



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 6. Juni 2019

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	12
4.	Verfahrensablauf	12
5.	Beschluss	15
6.	Anhang.....	22
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	22
B.	Bewertungsverfahren	26
1.	Bewertungsgrundlagen.....	26
2.	Bewertungsentscheidung	26
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	26
2.2	Nutzenbewertung	26
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	26
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	26
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26
2.2.4	Therapiekosten.....	26
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	27
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	28
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	31
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	32
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	32
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	34
5.1	Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH	34
5.2	Stellungnahme MSD SHARP & DOHME GMBH	52

5.3	Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH.....	57
5.4	Stellungnahme Roche Pharma AG.....	65
5.5	Stellungnahme Eisai GmbH.....	71
5.6	Stellungnahme AkdÄ - Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer.....	80
5.7	Stellungnahme DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie.....	92
5.8	Stellungnahme vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	108
5.9	Stellungnahme DGVS	113
D.	Anlagen	125
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	125
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	146

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung 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

Der Wirkstoff Cabozantinib wurde am 18. August 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 12. November 2018 hat CABOMETYX, indiziert als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms (hepatocellular carcinoma, HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 10. Dezember 2018, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Cabozantinib mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2019 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie der vom IQWiG erstellten Addenda zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ 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 im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cabozantinib (Cabometyx®) gemäß Fachinformation

CABOMETYX ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms (hepato cellular carcinoma, HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Cabozantinib als Monotherapie zur Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei erwachsenen Patienten ohne kurative Therapieintention und für die eine lokoregionäre Therapie nicht in Frage kommt, die vorher Sorafenib erhalten haben, ist:

- Best-Supportive-Care

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Gemäß Zulassungsstatus stehen die Wirkstoffe Mitomycin, Sorafenib und Regorafenib zur Verfügung. Regorafenib ist derzeit in Deutschland nicht im Handel.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Es wird davon ausgegangen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionäre Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) infrage kommen.
- zu 3. Für das geplante Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:
 - Qualitätssicherungsmaßnahmen bei Protonentherapie des inoperablen hepatozellulären Karzinoms; Beschluss vom 16. Juli 2009, 27. November 2015 und 27. Juli 2017
 - Bewertung nach § 137h SGB V: Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms; Beschluss vom 16. März 2017

Für das betroffene Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor.

- zu 4. Insgesamt sind die Behandlungsmöglichkeiten im vorliegenden Anwendungsgebiet limitiert. Nach aktuell anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse gibt es für Patienten, deren fortgeschrittenes Leberzellkarzinom im Stadium Child-Pugh A zunächst mit Sorafenib therapiert worden sind, keine spezifische Standardtherapie. Nach Progress unter einer Sorafenib-Therapie soll daher nach aktuellen Leitlinienempfehlungen eine bestmögliche supportive Therapie mit dem Ziel der Linderung von Krankheitssymptomen sowie der Verbesserung der Lebensqualität erfolgen. Demgemäß stellt Best-Supportive-Care die zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cabozantinib wie folgt bewertet:

Für Cabozantinib als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms (hepatocellular carcinoma, HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der vorliegenden Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse des 3. Datenschnitts der Studie CELESTIAL zugrunde. In der randomisierten, doppelblinden Studie wird Cabozantinib + Best-Supportive-Care gegenüber Placebo + Best-Supportive-Care verglichen. Die Studie, durchgeführt in 94 Zentren in 19 Ländern, ist aktuell noch laufend. Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten die Patienten ein histologisch oder zytologisch

bestätigtes HCC sowie eine vorherige Therapie mit Sorafenib aufweisen. Zudem durfte für die Patienten ein kurativer Ansatz wie z.B. Lebertransplantation, Resektion und Radiofrequenzablation nicht mehr indiziert sein. Laut Studienprotokoll durften nur Patienten mit ECOG-Performance Status 0 oder 1 sowie mit Child-Pugh-Stadium A, einer leicht eingeschränkten Leberfunktion entsprechend, in die Studie eingeschlossen werden.

Insgesamt 773 Patienten wurden im Verhältnis 2:1 in den Verum- (N=512) bzw. Kontrollarm (N=261) randomisiert. Diese wiesen im Median ein Alter von 64 Jahren auf, 80 % waren männlich. Ca. 71 % der Patienten waren zuvor mit 1 und ca. 28 % mit 2 systemische, nicht-radiologischen Krebstherapie-Regimen behandelt worden. Eine Stratifizierung erfolgte nach Ätiologie der Erkrankung zu Studienbeginn (Hepatitis-B-Virus [HBV] mit oder ohne Hepatitis-C-Virus [HCV], HCV [ohne HBV], andere), geografischer Region (Asien, andere) und extrahepatischer Ausbreitung der Erkrankung und / oder makrovaskuläre Invasion zu Studienbeginn (Ja, Nein).

Gemäß Studienprotokoll durfte die Studienmedikation bei inakzeptabler Toxizität von 60 mg auf 40 mg bzw. von 40 mg auf 20 mg reduziert werden. Dies erfolgte bei 326 Patienten (64 %) im Cabozantinib und bei 34 Patienten (13 %) im Placebo-Arm. In beiden Armen sollten die Patienten eine unterstützende Therapie zur Linderung von Symptomen und Komplikationen erhalten, welche Schmerztherapie, Maßnahmen bei Leberdekomensation, zur Behandlung von Infektionen, zur Unterstützung der Ernährung, zur psychologischen Unterstützung und zur Behandlung von Anämie umfasste.

Auch über eine Krankheitsprogression hinaus konnte die Behandlung erfolgen, bis kein klinischer Nutzen mehr bestand gemäß Entscheidung des Arztes oder bis zum Eintreten inakzeptabler Nebenwirkungen, der Entscheidung des Patienten oder der Notwendigkeit einer anderen systemischen oder lokalen Krebstherapie.

Nach Abbruch der Studienmedikation erhielten 28 % bzw. 33 % der Patienten im Prüf- bzw. im Kontrollarm eine systemische, nicht radiologische Krebstherapie sowie 3,7 % bzw. 5,4 % eine lokal lebergerichtete, nicht radiologische Krebstherapie.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde der 3. Datenschnitt vom 1. Dezember 2017 herangezogen. Dieser stellt eine Zusatzanalyse dar, welcher im Vergleich zum 1. und 2. Datenschnitt nicht präspezifiziert war. Per Studienprotokoll war jedoch festgelegt worden, dass bei Vorliegen einer statistischen Signifikanz hinsichtlich des Gesamtüberlebens zum 1. oder 2. Datenschnitt eine Open-Label-Phase mit Crossover zum Prüfarm initiiert werden konnte. Die Signifikanz wurde zum 2. Datenschnitt am 1. Juni 2017 erreicht, ab 1. Dezember 2017 startete die Open-Label-Phase. Der 3. Datenschnitt vom 1. Dezember 2017 stellt somit den letzten Datenschnitt vor Entblindung und Crossover und zudem den längst möglichen Beobachtungszeitraum dar. Zudem war zum Zeitpunkt des vorherigen Datenschnittes die Randomisierung noch nicht vollendet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cabozantinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC vor. Bei Patienten unter Cabozantinib trat das Ereignis im Median 2,1 Monate später auf (Hazard Ratio (HR): 0,78; [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,66; 0,93]; p-Wert = 0,006). Dies wird als geringe Verlängerung der Lebenszeit eingeordnet.

Somit ergibt sich für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen, welcher in seinem Ausmaß als gering gewertet wird.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS war in der CELESTIAL Studie definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und Krankheitsprogression oder Tod durch jeglichen Grund. Die Progression wurde mittels bildgebender Verfahren anhand der RECIST-Kriterien beurteilt.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cabozantinib (HR: 0,45; [95% KI: 0,38; 0,54]; p-Wert < 0,0001). Das mediane PFS bei Patienten im Cabozantinib-Arm lag bei 4,9 Monaten und bei Patienten im Placebo-Arm bei 1,9 Monaten.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST 1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

EQ-5D VAS

Der Gesundheitszustand wird in der vorliegenden Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer sowohl a priori geplante MMRM-Auswertungen als auch Ereigniszeitanalysen in Bezug auf eine Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkten dar.

In Bezug auf die Ereigniszeitanalysen ist jedoch unsicher, ob sich diese auf eine einmalige oder eine dauerhafte Verschlechterung stützen. Weiterhin sank die Rücklaufquote bezogen auf die gesamte Studienpopulation sehr schnell und divergierte zunehmend zwischen Prüf- und Kontrollarm. Somit werden hier im Gegensatz zu vorherigen Nutzenbewertungen anstelle der Responderanalysen die MMRM-Auswertungen herangezogen.

