt Sub-Subgruppen gemacht, was vielleicht besser oder nicht besser ist. Ich weiß nicht, ob das die Daten so hergeben. Der Eindruck ist: Es wirkt. Wir wissen eigentlich noch nicht ganz genau, wie es wirkt. Genau zu analysieren, ob es nun – das war eben schon angesprochen – das RET ist oder der Allgemeinzustand, möglicherweise der Progress der Metastasen, das Wachstum, das mit den RECIST-Kriterien vielleicht ganz gut erfasst wird, ist aus den Daten aus meiner Sicht nur vage, nur tendenziell möglich.

Zum Overall Survival: Man muss sicherlich lange warten, weil es ein hoch differenzierter Tumor ist, bis ein Teil der Patienten in einen Progress kommt. Das dauert Jahre. Die Patienten im Placebo-Arm, der dazu verglichen wird, sind Patienten, die anders behandelt werden. Die Frage ist, wie das ganze bewertet wird. Ich glaube, diese Unterschiede werden wir so nicht rauskriegen. Das ist ein vergeblicher Versuch.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Raue. – Herr Schwenke, Sie hatten noch eine Anmerkung. Dann Frau Bickel und Herr Mayer mit Fragen.

**Herr Dr. Schwenke (Swedish Orphan Biovitrum):** Ich will nur ganz kurz anmerken – mein Kollege war so nett, kurz nachzuschauen –: Bei der finalen Analyse sehen wir in der Tat bei den Patienten, die eine Nachfolgetherapie bekommen haben, eine Hazard Ratio von 0,93, also unterhalb von 1, schon tendenziell einen Trend zum Vorteil; der p-Wert ist 0,73. Das geht schon in die richtige Richtung. Man sieht im Prinzip genau das, was wir erwarten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, dann Herr Mayer.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage anknüpfend an das, was Sie gesagt haben, Herr Professor Raue – sie richtet sich vielleicht auch an Herrn Professor Wörmann –: Sie sprachen eben die sequenzielle Therapie an und sagten, dass Sie mit Cabozantinib und dann möglicherweise auch Vandetanib umsteigen würden. Gibt es denn klinische Erfahrungen, mit welchem Sie beginnen würden?

**Herr Prof. Dr. Raue (DGN – DGE):** Nachdem es keinen Hinweis gibt, dass das eine besser ist als das andere, weil es keinen Head-to-Head-Vergleich gibt und die Studien, wie wir gehört haben, nur schwer vergleichbar sind, ist es eigentlich, wie vielleicht schon angeklungen, eher das Nebenwirkungsprofil, ob ein Patient eher eine kardiale Problematik oder eher eine gastrointestinale Problematik hat. Eine Leitlinie oder irgendetwas anderes dafür gibt es im Augenblick nicht.

Unsere Erfahrung ist nur, dass, nachdem man mit dem einen begonnen hat, nach einer gewissen Zeit ein Teil der Patienten nicht mehr darauf anspricht. Dann geht man – da gibt es schon Erfahrungen – auf die andere Substanz über, und sie spricht auch an. Dass ein Patient auf die zweite Substanz schlechter anspricht als auf die primäre, glaube ich nicht. Die Substanzen sind durchaus in der sequenziellen Therapie sinnvoll einzusetzen. Nur: Die Kriterien sind weich bis keine.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann, Sie hatten das hier eben schon inzident in ähnlicher Weise gesagt.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Aber ich habe keinen Widerspruch, sondern genau dasselbe dazu: Wenn wir einen Patienten haben, der schon zu Durchfall neigt, würden wir nicht gerade mit Cabozantinib anfangen, dasselbe gilt für Vandetanib.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel, ist Ihre Frage damit hinlänglich beantwortet? – Dann bitte Herr Mayer und dann Frau Grell.

**Herr Dr. Mayer:** Ich habe eine Nachfrage an Herrn Kollegen Raue. Sie hatten postuliert, man habe eine zweite wirksame Substanz, und die Subgruppenanalysen würden potenziell eher Probleme schaffen, weil man hier keine Power habe. Wenn ich aber die Nutzenbewertung genau lese, dann ergibt sich für mich, dass wir ganz ohne Subgruppenanalysen eigentlich auch keinen Endpunkt haben: Wir haben keinen Vorteil beim Overall Survival, wir haben beim Morbiditätsendpunkt eigentlich eine sehr inhomogene Gemengelage – manche Effekte sind pro, manche contra der Interventionssubstanz –, wir haben im Nebenwirkungsprofil einen bedeutenden Nachteil und auch bei der Lebensqualität eher, wenn überhaupt, einen Nachteil. Die Studie konnte also zumindest ohne Subgruppen überhaupt keinen Unterschied zu Placebo zeigen. Oder haben Sie klinisch da einen ganz anderen Eindruck, der dem widersprechen würde?

**Herr Prof. Dr. Raue (DGN – DGE):** Dem würde ich ganz klar widersprechen. Klinisch habe ich den Eindruck – wir haben früher klassische Chemotherapie gemacht und irgendwann aufgehört, weil das überhaupt nichts gebracht hat –, dass wir hier zum ersten Mal Substanzen haben, wo bei einem Großteil der Patienten, und zwar in relativ kurzer Zeit, der Nachweis geführt werden kann, dass radiologisch, morphologisch und auch biochemisch die Marker entsprechend runtergehen. Das wird natürlich durch die Nebenwirkungen mit erkaufte; die bekommt man dann durch Titrierung der Dosis weg. Dieser Rückgang der Morphologie hält sich häufig über Monate bis Jahre, bevor man dann die Entscheidung treffen muss: Nein, es wirkt jetzt nicht mehr; wir wechseln.

Ich habe in meiner Laufbahn um die 600 Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom begleitet. Im Augenblick behandle ich so um die 200 Patienten; vielleicht zehn davon sind unter Tyrosinkinase. Sie sehen: Das ist wirklich das Ende der Erkrankung. Es wurde schon

gesagt, dass die Patienten insgesamt eine gute Prognose haben, aber auch dann, wenn wir ihnen sagen müssen, dass das progredient ist, ist das noch lange nicht vergleichbar mit einem Pankreas- oder einem Magenkarzinom, das innerhalb von Wochen bis Monaten final kommt. Wir kämpfen da mit den Patienten über lange Zeit.

Sie sprachen die Placebo-Gruppe an. Sie müssen sich die Placebo-Gruppe einmal genau ansehen. Das ist keine Placebo-Gruppe. Die Gruppe dieser Patienten wird auch irgendwie therapiert, mit irgendetwas, wie gut auch immer das jetzt ist; oder es müssen Patienten aus ihr herausgenommen werden, wenn sie TKI genommen haben. Die schrumpfte also auch.

Was ich Ihnen damit sagen will: Das Krankheitsbild ist selten, die Therapie wird relativ selten angewendet. Worauf wollen wir noch warten? Wir kriegen diese Subgruppen nicht sauber hin. Es wird keine Placebo-Gruppen mehr geben. Man kann den Patienten nicht sagen: Sie kriegen nichts. – Das wird nicht funktionieren. Die Patienten werden da nicht mitmachen, weil die Wirkung schon dokumentiert ist. Das Ansprechen ist eindeutig.

**Herr Dr. Mayer:** Das war gerade eher eine Nachfrage, ich habe noch zwei eigenständige Fragen. – Eine Frage habe ich zur Dosisreduktion. Etwas mehr als ein Viertel der Patienten hatte keine Dosisreduktion. Es gibt da jetzt wieder eine der viel gelittenen Subgruppen, in der sich ein deutlicher Überlebensnachteil für die Patienten zeigt, die nicht die Dosis reduziert haben. Jetzt stellt sich mir die Frage: Wenn diese Patienten nicht die Dosis reduziert haben, dann haben sich bei ihnen wohl auch nicht so gravierende Nebenwirkungen gezeigt, sonst hätten sie ja wie die anderen die Dosis reduziert. Wie kann man sich erklären, dass hier sozusagen die Wirksamkeit scheinbar schlechter gegen Placebo ist, obwohl die Nebenwirkungen in dem Moment eigentlich tolerierbar waren?