In diesen zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil im Cabozantinib-Arm, jedoch liegt das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertsdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2.

Insgesamt zeigen sich somit keine relevanten Unterschiede für diesen Endpunkt.

Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität werden in der Studie CELESTIAL nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt. Der pharmazeutische Unternehmer legte im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens die Daten zu der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung vor. In dieser Operationalisierung erlitt in beiden Armen nahezu jeder Patient ein unerwünschtes Ereignis (Cabozantinib-Arm 99 %, Placebo-Arm 96 %).

Schwerwiegende UE

Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cabozantinib (HR: 1,31; [95 %-KI: 1,02; 1,69]; p = 0,035).

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Bezüglich des Endpunktes schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) liegt ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Cabozantinib vor (HR: 2,60; [95 %-KI: 2,13; 3,18]; $p < 0,001$). Patienten im Prüfarm waren von diesem Ereignis im Median 3,1 Monate früher betroffen.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen zuungunsten von Cabozantinib ist statistisch signifikant (HR: 1,64; [95 %-KI: 1,18; 2,28]; $p = 0,003$). Die meisten Abbrüche wegen UEs sind auf schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zurückzuführen.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Es zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Cabozantinib in Bezug auf die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (CTCAE-Grad ≥ 3), sowie die PTs (Preferred Term) „Appetit vermindert“ (CTCAE-Grad ≥ 3), „Diarrhoe“ (CTCAE-Grad ≥ 3), „Fatigue“ (CTCAE-Grad ≥ 3), „Hypertonie“ (CTCAE-Grad ≥ 3), „palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom“ (CTCAE-Grad ≥ 3), „Schleimhautentzündung“ (UEs) und Stomatitis (UEs).

In der Gesamtbetrachtung der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich somit ausschließlich negative Effekte von Cabozantinib gegenüber BSC. Diese zeigen sich insbesondere in Bezug auf schwere UEs und Abbrüche wegen UEs.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib zur Behandlung von Patienten mit Leberzellkarzinom, die zuvor mit Sorafenib behandelt worden waren, liegen aus der Studie CELESTIAL Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigt sich ein Vorteil von Cabozantinib + BSC gegenüber Placebo + BSC, welcher in seinem Ausmaß als gering eingestuft wird.

Für den Endpunkt Morbidität liegen ausschließlich Daten erhoben mittels EQ-5D VAS vor. In den MMRM-Analysen liegt ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Cabozantinib vor. Jedoch kann nicht abgeleitet werden, dass dieser Effekt relevant ist. Insgesamt wird somit kein Nachteil festgestellt.

Die Lebensqualität der Patienten wurde in der Studie nicht erhoben. Eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität ist daher nicht möglich. Aussagen zur Lebensqualität sowie zur Morbidität werden insbesondere in der hier vorliegenden palliativen, fortgeschrittenen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen ausschließlich negative Effekte von Cabozantinib + BSC gegenüber Placebo + BSC vor. Hierbei zeigen sich eine Zunahme an schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und zudem eine erhöhte Rate an Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse, die insgesamt als ein relevanter Nachteil gewertet werden, weshalb ein geringerer Nutzen in der Kategorie Nebenwirkungen festgestellt wird.

In der Gesamtbewertung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass zwar ein relevanter Nachteil hinsichtlich des Endpunktes Nebenwirkungen besteht, dieser jedoch den Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht gänzlich in Frage stellt. Somit wird für Cabozantinib in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit Leberzellkarzinom ohne kurative Therapieintention und für die eine lokoregionäre Therapie nicht in Frage kommt, die vorher Sorafenib erhalten haben, ein geringer Zusatznutzen im Vergleich zu Best-Supportive-Care festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung beruht auf Ergebnissen eines randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Endpunktspezifisch wird für die Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs das Verzerrungspotential ebenfalls als niedrig eingeschätzt. Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft. Mehr als 10 % der Patienten wurden nicht in die Auswertung miteinbezogen. Zudem sank die Rücklaufquote, welche nur auf Patienten unter Behandlung und nicht auf alle in der Studie bezogenen Patienten bezogen war, frühzeitig stark und divergierte in beiden Behandlungsarmen zunehmend.

In der vorliegenden Indikation – einer palliativen Therapiesituation bei einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung mit einer limitierten Überlebenszeit der Patienten – werden Daten zur Morbidität und Lebensqualität grundsätzlich ein hoher Stellenwert in der Nutzenbewertung beigemessen. In der vorliegenden Bewertung, in der eine moderate Verlängerung der Überlebenszeit einer signifikanten Zunahme von teils schweren Nebenwirkungen gegenübersteht, wiegen die fehlenden Daten zur Lebensqualität der Patienten schwer. Weiterhin sind auch die Daten zur Morbidität auf die mittels EQ 5D-VAS erhobenen Daten beschränkt. In den Stellungnahmen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde zudem durch klinische Experten betont, dass eine vollumfängliche Bewertung in dieser Therapiesituation nur unter Berücksichtigung von entsprechenden Daten zu patientenberichteten Endpunkten vollzogen werden könnte.

Unter Berücksichtigung dieser relevanten Unsicherheiten lässt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen von Cabozantinib ableiten.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Cabozantinib in einem neuen Anwendungsgebiet:

„CABOMETYX ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms (hepato cellular carcinoma, HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Best-Supportive-Care (BSC) bestimmt.

Für die Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der laufenden, randomisierten, verblindeten Studie CELESTIAL vor. In dieser wird Cabozantinib + BSC gegenüber Placebo + BSC verglichen.

Hinsichtlich der Mortalität führt Cabozantinib im Vergleich zu BSC zu einer geringen Verlängerung der Lebenszeit.

Bezüglich der Kategorie Morbidität zeigt sich kein relevanter Unterschied in den Daten zum Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS zwischen Cabozantinib und BSC.

Daten zur Lebensqualität werden in der Studie CELESTIAL nicht erhoben. In der vorliegenden Therapiesituation kommt diesen ebenso wie umfangreicheren Daten zur Morbidität jedoch eine hohe Bedeutung zu.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich ausschließlich Nachteile unter Cabozantinib.

In der Gesamtbewertung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass zwar ein relevanter Nachteil bei den Nebenwirkungen vorliegt, dieser jedoch den Vorteil des Gesamtüberlebens nicht gänzlich in Frage stellt.

Somit wird ein geringer Zusatznutzen festgestellt. Aufgrund von relevanten Unsicherheiten, die sich unter anderem aus den fehlenden Lebensqualitätsdaten sowie nur limitierten Daten

zur Morbidität ergeben, wird hinsichtlich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden bezüglich der Patientenzahl die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die Berechnungen sind zwar grundsätzlich mit Unsicherheiten verbunden, liegen jedoch in einer plausiblen Größenordnung. Insbesondere besteht eine große Unsicherheit in Bezug auf die Berechnung des Anteils der Patienten, welche nach Behandlung mit Sorafenib für eine weitere systemische Therapie infrage kommen. Dieser beruht auf einer Expertenschätzung ohne Angabe epidemiologischer Daten (Frenette et al. 2016)², aus welcher eine sehr weite Spanne von 50 – 100 % resultiert.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cabometyx® (Wirkstoff: Cabozantinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. März 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_de.pdf

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

In die Studie wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, welche ein Child-Pugh-Stadium A aufwiesen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2019).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

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

² Frenette CT, Lencioni R, Finn RS. Novel second-line treatments for hepatocellular carcinoma: discussion. Clin Adv Hematol Oncol 2016; 14(Suppl 12): 1-16.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cabozantinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cabozantinib	60 mg	60 mg	1 x 60 mg	365	365 x 60 mg
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cabozantinib	30 FTA	6.269,32 €	1,77 €	354,77 €	5.912,78 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren 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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. August 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 10. Dezember 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cabozantinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 11. Dezember 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der

Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Cabozantinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. März 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. April 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 24. April 2019 statt.

Mit Schreiben vom 24. April 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Die vom IQWiG erstellten Addenda wurden dem G-BA am 15. Mai 2019 übermittelt.