**Herr Dr. Potthoff (Swedish Orphan Biovitrum):** Die Antwort ist eigentlich ziemlich klar. Die Patienten, die nicht auf diese Therapie angesprochen haben und sehr schnell verstarben, haben einfach keine Zeit gehabt, erst Nebenwirkungen zu bekommen. Das heißt, bevor diese Patienten überhaupt Nebenwirkungen bekommen haben, sind sie letztendlich verstorben. Diese Patienten sind also nur mit 140 mg behandelt worden. Deswegen hat man bei den Patienten, die final 140 mg haben, weniger Nebenwirkungen und auch nur einen sehr kurzen Behandlungszeitraum.

**Herr Dr. Mayer:** Vielen Dank. – Zweite Frage. Ich habe bei den Baseline Characteristics gelesen, dass die Jahre der Metastasierung festgehalten sind. Haben Sie da eine differenziertere Analyse für die Zeitdauer seit Metastasierung – ich sage jetzt einmal: größer oder kleiner zwei Jahre – gemacht? Denn wenn ich mir die Ausgangslage anschau, dann sieht man, dass wir im Median zwar vergleichbare Daten haben – in der Placebo-Gruppe nur leicht verlängerter Metastasierungszeitraum –, aber im Mittelwert jedoch eine um ein Jahr längere Metastasierungszeit im Placebo-Arm. Wie Sie eingangs gesagt haben: Nach Metastasierung ist die Krankheit ja doch sehr rasch fortschreitend. Das heißt, dann würde dieses eine Jahr Unterschied, im Mittel sozusagen schlechter bei Placebo, potenziell hoch verzerrende Ergebnisse liefern können, wenn nicht sichergestellt ist, dass die Patienten nicht irgendwie doch vergleichbar waren in den beiden Armen.

**Herr Prof. Dr. Raue (DGN – DGE):** Darauf darf ich direkt antworten. Diese zwei Jahre, egal wie – – Patienten mit langsam wachsendem metastasierendem medullärem Schilddrüsenkarzinom leben Jahrzehnte. Ich habe Patienten mit Lebermetastasen und Lungenmetasta-

sen – langsam wachsend – seit 15 Jahren mit guter Lebensqualität. Das ist eigentlich typisch für dieses Karzinom. Dann passiert irgendetwas, entweder dass die Metastase an ungünstiger Stelle liegt – Luftröhre, Speiseröhre oder so etwas –, dass man dann die Indikation sieht, dass jetzt etwas gemacht werden muss, oder dass doch das Wachstum aus einer Phase des langsamen Metastasiertseins schneller wird, aus welchen Gründen auch immer, vielleicht weil eine RET-Mutation auftritt. Sie können das also nicht so sagen. Zwei Jahre sind eigentlich ein relativ geringer Zeitraum für dieses Karzinom im Stadium der Metastasierung.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Noch einmal Herr Trilling.

**Herr Dr. Trilling (Swedish Orphan Biovitrum):** Ich würde gerne meinerseits noch eine Aussage zu dem Statement treffen, dass nämlich für die Studie eigentlich kein Endpunkt da sei. Ich glaube, wir haben hier eine Studie, die höchster Evidenz genügt. Die Tatsache, dass das PFS innerhalb des G-BA kontrovers diskutiert wird, akzeptieren wir, allerdings würde ich das Ganze nur ungern komplett wegwischen wollen; denn hier ist in der Gesamtpopulation zumindest ein Morbiditätskriterium, das wir anlegen können.

Der zweite, vielleicht wichtigere Punkt in diesem Kreis ist der, dass wir diesen ausgeprägten Trend im Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation haben. Auch das ist zwar statistisch noch nicht signifikant – zugegeben –, was aber durch die nicht gepowerte Größe dieser Gruppe bedingt ist. Letztlich haben einfach zu wenige Ereignisse im Studienzeitraum stattgefunden. Ich denke, wir haben hier ein sehr deutliches Ergebnis in einer qualitativ sehr hochwertigen Studie.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Klarstellung aus Ihrer Sicht. – Frau Grell und dann Frau Müller.

**Frau Dr. Grell:** Ich wollte anschließen an das, was Herr Professor Raue gesagt hat. Wir haben hier eine Gruppe von Patienten, die zum Teil einen sehr guten Allgemeinzustand haben, die wenig Symptomatik haben, die lange leben. Dann haben wir welche, die plötzlich rasch progredient werden.

Zu Ihrer Anmerkung zum PFS: Mich hat doch sehr erschrocken, dass Patient-reported Outcome signifikant schlechter war, so wie es im EPAR steht. Das lässt natürlich massiv Zweifel an PFS aufkommen, daran, was wir eigentlich messen: Messen wir Morphe und Marker, oder messen wir eigentlich Beschwerden des Patienten? – Ich würde Sie bitten, dazu Stellung zu nehmen.

Unabhängig davon finde ich es toll, dass Sie das überhaupt gemacht haben. Das muss ich auch noch einmal sagen.

**Herr Dr. Potthoff (Swedish Orphan Biovitrum):** Der Grund, warum die Daten, also diese MDASI-Fragebogendaten, am Anfang abgenommen haben, hat natürlich damit zu tun, dass die Patienten aufgrund des Therapiekonzeptes am Anfang eine sehr hohe Dosis erhalten haben. Aufgrund der Nebenwirkungen, die dann auftreten, auch der Schwere der Nebenwirkungen, wird dann patientenindividuell heruntertitriert, um die optimale Erhaltungsdosis zu bekommen. Das bedeutet natürlich, dass man, wenn man am Anfang diesen Fragebogen durchführt, die ganzen Nebenwirkungen sieht, die die Patienten haben. Dann, wenn die Patienten optimal eingestellt wurden, kann man das nicht mehr vergleichen bzw. dann wird das mit diesem Fragebogen nicht mehr adäquat abgebildet. Denn die Patienten, gegen die das

verglichen wird, die Placebo-Patienten, sind zu dem Zeitpunkt meistens schon aus der Studie ausgeschieden; denn sie hatten im Median nach vier Monaten einen Progress. Deswegen ist es halt sehr schwer, das mit diesen Methoden richtig abzubilden.

Was man allerdings sehen kann, ist, dass weniger als 2 Prozent der Patienten aufgrund der Nebenwirkungen, die am häufigsten auftreten und die auch am häufigsten zu einer Dosisreduktion geführt haben, die Studie abgebrochen haben. Insgesamt haben ungefähr 16 Prozent im Cabozantinib-Arm und 8 Prozent im Placebo-Arm die Studie abgebrochen. Das ist durchaus ein Bereich, der auch von anderen onkologischen Präparaten bekannt ist. Man sieht also: Am Anfang treten mehr unerwünschte Ereignisse auf, man kann sie durch Dosisreduktion in den Griff bekommen und den Patienten deswegen auch eine lange anhaltende Therapie zugutekommen lassen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell, Sie sahen bei der Antwort nicht glücklich aus. Bitte schön.

**Frau Dr. Grell:** Ich glaube, da ist ein Missverständnis. Ich rede nicht über Nebenwirkungen, sondern ich rede über Patient-reported Outcomes. Das ist etwas völlig anderes. Wenn ich die in Ihrer Antwort vorgenommene Vermengung höre, glaube ich, wir reden aneinander vorbei.

**Herr Dr. Potthoff (Swedish Orphan Biovitrum):** Diese Patient-reported Outcomes hängen ja auch durchaus mit dem Auftreten der Nebenwirkungen zusammen.

(Widerspruch von Frau Dr. Grell)

– Zum Teil schon. Also, wenn ein Patient zum Beispiel von Durchfall berichtet, wird das ja als unerwünschtes Ereignis geführt, aber auch als Patient-reported Outcome. Genauso sind zum Beispiel Luftnot oder Kurzatmigkeit bei beiden berichtet worden.

**Frau Dr. Grell:** Aber nicht alles ist über Nebenwirkungen nachweisbar. Und dem Patienten ist es egal, ob er von seinem Schilddrüsenkarzinom Durchfall hat oder von seiner Tablette. Vielleicht hatte er vorher auch gar keinen Durchfall, sondern hat es jetzt sozusagen darüber erst bekommen. Das ist ja hier die Frage. Wenn wir eine gute Lebensqualität haben – wir haben einen Langleber und haben wenig Symptomatik – und dann plötzlich ein signifikant schlechteres Ergebnis bekommen, finde ich das schon beunruhigend.