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 28. Mai 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. April 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. April 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	29. April 2019 14. Mai 2019 21. Mai 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Juni 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Juni 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



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

Vom 6. Juni 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2019 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 12. Juni 2019 (BAnz AT 27.06.2019 B4), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Cabozantinib gemäß dem Beschluss vom 6. Dezember 2018 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Cabozantinib

Beschluss vom: 6. Juni 2019
In Kraft getreten am: 6. Juni 2019
BANz AT 09.07.2019 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. November 2018):

CABOMETYX ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms (hepato cellular carcinoma, HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit Leberzellkarzinom ohne kurative Therapieintention und für die eine lokoregionäre Therapie nicht in Frage kommt, die vorher Sorafenib erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

Erwachsene Patienten mit Leberzellkarzinom ohne kurative Therapieintention und für die eine lokoregionäre Therapie nicht in Frage kommt, die vorher Sorafenib erhalten haben

Studie CELESTIAL:

Cabozantinib + Best-Supportive-Care vs. Placebo + Best-Supportive-Care, 3. Datenschnitt

Mortalität

Endpunkt	Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamtüberleben	512	10,3 [9,1; 11,6] 381 (74,4 ^c)	261	8,2 [6,9; 9,6] 197 (75,5 ^c)	0,78 [0,66; 0,93] 0,006 + 2,1 Monate

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-85) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Cabozantinib + Best-Supportive-Care			Placebo + Best-Supportive-Care			Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>		N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Progressionsfreies Überleben^d							
	512	4,9 [3,8; 5,5] 414 (81)		261	1,9 [1,9; 2,0] 241 (92)		0,45 [0,38; 0,54] < 0,0001 + 3,0 Monate
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SE) ^f	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SE) ^f	MD [95 %-KI] p-Wert ^f
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
Mittlere Änderung zu Studienende gegenüber Studienbeginn ^g	447	k. A. ^h	-7,35 (1,37)	242	k. A. ^h	-2,77 (1,52)	-4,59 [k. A.] < 0,001 Hedges' g ⁱ : -0,26 [-0,41; -0,10]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt
Nicht erhoben

Nebenwirkungen

Endpunkt	Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)^{k,l}					
	509	8,0 [7,0; 9,0] 505 (99)	261	15,0 [14,0; 16,0] 250 (96)	2,23 [1,88; 2,63]

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^l					
	509	10,8 [6,9; 13,3] 230 (45,2 ^c)	261	10,5 [6,9; 27,9] 86 (33,0 ^c)	1,31 [1,02; 1,69] 0,035 -0,3 Monate
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)^l					
	509	1,0 [1,0; 1,1] 428 (84,1 ^c)	261	4,1 [3,7; 5,6] 132 (50,6 ^c)	2,60 [2,13; 3,18] < 0,001 -3,1 Monate
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse^l					
	509	19,7 [13,5; n. b.] 176 (34,6 ^c)	261	n. e. [12,6; n. b.] 46 (17,6 ^c)	1,64 [1,18; 2,28] 0,003
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)					
	509	n. e. 46 (9,0)	261	n. e. 5 (1,9)	4,10 [1,62; 10,37] 0,001
Appetit vermindert (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)					
	509	n. e. 29 (5,7)	261	n. e. 2 (0,8)	5,75 [1,36; 24,27] 0,007
Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)					
	509	n. e. 49 (9,6)	261	n. e. [15,4; n. b.] 4 (1,5)	5,34 [1,92; 14,86] < 0,001
Fatigue (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)					
	509	n. e. 56 (11,0 ^c)	261	n. e. 10 (3,8)	2,66 [1,35; 5,24] 0,003
Hypertonie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)					
	509	n. e. [21,9; n. b.] 81 (15,9 ^c)	261	n. e. 5 (1,9)	8,31 [3,36; 20,54] < 0,001
palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)					
	509	n. e. 85 (16,7 ^c)	261	n. e. 0 (0)	n. b. ^m < 0,001
Schleimhautentzündung (PT, UEs)					
	509	n. e. 70 (13,8 ^c)	261	n. e. 5 (1,9)	7,40 [2,98; 18,35] < 0,001

Stomatitis (PT, UEs)					
	509	n. e. 70 (13,8 ^c)	261	n. e. 5 (1,9)	7,34 [2,96; 18,21] < 0,001

^a HR, KI: stratifiziertes Cox-Regressionsmodell; p-Wert: stratifizierter log-Rank Test; Stratifizierungsfaktoren: Ätiologie der Erkrankung (HBV [mit oder ohne HCV], HCV [ohne HBV], Andere), geografische Region (Asien, Andere) und extrahepatische Ausbreitung der Erkrankung und / oder makrovaskuläre Invasion (Ja, Nein)

^b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^c Berechnung des IQWIG

^d Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

^e Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden

^f MMRM stratifiziert nach den Faktoren Ätiologie der Erkrankung (HBV [mit oder ohne HCV], HCV [ohne HBV], Andere), geografische Region (Asien, Andere) und extrahepatische Ausbreitung der Erkrankung und / oder makrovaskuläre Invasion (Ja, Nein)

^g negative Werte bedeuten eine Verschlechterung des Gesundheitszustands

^h Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts vom 01. Juni 2017 lagen für die bis zu diesem Zeitpunkt randomisierten Patientinnen und Patienten folgende Werte zu Studienbeginn vor: 73,53 (18,9) im Cabozantinib-Arm und 76,15 (16,22) im Vergleichsarm.

ⁱ Effektschätzung für das Hedges' g: Quotient aus Mittelwertdifferenz und der gepoolten Standardabweichung aus beiden Behandlungsarmen zum Ausgangswert

^k Daten aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers

^l ohne Progress der Grunderkrankung

^m HR-Berechnungen nicht möglich; Relatives Risiko (RR) bei umgedrehter Effektrichtung: 0,01 ([95 %-KI]: 0,00; 0,18), Berechnung des IQWIG

Verwendete Abkürzungen:
 AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertsdifferenz; MMRM = gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = Preferred Term; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SOC = Systemorganklasse; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

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

Erwachsene Patienten mit Leberzellkarzinom ohne kurative Therapieintention und für die eine lokoregionäre Therapie nicht in Frage kommt, die vorher Sorafenib erhalten haben

ca. 1 280 – 4 900 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cabometyx® (Wirkstoff: Cabozantinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. März 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_de.pdf

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

In die Studie wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, welche ein Child-Pugh-Stadium A aufwiesen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit Leberzellkarzinom ohne kurative Therapieintention und für die eine lokoregionäre Therapie nicht in Frage kommt, die vorher Sorafenib erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cabozantinib	71.938,82 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Mai 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 6. Juni 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Juni 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 9. Juli 2019
BAnz AT 09.07.2019 B2
Seite 1 von 4

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
(neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom)**

Vom 6. Juni 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2019 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 12. Juni 2019 (BAnz AT 27.06.2019 B4), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Cabozantinib gemäß dem Beschluss vom 6. Dezember 2018 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Cabozantinib

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. November 2018):

CABOMETYX ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms (hepato cellular carcinoma, HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit Leberzellkarzinom ohne kurative Therapieintention und für die eine lokoregionäre Therapie nicht in Frage kommt, die vorher Sorafenib erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

Erwachsene Patienten mit Leberzellkarzinom ohne kurative Therapieintention und für die eine lokoregionäre Therapie nicht in Frage kommt, die vorher Sorafenib erhalten haben

Studie CELESTIAL:

Cabozantinib + Best-Supportive-Care vs. Placebo + Best-Supportive-Care, 3. Datenschnitt

Mortalität

Endpunkt	Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamtüberleben	512	10,3 [9,1; 11,6] 381 (74,4 ^c)	261	8,2 [6,9; 9,6] 197 (75,5 ^c)	0,78 [0,66; 0,93] 0,006 + 2,1 Monate

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-85) sofern nicht anders indiziert.