**Herr Dr. Schwenke (Swedish Orphan Biovitrum):** Vielleicht kann ich da ein bisschen zur Erhellung beitragen. Letztendlich geht es ja darum, dass im Erstzeitrahmen, das heißt zur Initialdosis und kurz danach, also innerhalb der ersten acht Wochen, die Nebenwirkungen auftreten, die dann dazu führen, dass man die Dosis reduziert. Das hat einen gravierenden Einfluss auf die Lebensqualität. Die Lebensqualität sinkt erst einmal, ganz einfach dadurch, dass diese ganzen Nebenwirkungen auftreten, die sowohl als Nebenwirkungen als auch innerhalb des MDASI berichtet werden. Das heißt, wir haben hier in der Tat eine gewisse Vermengung, die aber therapiebedingt, konzeptbedingt so auftritt. Diese Effekte sind dann ja auch im Nachhinein nicht mehr zu sehen. In späteren Verläufen, also im späteren Stadium, wenn man sich nur den Cabozantinib-Arm anschaut, hält sich dann auch die Lebensqualität. Man hat da keine weitere Reduktion der Lebensqualität mehr, sondern es bleibt auf einem Niveau. Man kann da sehr schön sehen, dass die Dosisreduktion bei den Patienten, bei denen man die Dosis reduzieren konnte, auch den entsprechenden guten Effekt zeigt, sowohl

was die Nebenwirkungen oder die unerwünschten Ereignisse als auch was die Lebensqualität oder die Patient-reported Outcomes, muss man ja sagen, angeht; deshalb Morbidität und Lebensqualität.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Rasch, bitte.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Ich fand die Anmerkung von Frau Grell etwas selektiv, denn in der Nutzenbewertung des G-BA stehen, was die PROs anbetrifft, sowohl signifikant negative, aber auch signifikant positive Ergebnisse. Das sollte man, glaube ich, noch einmal zur Diskussion stellen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Raue noch einmal dazu und dann Frau Müller.

**Herr Prof. Dr. Raue (DGN – DGE):** Die Lebensqualität spielt natürlich mit eine Rolle zur Indikation. Wir behandeln keinen Patienten, dem es gut geht, der sagt: Warum soll ich das überhaupt nehmen, mir geht es ja gut? – Wir reden hier über Patienten, denen es zunehmend schlechter geht und die natürlich auch bereit sind, gewisse Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen. Es ist ja auch Gegenstand des Aufklärungsgespräches, welche Nebenwirkungen kommen usw. und was wir dagegen machen können. So ist es dann auch in den meisten Fällen. Die Patienten fangen mit einer Dosis an, diese wird an die Nebenwirkungen angepasst, häufig wird die Dosis reduziert. Manche fangen deshalb auch schon mit einer niedrigeren Dosis an. Das Befinden ist anfänglich sicherlich schlechter, dies nivelliert sich dann aber auch.

Sie müssen auch den psychologischen Effekt berücksichtigen, wenn der Patient auf dem Röntgenbild sieht, dass das Ding kleiner wird. Er nimmt dann auch Nebenwirkungen in Kauf. Das heißt, es ist immer eine Interaktion aus Wirkungen, daraus, was der Patient will und was wir erreichen wollen. Diese Diskussion findet permanent statt. Insofern müssen Sie auch dieses psychologische Moment berücksichtigen. Wir behandeln ja nicht gegen den Willen des Patienten oder machen ihm irgendwelche Nebenwirkungen, sondern das ist ein Gespräch. Die Akzeptanz muss natürlich da sein. Wenn der Patient nicht mehr will, dann hören wir auf. Das ist doch selbstverständlich. – Oder habe auch ich Sie da falsch verstanden?

**Frau Dr. Grell:** Da haben Sie mich komplett falsch verstanden.

**Herr Prof. Dr. Raue (DGN – DGE):** Okay. Das tut mir leid.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Nachdem wir jetzt wechselseitige Entschuldigungen und Missverständnisse zur Kenntnis genommen haben, geben wir das Wort an Frau Müller und dann an Herrn Mayer.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich habe noch einen Punkt. Ich weiß, Sie haben jetzt hauptsächlich von dem positiven Trend im Overall Survival für die Gesamtgruppe gesprochen; Sie haben aber auch einen beträchtlichen Zusatznutzen für Subgruppen reklamiert. Jetzt ist meine Frage: Bevor man darüber diskutiert, ob das medizinisch sinnvoll ist, ob RET-positive Patienten, die eine besonders schlechte Prognose haben usw., eine Population sind, muss man erst einmal wissen, ob die beiden Gruppen überhaupt sauber definiert sind: Ist das trennscharf?

Diese Frage stellt sich, weil ja auch gefragt wurde: Ist die Bestimmung des RET-Mutationsstatus für diese metastasierte Situation zuverlässig?

An die medizinischen Experten richte ich die Frage: Welche Rolle spielt es? Hier wurde hauptsächlich Material aus dem Primärtumor verwendet, und da gibt es teilweise erhebliche Diskrepanzen – Sie, Herr Professor Raue, erwähnten das ja auch gerade –, wenn eine RET-Mutation auftritt. Was hat das für Auswirkungen? Inwiefern kann man davon ausgehen, dass das überhaupt eine zuverlässige Abgrenzung dieser beiden Subgruppen ist?

Dies sollten wir wissen, bevor wir darüber diskutieren, ob es medizinisch Sinn macht, die zu berücksichtigen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Zuerst für den pU Herr Potthoff und dann Herr Professor Wörmann und Herr Professor Raue.

**Herr Dr. Potthoff (Swedish Orphan Biovitrum):** An der Art und Weise, wie der RET-Mutationsstatus während der Studie bestimmt wurde, kann man sehr schön sehen, dass das eigentlich ein explorativer Endpunkt war. Die Tumorproben, die für die Bestimmung verlangt wurden, waren einmal archiviertes Material oder, wenn vorhanden, auch eine frische Gewebeprobe. Es war nicht zwingend notwendig, den Patienten frisch zu biopsieren; das werden Ihnen die Ärzte noch genau erklären. Auf jeden Fall hatte man aufgrund dieser Tatsache auch sehr viele archivierte Tumorproben, bei denen der RET-Status nicht genau bestimmt werden konnte. Dadurch gibt es einen relativ großen Anteil an Patienten, die einen unbekanntem RET-Status haben. Wenn Sie fragen, ob man die in dieser Studie klar trennen kann, muss ich sagen: So, wie das durchgeführt wurde, kann man es nicht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Müller.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Das war nicht ganz genau meine Frage. – RET-Status unbekannt oder negativ ist ja eine Gruppe. Sie sagen jetzt, dass möglicherweise ein relativ hoher Anteil von Patienten mit positivem RET-Mutationsstatus darin sein könnte, weil das Material nicht mehr ausreichend war, um diese Bestimmung durchzuführen. Das kann sein, wobei man sich dann wundert, warum es so einen Unterschied durch diese Subgruppe gibt. Das verstehe ich nicht so ganz.

Meine Frage war eher: Macht es auch einen Unterschied? Sie haben ja oft das Tumormaterial des Primärtumors verwendet. Gibt es irgendeinen Einfluss? Der Mutationsstatus in den Metastasen kann ja wohl davon abweichen. Zumindest weist die EMA darauf hin. Was hat das für eine Relevanz? Wir sind ja hier in einer metastasierten Situation.

**Herr Dr. Potthoff (Swedish Orphan Biovitrum):** Es gibt einen Unterschied, ob man das beim Primärtumor oder der Metastase untersucht. Das konnte man auch in den Daten sehen. Aber ich denke, dass die Experten besser darauf antworten können als ich.

**Herr Prof. Dr. Raue (DGN – DGE):** Ich kann vielleicht direkt darauf antworten. Wir haben so etwas schon einmal vor 15 Jahren an Primärtumor, Lymphknotenmetastase und Fernmetastase untersucht. Da ist ein Unterschied. Beim Primärtumor ist es seltener, bei der Lymphknotenmetastase etwas häufiger, und fast alle Fernmetastasen haben scheinbar diese RET-Mutation, sodass man annehmen kann, dass der RET-Status Ausdruck der schlechten Prognose, der Metastasierung ist. Es ist sicherlich nicht so, dass das medulläre Schilddrü-