Morbidity

Endpunkt	Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b

Progressionsfreies Überleben^d

	512	4,9 [3,8; 5,5] 414 (81)	261	1,9 [1,9; 2,0] 241 (92)	0,45 [0,38; 0,54] < 0,0001 + 3,0 Monate
--	-----	-------------------------------	-----	-------------------------------	--

	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE) ^f	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE) ^f	MD [95 %-KI] p-Wert ^f
--	----------------	--	--	----------------	--	--	-------------------------------------

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Mittlere Änderung zu Studienende gegenüber Studienbeginn ^g	447	k. A. ^h	-7,35 (1,37)	242	k. A. ^h	-2,77 (1,52)	-4,59 [k. A.] < 0,001 Hedges' g ⁱ : -0,26 [-0,41; -0,10]
--	-----	--------------------	-----------------	-----	--------------------	-----------------	---

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt

Nicht erhoben

Nebenwirkungen

Endpunkt	Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a

Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)^{k, l}

	509	8,0 [7,0; 9,0] 505 (99)	261	15,0 [14,0; 16,0] 250 (96)	2,23 [1,88; 2,63]
--	-----	-------------------------------	-----	----------------------------------	----------------------

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^l

	509	10,8 [6,9; 13,3] 230 (45,2 ^c)	261	10,5 [6,9; 27,9] 86 (33,0 ^c)	1,31 [1,02; 1,69] 0,035 -0,3 Monate
--	-----	---	-----	--	--

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)^l

	509	1,0 [1,0; 1,1] 428 (84,1 ^c)	261	4,1 [3,7; 5,6] 132 (50,6 ^c)	2,60 [2,13; 3,18] < 0,001 -3,1 Monate
--	-----	---	-----	---	--

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse^l

	509	19,7 [13,5; n. b.] 176 (34,6 ^c)	261	n. e. [12,6; n. b.] 46 (17,6 ^c)	1,64 [1,18; 2,28] 0,003
--	-----	---	-----	---	-------------------------------



Endpunkt	Cabozantinib + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)					
	509	n. e. 46 (9,0)	261	n. e. 5 (1,9)	4,10 [1,62; 10,37] 0,001
Appetit vermindert (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)					
	509	n. e. 29 (5,7)	261	n. e. 2 (0,8)	5,75 [1,36; 24,27] 0,007
Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)					
	509	n. e. 49 (9,6)	261	n. e. [15,4; n. b.] 4 (1,5)	5,34 [1,92; 14,86] < 0,001
Fatigue (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)					
	509	n. e. 56 (11,0 ^c)	261	n. e. 10 (3,8)	2,66 [1,35; 5,24] 0,003
Hypertonie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)					
	509	n. e. [21,9; n. b.] 81 (15,9 ^c)	261	n. e. 5 (1,9)	8,31 [3,36; 20,54] < 0,001
palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)					
	509	n. e. 85 (16,7 ^c)	261	n. e. 0 (0)	n. b. ^m < 0,001
Schleimhautentzündung (PT, UEs)					
	509	n. e. 70 (13,8 ^c)	261	n. e. 5 (1,9)	7,40 [2,98; 18,35] < 0,001
Stomatitis (PT, UEs)					
	509	n. e. 70 (13,8 ^c)	261	n. e. 5 (1,9)	7,34 [2,96; 18,21] < 0,001

a HR, KI: stratifiziertes Cox-Regressionsmodell; p-Wert: stratifizierter log-Rank Test; Stratifizierungsfaktoren: Ätiologie der Erkrankung (HBV [mit oder ohne HCV], HCV [ohne HBV], Andere), geografische Region (Asien, Andere) und extrahepatische Ausbreitung der Erkrankung und/oder makrovaskuläre Invasion (Ja, Nein)

b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

c Berechnung des IQWiG

d Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

e Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden

f MMRM stratifiziert nach den Faktoren Ätiologie der Erkrankung (HBV [mit oder ohne HCV], HCV [ohne HBV], Andere), geografische Region (Asien, Andere) und extrahepatische Ausbreitung der Erkrankung und/oder makrovaskuläre Invasion (Ja, Nein)

g negative Werte bedeuten eine Verschlechterung des Gesundheitszustands

h Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts vom 1. Juni 2017 lagen für die bis zu diesem Zeitpunkt randomisierten Patientinnen und Patienten folgende Werte zu Studienbeginn vor: 73,53 (18,9) im Cabozantinib-Arm und 76,15 (16,22) im Vergleichsarm

i Effektschätzung für das Hedges' g: Quotient aus Mittelwertdifferenz und der gepoolten Standardabweichung aus beiden Behandlungsarmen zum Ausgangswert

k Daten aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers



- l ohne Progress der Grunderkrankung
- m HR-Berechnungen nicht möglich; Relatives Risiko (RR) bei umgedrehter Effektrichtung: 0,01 ([95 %-KI]: 0,00; 0,18), Berechnung des IQWiG

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertsdifferenz; MMRM = gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = Preferred Term; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SOC = Systemorganklasse; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

- 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
Erwachsene Patienten mit Leberzellkarzinom ohne kurative Therapieintention und für die eine lokoregionäre Therapie nicht in Frage kommt, die vorher Sorafenib erhalten haben
ca. 1 280 bis 4 900 Patienten

- 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cabometyx® (Wirkstoff: Cabozantinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. März 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_de.pdf

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

In die Studie wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, welche ein Child-Pugh-Stadium A aufwiesen.

- 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit Leberzellkarzinom ohne kurative Therapieintention und für die eine lokoregionäre Therapie nicht in Frage kommt, die vorher Sorafenib erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cabozantinib	71 938,82 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 6. Juni 2019 in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Juni 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. Dezember 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Cabozantinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. März 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Die vom IQWiG erstellten Addenda zur Nutzenbewertung wurden dem G-BA am 16. Mai 2019 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 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 (ggf.: sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung) zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 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"

2.2.2 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 Patienten-gruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 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 (neues Anwendungsgebiet: Leberzellkarzinom) - Gemeinsamer Bundesausschuss
Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: Leberzellkarzinom)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: Leberzellkarzinom)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Cabozantinib
- **Handelsname:** Cabometyx®
- **Therapeutisches Gebiet:** Leberzellkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Ipsen Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.12.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.03.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.04.2019
- **Beschlussfassung:** Anfang Juni 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-12-15-D-418)

- [Modul 1 \(183,3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2815/2018-12-10_Modul1_Cabozantinib.pdf)
- [Modul 2 \(459,5 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2816/2018-12-10_Modul2_Cabozantinib.pdf)
- [Modul 3 \(723,7 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2817/2018-12-10_Modul3C_Cabozantinib.pdf)
- [Modul 4 \(107,5 MB, PDF\)](#)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/422/>

15.03.2019

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(927,1 kB, PDF\)](#)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2820/2018-12-15_Informationen-zVT_Cabozantinib_D-418.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Cabozantinib (Cabometyx®)

CABOMETYX ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Cabozantinib als Monotherapie zur Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei erwachsenen Patienten ohne kurative Therapieintention und für die eine lokoregionäre Therapie nicht in Frage kommt, die vorher Sorafenib erhalten haben, ist:

- Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Stand der Information: Oktober 2018

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.03.2019 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(965,3 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2819/2018-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Cabozantinib_D-418.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.04.2019
- Mündliche Anhörung: 23.04.2019

Bitte melden Sie sich bis zum 15.04.2019 [per E-Mail](#)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

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)

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 **05.04.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/> (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Cabozantinib%20-%202018-12-15-D-418>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Cabozantinib - 2018-12-15-D-418*). 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 23.04.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.04.2019 unter 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: Anfang Juni 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.08.2014 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/127/)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/127/>)
- [Verfahren vom 01.11.2016 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/267/)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/267/>)
- [Verfahren vom 15.10.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/323/)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/323/>)
- [Verfahren vom 15.06.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/371/)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/371/>)

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24.04.2019 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Ipsen Pharma GmbH	05.04.2019
MSD SHARP & DOHME GMBH	04.04.2019
Lilly Deutschland GmbH	04.04.2019
Roche Pharma AG	04.04.2019
Eisai GmbH	05.04.2019
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	05.04.2019
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	05.04.2019
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.04.2019
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	05.04.2019

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Ipsen Pharma GmbH						
Hessler, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Schwenke, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Wilke, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Eitel, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Hohnhorst, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Barth, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lilly Deutschland GmbH						
Tangermann, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Friedel, Fr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Roche Pharma AG						
Bender, Fr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Pfefferkorn, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Eisai GmbH						
Lendemans, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Dahlems, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten						
Bitzer, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Kumpf, H	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH

Datum	5. April 2019
Stellungnahme zu	Cabozantinib-L-malat/Cabometyx®
Stellungnahme von	Ipsen Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das von Ipsen Pharma GmbH (pU) am 10. Dezember 2018 beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereichte Dossier zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Cabozantinib-L-malat, im Folgenden Cabozantinib genannt, bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet „Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden“ (Ipsen Pharma GmbH, 2019b).</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde festgelegt als Best Supportive Care (BSC), worunter eine Therapie verstanden wird, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (G-BA, 2018).</p> <p>Im von Ipsen Pharma GmbH vorgelegten Dossier wird der Zusatznutzen von Cabozantinib im Vergleich zur zVT Best Supportive Care anhand der direktvergleichenden Phase-III-Studie CELESTIAL abgeleitet.</p> <p>Der Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care begründet sich auf der beträchtlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens bei einem geringeren Nutzen im Verträglichkeitsprofil, woraus sich insgesamt ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen ableiten lässt (Ipsen Pharma GmbH, 2019b).</p> <p>Am 15. März 2019 hat der G-BA auf seiner Internetseite die Bewertung des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die Kommentierungen zu den spezifischen Anmerkungen verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(IQWiG) zu dem von der Ipsen Pharma GmbH eingereichten Nutzendossier für Cabozantinib in der Indikation Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, veröffentlicht (IQWiG, 2019).</p> <p>Das IQWiG sieht hier insgesamt basierend auf den Ergebnissen der Studie CELESTIAL einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen (IQWiG, 2019).</p> <p>Ipsen Pharma GmbH stimmt dem IQWiG hinsichtlich des Vorliegens eines Hinweises auf einen Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu.</p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme adressiert Ipsen Pharma GmbH vom IQWiG angemerkte spezifische Aspekte mit folgenden Schlüsselpositionen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Datenschnitte• Berücksichtigung der Endpunkte progressionsfreies Überleben und Ansprechen• Gesamtrate unerwünschter Ereignisse• Bewertung des EQ-5D-VAS anhand der Responderanalysen• Zielpopulation	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

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. 12, Z. 25 – 29	<p>Anmerkung des IQWiG zu den Datenschnitten:</p> <p>„Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der 3. Datenschnitt zum 01.12.2017 herangezogen. Zu diesem Datenschnitt liegen für alle eingeschlossenen Endpunkte Auswertungen vor. Dies weicht vom Vorgehen des pU insoweit ab, als dass dieser den 2. und den 3. Datenschnitt gemeinsam heranzieht. Ergebnisse zum 1. Datenschnitt legt der pU für den Endpunkt Gesamtüberleben als Sensitivitätsanalyse vor.“ (IQWiG, 2019)</p> <p>Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH:</p> <p>Aus Sicht von Ipsen Pharma GmbH ist die Ableitung des Zusatznutzens basierend auf dem 3. Datenschnitt (1. Dezember 2017) möglich. Zusätzlich sollte jedoch auch der 2. Datenschnitt (1. Juni 2017) berücksichtigt werden, da dieser a priori als 2. Interimsanalyse geplant war. Bei Betrachtung beider Datenschnitte zeigen sich für alle Endpunkte robuste und konsistente Ergebnisse, was die Aussagekraft der CELESTIAL-Studie und das Vorliegen eines Zusatznutzens unterstreicht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Ipsen Pharma GmbH schlägt vor, zur Ableitung des Zusatznutzens die beiden Datenschnitte vom 1. Juni und 1. Dezember 2017 heran-</p>	<p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde der 3. Datenschnitt vom 1. Dezember 2017 herangezogen. Dieser stellt eine Zusatzanalyse dar, welcher im Vergleich zum 1. und 2. Datenschnitt nicht präspezifiziert war. Per Studienprotokoll war jedoch festgelegt worden, dass bei Vorliegen einer statistischen Signifikanz hinsichtlich des Gesamtüberlebens zum 1. oder 2. Datenschnitt eine Open-Label-Phase mit Crossover zum Prüfarm initiiert werden konnte. Die Signifikanz wurde zum 2. Datenschnitt am 1. Juni 2017 erreicht, ab 1. Dezember 2017 startete die Open-Label-Phase. Der 3. Datenschnitt vom 1. Dezember 2017 stellt somit den letzten Datenschnitt vor Entblindung und Crossover und zudem den längst möglichen Beobachtungszeitraum dar. Zudem war zum Zeitpunkt des vorherigen Datenschnittes die Randomisierung noch nicht vollendet.</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

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)
	zuziehen. Für beide Datenschnitte zeigt sich konsistent ein Zusatznutzen von Cabozantinib.	
S. 35	<p>Anmerkung des IQWiG zum progressionsfreien Überleben (PFS) und Ansprechen:</p> <p>„Die Beurteilung der Progression für den Endpunkt PFS beruht ausschließlich auf bildgebenden Verfahren und nicht auf einer von den Patientinnen und Patienten wahrnehmbaren Symptomatik. Aus dieser Operationalisierung ergibt sich keine Patientenrelevanz für den Endpunkt PFS. Auch die Berücksichtigung des PFS durch die EMA, ist kein Nachweis für die Patientenrelevanz dieses Endpunkts.“ (IQWiG, 2019)</p> <p>„Die Ausführungen des pU beschreiben das Gesamtansprechen als Surrogat für Gesamtüberleben und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Das Gesamtüberleben wurde in der Studie CELESTIAL jedoch als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die vom pU genannte Quelle zum Zusammenhang von Gesamtansprechen und gesundheitsbezogener Lebensqualität ist nicht geeignet, die Validität des Gesamtansprechens als Surrogat für diesen Endpunkt zu belegen. Beispielsweise wurden Patientinnen und Patienten mit HCC in dieser Quelle nicht untersucht [10].“ (IQWiG, 2019)</p> <p>Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH:</p> <p>Das Ziel einer palliativen Krebstherapie ist das Hinauszögern eines erneuten Rezidivs sowie des Auftretens von tumorassoziierten</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS war in der CELESTIAL Studie definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und Krankheitsprogression oder Tod durch jeglichen Grund. Die Progression wurde mittels bildgebender Verfahren anhand der RECIST-Kriterien beurteilt.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cabozantinib (HR: 0,45; [95% KI: 0,38; 0,54]; p-Wert < 0,0001). Das mediane PFS bei Patienten im Cabozantinib-Arm lag bei 4,9 Monaten und bei Patienten im Placebo-Arm bei 1,9 Monaten.</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“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST 1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

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>Symptomen und der daraus resultierenden Notwendigkeit einer weiteren Therapie mit weiteren therapieassoziierten Nebenwirkungen (Herschbach et al., 2004).</p> <p>Progression des fortgeschrittenen Leberzellkarzinoms kann sowohl das Fortschreiten oder Entstehen einer Metastasierung als auch die Vergrößerung eines nicht resektablen Primärtumors bedeuten. Dies kann zur Folge haben, dass weitere Interventionen erforderlich sind und sich sowohl krankheits- als auch behandlungsassoziierte Symptome verstärken und eine direkt spürbare Belastung für den Patienten darstellen.</p> <p>Die Angst vor der Progression des Tumors ist eine starke psychosoziale Belastung für die unheilbar kranken Patienten (Herschbach et al., 2004). Krankheitsprogress bedeutet für die Patienten eine erneute Konfrontation mit der lebensbedrohlichen Diagnose, weitere langwierige und nebenwirkungsreiche Behandlungen sowie schwerwiegende körperliche und seelische Folgen. Unabhängig von der Art der Messung des Progresses einer Krebserkrankung, spürt der Patient die direkten Folgen eines Krankheitsprogresses.</p> <p>Entsprechend wird von der EMA neben dem Gesamtüberleben das progressionsfreie Überleben als eigenständiger und patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (EMA, 2008, 2017). Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben wurde in der CELESTIAL-Studie als Zeit von der Randomisierung bis zur Progression der</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

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>Erkrankung oder bis zum Tod jeglicher Ursache (bei Patienten ohne vorherigen Progress) operationalisiert und schließt somit die Mortalität mit ein.</p> <p>Die Gesamtansprechrates ist ein Maß für die Remission der Erkrankung. Das Tumoransprechen und die Tumorstabilisierung stehen im engen Zusammenhang mit der Progression der Erkrankung. Besonders, wenn lebenswichtige Organe, wie beispielsweise die Leber, durch den Tumor betroffen sind, ist eine unmittelbare Kontrolle der Progression wichtig. Daher sehen viele Patienten und Ärzte sowohl eine schnelle und effektive Tumorkontrolle als auch das Verzögern der Tumorprogression als vorteilhaft. Der Endpunkt Tumoransprechen wird als Gesamtansprechrates operationalisiert. Entsprechend der Vorgaben des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) wurde das Tumoransprechen nach internationalen Standards definiert (EMA, 2017). Die Gesamtansprechrates ist ein Maß für die Remission der Erkrankung.</p> <p>Ipsen Pharma GmbH ist bekannt, dass die Anerkennung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtansprechens innerhalb des G-BA kontrovers diskutiert wird, vertritt jedoch die Ansicht, dass beide Endpunkte valide und patientenrelevant sind und deshalb zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden können.</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