senkarzinom die somatische RET-Mutation unbedingt braucht. Wir kennen eine Reihe von kleinen Tumoren, wo das nicht nachweisbar ist. Trotzdem haben wir natürlich ein medulläres Schilddrüsenkarzinom. Wir haben das immer nur als prognostisch schlechten Faktor interpretiert. Jetzt, weil die Tyrosinkinase gerade gegen RET geht, halte ich das für einen Zufall. Das heißt, wir selektionieren über dieses RET möglicherweise prognostisch schlechte Patienten, und diese sprechen möglicherweise ganz gut darauf an. Aber die anderen sprechen ja auch darauf an. Also RET ist sicherlich ein Faktor, aber ob es der entscheidende oder der wichtigste ist, das wissen die Götter.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Darf ich das auch als Antwort auf die von Frau Müller eingangs gestellt Frage auffassen, ob die Subgruppenbildung insgesamt sinnvoll ist? Denn Sie hatten in einem vorherigen Wortbeitrag ja gesagt, Herr Professor Raue, Sie hätten das Gefühl, dass hier künstlich irgendwelche Abgrenzungen getroffen würden.

**Herr Prof. Dr. Raue (DGN – DGE):** Ja, genau.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Faktum wäre: Es wirkt. Und alles andere wäre dann, sage ich einmal, von Gott gegeben oder was auch immer.

**Herr Prof. Dr. Raue (DGN – DGE):** Was auch immer. – Ja, das ist ein gewisser Hinweis. Rein methodisch war es immer so: Die Tumore sind heterogen. Sie können also in demselben Tumor auch RET-Negatives finden. So ist immer die Frage: Was für einen Teil habe ich gerade untersucht? Wie ist es methodisch gemacht worden? Wenn ich drei unterschiedliche Proben nehme und analysiere, was passiert, wenn zwei Proben positiv und eine negativ sind oder alle negativ sind oder wie auch immer? Diese Kombination können Sie sich jetzt ausdenken. Also, es ist ein methodisches Problem. Es ist sicherlich ein prognostischer Faktor, aber ob er diese entscheidende Bedeutung hat außer der Tatsache, dass das Patienten sind, die eine schlechtere Prognose haben, und vielleicht eben auch die Patienten sind, die eher in das progrediente Stadium übergehen, wissen wir nicht hundertprozentig. Das wird nur vermutet.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann, dann Herr Trilling und Herr Potthoff.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Der erste Punkt ist: Cabozantinib ist kein selektiver RET-Inhibitor. Es ist ein Multi-Kinase-Inhibitor. Und die Nebenwirkungen, die wir sehen, scheinen Substanzklasseneffekte zu sein, Diarrhoe, Hand-Fuß-Syndrom. Das passt zu den Multi-Kinase-Inhibitoren. Insofern dürfen wir RET nicht allein ins Zentrum stellen. Wir tun das, weil RET bei den familiären medullären Schilddrüsenkarzinomen so wichtig ist. Der klinische Punkt ist in den letzten Monaten ein ganz anderer gewesen. Wir haben uns die Daten deswegen so intensiv für Empfehlungen angeguckt, weil sich die Frage stellte, ob wir die nicht Mutierten mit dem Präparat nicht behandeln sollten. Das tun wir trotzdem, weil sie ganz klar ansprechen. Deswegen sind wir so kritisch mit diesen Subgruppenanalysen. Wir würden einem Patienten, der im Primärtumor die Mutation nicht hat, das nicht vorenthalten; denn alle Kliniker sehen, dass die Patienten trotzdem ansprechen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Potthoff, bitte.

**Herr Dr. Potthoff (Swedish Orphan Biovitrum):** Der Grund, warum wir diese Subgruppen gebildet haben, ist einfach der, dass wir den methodischen Vorgehensweisen des G-BA formal Genüge leisten wollten, indem wir alle Subgruppen, die in dem Zulassungsprozess gebildet wurden, ganz transparent abbilden. Wir haben das dann natürlich auf dieser Subgruppenebene so klassifiziert, um zu zeigen, was für einen Zusatznutzen das haben sollte, aber den Zusatznutzen wollen wir für die Gesamtpopulation haben, nicht nur für irgendwelche Subgruppen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Mayer, bitte.