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>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p>	
S.36	<p>Anmerkung des IQWiG zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE) „Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs sollte daher lediglich ergänzend dargestellt werden, jedoch liegen keine Ergebnisse vor.“ (IQWiG, 2019)</p> <p>Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH: Im Rahmen dieser Stellungnahme legt Ipsen Pharma GmbH ergänzend die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) vor. Bis zum 1. Dezember 2017 trat bei 505 Patienten (99 %) im Cabozantinib+BSC-Arm und 250 Patienten (96 %) im Placebo+BSC-Arm mindestens ein UE ohne Erfassung eines Progresses der Grunderkrankung auf. Die mediane Zeit [95%-Konfidenzintervall (KI)] bis zum ersten UE war im Cabozantinib+BSC-Arm mit 8,0 [7,0; 9,0] Tagen kürzer als im Placebo+BSC-Arm mit 15,0 [14,0; 16,0] Tagen (Hazard Ratio (HR) [95%-KI]: 2,23 [1,88; 2,63]). Die Ergebnisse für den Datenschnitt am 1. Juni 2017 sind konsistent (siehe Tabelle 1). Da auch</p>	<p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i> Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt. Der pharmazeutische Unternehmer legte im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens die Daten zu der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung vor. In dieser Operationalisierung erlitt in beiden Armen nahezu jeder Patient ein unerwünschtes Ereignis (Cabozantinib-Arm 99 %, Placebo-Arm 96 %).</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

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>Ereignisse enthalten sind, die nicht als patientenrelevant gelten, werden diese Ergebnisse nur deskriptiv dargestellt.</p> <p>Abbildung 1 und Abbildung 2 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten UE für beide Auswertungszeitpunkte dar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p>	
S.38	<p>Anmerkung des IQWiG zum EQ-5D VAS</p> <p>„Weiterhin legt der pU Ereigniszeitanalysen zu Patientinnen und Patienten mit einer definitiven Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte auf der VAS gegenüber dem Ausgangswert vor, zeigt jedoch die Validität dieser Responsekriterien nicht.“ (IQWiG, 2019)</p> <p>„Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) legt der pU jedoch nur Subgruppenanalysen für die Auswertung über die Zeit bis zur Verschlechterung vor, nicht aber für die in der Nutzenbewertung herangezogene MMRM-Auswertung. Subgruppenanalysen zu spezifischen UEs liegen nicht vor.“ (IQWiG, 2019)</p> <p>Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH:</p> <p>Die Grenzen für die minimale relevante Differenz (MCID) von 7 mm und 10 mm wurde in diversen Verfahren vom G-BA als adäquat erachtet, zuletzt z.B. im Verfahren zu Lenvatinib im Anwendungsgebiet Hepatozelluläres Karzinom (Beschluss vom 22.</p>	<p>EQ-5D VAS</p> <p>Der Gesundheitszustand wird in der vorliegenden Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer sowohl a priori geplante MMRM-Auswertungen als auch Ereigniszeitanalysen in Bezug auf eine Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkten dar.</p> <p>In Bezug auf die Ereigniszeitanalysen ist jedoch unsicher, ob sich diese auf eine einmalige oder eine dauerhafte Verschlechterung stützen. Weiterhin sank die Rücklaufquote bezogen auf die gesamte Studienpopulation sehr schnell und divergierte zunehmend zwischen Prüf- und Kontrollarm. Somit werden hier im Gegensatz zu vorherigen Nutzenbewertungen anstelle der Responderanalysen die MMRM-Auswertungen herangezogen.</p> <p>In diesen zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil im Cabozantinib-Arm, jedoch liegt das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertsdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2.</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

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>März 2019). Hier heißt es: „Vor dem Hintergrund, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.“ (G-BA, 2019b)</p> <p>Die Validität der MCIDs wurde in der Publikation von Pickard et al. et al., 2007 dargelegt.</p> <p>Im Rahmen dieser Stellungnahme legt Ipsen Pharma GmbH der Vollständigkeit halber zusätzlich die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die im Dossier ergänzend dargestellte MMRM-Auswertung des EQ-5D vor. Dabei zeigt sich für keines der Subgruppenmerkmale eine signifikante Interaktion (siehe Tabelle 2), so dass keine weiteren Subgruppenanalysen dargestellt werden. Dieses Ergebnis ist konsistent zu den im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen für die Analysen der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des EQ-5D VAS um 7 mm bzw. 10 mm, die weiterhin als die Hauptanalysen angesehen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p>	<p>Insgesamt zeigen sich somit keine relevanten Unterschiede für diesen Endpunkt.</p>
S. 48	<p>Anmerkung des IQWiG zu Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation:</p> <p>„Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sowohl für die Unter- als</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden bezüglich der Patientenzahl die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

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>auch für die Obergrenze unterschätzt. Dies ist vor allem auf die Verwendung der Inzidenz bzw. der Summe aus Inzidenz und 1-Jahres-Prävalenz als Ausgangsbasis für die Berechnung der Patientenpopulation mit erhaltener Vortherapie zurückzuführen.“ (IQWiG, 2019)</p> <p>Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH:</p> <p>Ipsen Pharma GmbH hat in ihrem Dossier eine GKV-Zielpopulation für Cabozantinib in der Behandlung vom hepatozellulären Karzinom, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, hergeleitet. Diese liegt bei 1.281 – 4.901 Patienten. Zur Abschätzung werden Daten zur Inzidenz und Prävalenz des Leberkarzinoms berücksichtigt, aus denen schrittweise die Anzahl der Patienten abgeleitet wird, die für eine systemische Therapie mit Sorafenib und anschließend für eine Therapie mit Cabozantinib in Frage kommen.</p> <p>Das IQWiG kritisiert dabei insbesondere, dass die Summe aus Inzidenz und 1-Jahres-Prävalenz als Ausgangsbasis herangezogen wurde und kommt zu der Einschätzung, dass sowohl Unter- als auch Obergrenze unterschätzt seien.</p> <p>Nach der Einreichung des Dossiers durch die Ipsen Pharma GmbH wurde der G-BA Beschluss zu Lenvatinib im hepatozellulären Karzinom am 22. März .2019 veröffentlicht, dessen Informationen zur Plausibilisierung der infrage kommenden Patientenpopulation für Cabozantinib nun herangezogen werden können.</p>	<p>gelegt. Die Berechnungen sind zwar grundsätzlich mit Unsicherheiten verbunden, liegen jedoch in einer plausiblen Größenordnung. Insbesondere besteht eine große Unsicherheit in Bezug auf die Berechnung des Anteils der Patienten, welche nach Behandlung mit Sorafenib für eine weitere systemische Therapie infrage kommen. Dieser beruht auf einer Expertenschätzung ohne Angabe epidemiologischer Daten (Frenette et al. 2016), aus welcher eine sehr weite Spanne von 50 – 100 % resultiert.</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

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>In dem G-BA Beschluss zu Lenvatinib im Anwendungsgebiet hepatozelluläres Karzinom wurde die für eine Therapie mit Lenvatinib infrage kommende Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation mit einer Spanne von 2.630 bis 4.750 Patienten beziffert. Die Patientenzahlen sind dabei mit Unsicherheit behaftet. Die Untergrenze ist tendenziell unterschätzt, da die Patientengruppe vernachlässigt wird, die in den Jahren zuvor bereits in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein intermediäres oder fortgeschrittenes Stadium voranschreiten. Die Obergrenze ist tendenziell überschätzt, da im Rahmen der Herleitung aus Inzidenz und 1-Jahres-Prävalenz auch Patienten im intermediären oder fortgeschrittenen Stadium des Vorjahres erfasst werden, die bereits eine systemische Therapie erhalten haben (G-BA, 2019a).</p> <p>Lenvatinib ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben. Die für Lenvatinib als GKV-Zielpopulation definierte Anzahl an Patienten stellt daher die Gesamtpopulation der für eine Erstlinientherapie infrage kommenden Patientenpopulation dar. Für die Erstlinientherapie des HCC sind neben Lenvatinib auch Sorafenib und Mitomycin zugelassen. Mitomycin spielt keine Rolle in der Behandlungsrealität. Die GKV-Zielpopulation von 2.630 bis 4.750 Patienten teilt sich in der Erstlinientherapie also auf mehrere</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

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>Produkte auf. In einem angenommenen Grenzfall, dass 100 % der Patienten in der Erstlinientherapie Sorafenib erhalten würden, kämen für eine Behandlung von Cabozantinib noch 1.315 bis 4.750 Patienten infrage, wenn man einen Anteil von 50 %-100 % der Patienten, die nach einer Behandlung mit Sorafenib noch für eine Behandlung mit Cabozantinib infrage kommt (Ipsen Pharma GmbH, 2019a), zugrunde legt.</p> <p>Vereinfachte Darstellung des Behandlungsalgorithmus.</p> <pre> graph TD A[2.630 - 4.750 Patienten in der GKV-Zielpopulation] --> B1[Sorafenib] A --> B2[Lenvatinib] B1 -- "50-100%*" --> C1[Cabozantinib] B2 -- "50-100%*" --> C2[Sorafenib] C2 -- "50-100%*" --> D[Cabozantinib] </pre> <p>* Anteil der Patienten, die nach einer Erstlinienbehandlung noch für eine weitere systemische Therapie infrage kommen gemäß Dossier Ipsen Pharma GmbH</p> <p>Bei dieser Betrachtung wurde nicht berücksichtigt, dass die Zulassung von Sorafenib nicht auf eine Erstlinientherapie beschränkt ist, sodass auch Patienten, die in den Vorjahren bereits</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

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>vorbehandelt wurden, für eine Therapie mit Sorafenib in der Folgelinie infrage kommen. Im beschriebenen Grenzfall, dass alle Patienten bereits in der Erstlinientherapie Sorafenib erhalten haben, kann Sorafenib in den Folgelinien jedoch nicht mehr eingesetzt werden. Der betrachtete Grenzfall stellt daher eine Maximalabschätzung der Patienten dar, die mit Sorafenib behandelt werden können, da die für eine Erstlinientherapie zur Verfügung stehende Patientenpopulation größer als die in den Folgelinien ist. Gemäß dieser Herleitung kämen als Obergrenze für Cabozantinib maximal 4.750 Patienten infrage.</p> <p>Zusammenfassend ist Ipsen Pharma GmbH daher der Auffassung, dass die im Dossier hegeleitete Patientenpopulation von 1.281 – 4.901 Patienten in der Größenordnung plausibel ist. Eine mögliche Unterschätzung der Zielpopulation wie durch das IQWiG vorgetragen wird aus Sicht der Ipsen Pharma GmbH aufgrund der folgenden Effekte ausgeglichen, sodass die Zielpopulation in der Größenordnung plausibel ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die angenommene Obergrenze der Patienten, die nach Sorafenib noch für eine Therapie mit Cabozantinib infrage kommen (100 %) ist überschätzt. • Es wird angenommen, dass alle Patienten, die für eine Behandlung mit Sorafenib infrage kommen, auch mit Sorafenib behandelt werden. Dies führt insbesondere vor dem Hintergrund der Zulassung von Lenvatinib zu einer 	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

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)
	Überschätzung. Vorgeschlagene Änderung: Keine	

Literaturverzeichnis

- [1] European Medicines Agency (EMA), 2008. *Methodological considerations for using progression-free survival (pfs) as primary endpoint in confirmatory trials for registration*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/other/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-chmp/ewp/205/95-rev-3-methodological-considerations-using-progression-free-survival-pfs-primary-endpoint_en.pdf, abgerufen am: 22.11.2018.
- [2] European Medicines Agency (EMA), 2017. *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: Stand: 22.09.2017*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf, abgerufen am: 29.09.2017.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2018. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs, 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-106. Data on file*.
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019a. *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 – Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: Hepatozelluläres Karzinom): vom 22.03.2019*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3715/2019-03-22_AM-RL-XII_Lenvatinib-nAWG_D-379.pdf, abgerufen am: 22.03.2019.
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019b. *Tragende Gründe zum 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 – Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: Hepatozelluläres Karzinom): vom 22.03.2019*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5644/2019-03-22_AM-RL-XII_Lenvatinib-nAWG_D-379_TrG.pdf, abgerufen am: 29.03.2019.
- [6] Herschbach P., Keller M., Knight L., Brandl T., Huber B., Henrich G. und Marten-Mittag, B., 2004. *Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire*. British journal of cancer 91 (3), S. 504–511.
- [7] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2019. *Cabozantinib (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, A18-85, Version 1.0*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2819/2018-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Cabozantinib_D-418.pdf, abgerufen am: 15.03.2019.
- [8] Ipsen Pharma GmbH, 2019a. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Cabozantinib-L-malat (CABOMETYXTM), Modul 3C*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2817/2018-12-10_Modul3C_Cabozantinib.pdf, abgerufen am: 20.03.2019.
- [9] Ipsen Pharma GmbH, 2019b. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Cabozantinib-L-malat (CABOMETYXTM), Modul 4C*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2818/2018-12-10_Modul4C_Cabozantinib.pdf, abgerufen am: 20.03.2019.
- [10] Pickard A. S., Neary M. P. und Cella, David, 2007. *Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer*. Health and quality of life outcomes 5 (70), S. 1–8.

Anhang A

Tabelle 1: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschte Ereignisse (ohne Erfassung eines Progresses der Grunderkrankung) aus der CELESTIAL-Studie – Safety Population

Studie: CELESTIAL			Cabozantinib+BSC			Placebo+BSC			Behandlungs- effekt	
			N	n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	N	n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR [95%-KI] ^a	
Ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung										
<i>Zweite Interimanalyse (final) 01. Juni 2017, Safety-Population</i>										
Zeit bis ersten UE	bis zum	zum	467	460 (99)	8,0 [7,0; 9,0]	237	218 (92)	15,0 [13,0; 16,0]	2,19 [1,83; 2,58]	
<i>Zusatzanalyse 01. Dezember 2017, Safety-Population</i>										
Zeit bis ersten UE	bis zum	zum	509	505 (99)	8,0 [7,0; 9,0]	261	250 (96)	15,0 [14,0; 16,0]	2,23 [1,88; 2,63]	

a: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell (die Stratifizierungsfaktoren sind dieselben, die hinsichtlich der Randomisierung verwendet wurden).

HR: Hazard ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Ereignisse; NE: nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Kaplan-Meier-Plots

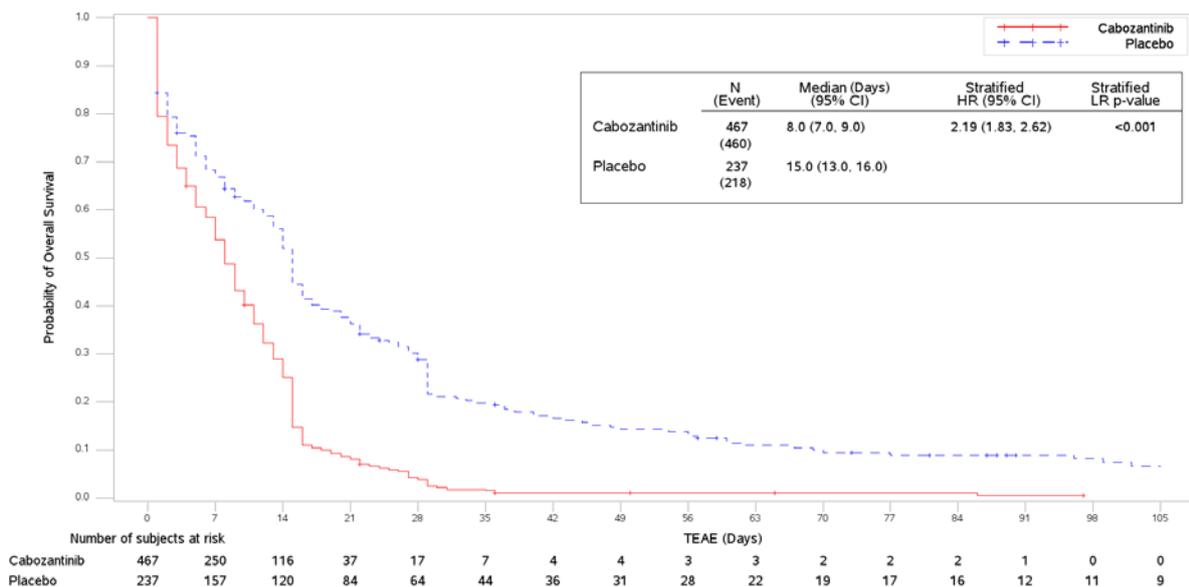


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE in der CELESTIAL-Studie – Analyse vom 1. Juni 2017 (Safety-Population)