**Herr Dr. Mayer:** Ich habe nur ganz kurz eine Nachfrage an Herrn Professor Raue bezüglich der Diskussion vorhin mit Frau Dr. Grell. Sie sagen ja, Sie würden in jedem Fall Patienten, die symptomatisch sind, die mit Leidensdruck zu Ihnen kommen, einschließen, weil die Erkrankung ja sonst sehr asymptomatisch oder langsam fortschreitet. Dies ist ja letztendlich ein deutlicher Unterschied zum Studiendesign. Hier wurden Patienten eingeschlossen, die einen radiologischen Progress hatten. Wir wissen nichts über die Symptomatik zum Zeitpunkt des Studienbeginns. War es dann überhaupt sehr glücklich, das so zu machen, wenn die Realität oder die Klinik eher sagen: „Eigentlich macht es erst Sinn, wenn wir wissen, wann die Symptome kommen“, und wenn dort gewartet wird, bis die Symptome kommen, weil die Nebenwirkungen der Therapie doch sehr hoch sind? Hier ist man das ja ganz anders angegangen.

**Herr Prof. Dr. Raue (DGN – DGE):** Das Problem ist natürlich aus Sicht des Patienten: Er hat wachsende Tumoren und wird zunehmend unsicherer, was überhaupt Sache ist. Ich will die psychische Komponente hier jetzt gar nicht weiter vertiefen, aber eine Firma muss natürlich messen können. Sie kann jetzt nicht die Depression des Patienten als Indikation zur Therapie nehmen, sondern es ist unsere Aufgabe, den Zeitpunkt zu wählen. Dazu gehören natürlich auch die ganze Tumormass, das Wachstum des Tumors und die Verfassung des Patienten. Auch der Therapiewunsch ist ganz wichtig. Wenn diese Sachen so zusammenkommen, kommt man genau auf den Punkt. Dann ist die Indikation zur Therapie aus rein klinischer Sicht gegeben. Die Studiensituation ist sicherlich etwas anderes. Ob das da in diesen Phasen so passiert ist, weiß ich nicht. Auch wir haben Patienten in diese Studie eingeschlossen, meistens aber genau unter diesem Gesichtspunkt: Die Patienten wollen es. Sie fahren auch überall hin in diese Zentren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frage beantwortet, Herr Mayer? – Ich sehe ich keine weiteren Fragen mehr. Dann würde ich Ihnen noch einmal die Gelegenheit geben, kurz die wesentlichen Ergebnisse aus Ihrer Sicht zusammenzufassen. Ich würde sagen, wir fangen mit Herrn Trilling an. Dann würde ich die Kliniker und die Verbände, vfa, BPI, vielleicht auch medac, wenn sie wollen, bitten, noch zwei, drei Sätze zu sagen, und dann können wir die Anhörung beenden. – Bitte schön, Herr Trilling.

**Herr Dr. Trilling (Swedish Orphan Biovitrum):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Wir halten Cabozantinib im Versorgungskontext für eine ausgesprochen wichtige neue Therapieoption. Dieses zugelassene Präparat beim medullären Schilddrüsenkarzinom bietet jetzt erstmals die Möglichkeit, auch Patienten, die bereits mit anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren aus-therapiert sind, weiter zu therapieren bzw. auch eine effektive First-Line-Therapie zu starten. Aufgrund der EXAM-Studie, die aus unserer Sicht sehr überzeugende Ergebnisse sowohl beim PFS wie auch beim Gesamtüberleben als ausgeprägten Trend gezeigt hat, und den gut

zu managenden Nebenwirkungen halten wir hier einen zumindest geringen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation für absolut gegeben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Aus klinischer Sicht noch Anmerkungen? – Nein. Ich sage jetzt einmal untechnisch: Der Drops ist gelutscht. Wir haben alles erörtert. BPI, vfa, medac? – Niemand mehr.

Dann ganz herzlichen Dank für die aus meiner Sicht sehr konstruktive und zielführende Anhörung. Sie waren jetzt, zumindest teilweise, zum ersten Mal hier. Wir werden uns in Zukunft sicherlich häufiger sehen. Sie haben gemerkt, dass es gar nicht so schlimm ist, hier an einer Anhörung teilzunehmen. Danke, dass Sie da waren. Ich sage: bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 11.23 Uhr