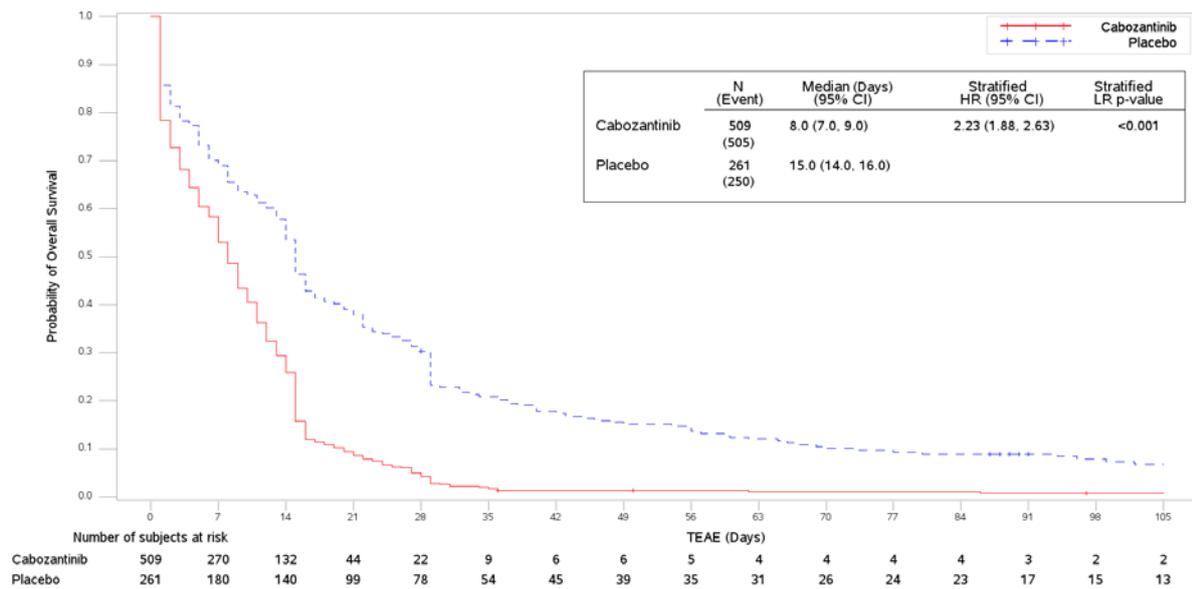


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten UE in der CELESTIAL-Studie – Analyse vom 1. Dezember 2017 (Safety-Population)

Tabelle 2: Interaktionstest der Subgruppenanalysen der MMRM-Analysen für den Endpunkt EQ-5D VAS aus der CELESTIAL – ITT-Population

Merkmal	Subgruppen	Interaktions-p-Wert für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe ¹ Cabozantinib+BSC vs. Placebo+BSC	
		2. Interimanalyse (1. Juni 2017)	Zusatzanalyse (1. Dezember 2017)
Alter	< 65, 65 bis < 75, 75 bis < 85, ≥ 85 Jahre	0.2023	0.2345
Geschlecht	männlich vs. weiblich	0.2178	0.0824
Geographische Region	Asien, Europa / Australien / Neuseeland, Nordamerika (USA/Kanada)	0.5148	0.7711
Extrahepatische Ausbreitung der Erkrankung und /oder makrovaskuläre Invasions nach Stratifikationsfaktoren per IxRS	ja, nein	0.0830	0.2586

1: Abgeleitet aus der präspezifizierten stratifizierten MMRM (Mixed-Effects Models for repeated-measures)-Kovarianzanalyse

5.2 Stellungnahme MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	05.04.2019
Stellungnahme zu	Cabozantinib/Cabometyx®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

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, Zeile 21-25	<p>Anmerkung: Die Ereigniszeitanalysen des EQ-5D werden durch das IQWiG aufgrund fehlender Validität der Responsekriterien nicht herangezogen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Berücksichtigung der Ereigniszeitanalysen des EQ-5D mit den Responsekriterien von mindestens 7 und 10 Punkten in Analogie zu vergangenen Verfahren nach §35a SGB V.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für Cabozantinib im vorliegenden Anwendungsgebiet im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care für den patientenrelevanten Endpunkt EQ-5D VAS Auswertungen operationalisiert als Responderanalysen der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte vor [1]. Diese Analysen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da nach Auffassung des IQWiG die Validität der Responsekriterien nicht gezeigt werden [2].</p> <p>Der EuroQoL-5D (EQ-5D) ist ein krankheitsübergreifender, international anerkannter, standardisierter und validierter Fragebogen zur Erfassung des individuellen Gesundheitsstatus [3, 4], welcher in einer Vielzahl von jeweils kulturell angepassten</p>	<p><i>EQ-5D VAS</i></p> <p>Der Gesundheitszustand wird in der vorliegenden Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer sowohl a priori geplante MMRM-Auswertungen als auch Ereigniszeitanalysen in Bezug auf eine Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkten dar.</p> <p>In Bezug auf die Ereigniszeitanalysen ist jedoch unsicher, ob sich diese auf eine einmalige oder eine dauerhafte Verschlechterung stützen. Weiterhin sank die Rücklaufquote bezogen auf die gesamte Studienpopulation sehr schnell und divergierte zunehmend zwischen Prüf- und Kontrollarm. Somit werden hier im Gegensatz zu vorherigen Nutzenbewertungen anstelle der Responderanalysen die MMRM-Auswertungen herangezogen.</p> <p>In diesen zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil im Cabozantinib-Arm, jedoch liegt das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertsdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2.</p> <p>Insgesamt zeigen sich somit keine relevanten Unterschiede für diesen Endpunkt.</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

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>Sprachversionen vorliegt und auch häufig im Bereich onkologischer Indikationen eingesetzt wird [5].</p> <p>Der EQ-5D besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der VAS. Das deskriptive System besteht aus fünf Fragen zur Beschreibung des Gesundheitsstatus. Diese werden zu einem Nutzwert zusammengefasst, der für gesundheitsökonomische Analysen verwendet werden kann.</p> <p>Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei einem Patienten der Wert der VAS um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen [6]. Die EQ-5D VAS wurde auch bereits in früheren onkologischen Verfahren verwendet und Auswertungen wie sie in diesem Fall vorliegen standardmäßig berücksichtigt [7-10].</p> <p>Die durch Pickard et al. [6] identifizierten MIDs stellen die heute beste verfügbare Evidenzgrundlage für eine Responderanalyse der EQ-5D VAS dar. Durch Verwendung zweier unterschiedlicher Schwellenwerte ist zudem die Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse und somit die Aussagekraft der Nachweise des Zusatznutzens sichergestellt. Aus Sicht von MSD stellt dieser Analyseansatz weiterhin ein valides Vorgehen im Rahmen einer</p>	

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

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)
	Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V dar.	

Literaturverzeichnis

1. Ipsen Pharma GmbH. Cabozantinib Modul 4C. Stand 10.12.2018. Zugriff unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2818/2018-12-10_Modul4C_Cabozantinib.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lenvatinib (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. A18-85. Stand 13.03.2019. Zugriff unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2819/2018-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Cabozantinib_D-418.pdf.
3. Rabin, R. and F. de Charro. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*, 2001. 33(5): p. 337-43.
4. de Boer, A.G., et al. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Health Quality of Life Research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 2004(13): p. 311-320.
5. Pickard, A.S., et al. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*, 2007. 25(5): p. 365-84.
6. Pickard, A.S., M.P. Neary, and D. Cella. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*, 2007. 5: p. 70.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom). Stand 02.08.2018. Zugriff unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/312/>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich). Stand 17.11.2017. Zugriff unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/294/>.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib (Neubewertung nach Fristablauf). Stand 05.04.2018. Zugriff unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/323/>.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom). Stand 15.12.2016. Zugriff unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/249/>.

5.3 Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH

Datum	04.03.2019
Stellungnahme zu	Cabozantinib/Cabometyx® IQWiG-Bericht Nr. 739 (Auftrag A18-85)
Stellungnahme von	<i>Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.03.2019 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Cabozantinib (Cabometyx®) in der Indikation „Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden“ [1].</p> <p>Die Lilly Deutschland GmbH ist betroffener pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller des Wirkstoffes Ramucirumab (Cyramza®); für Ramucirumab läuft zurzeit ein Verfahren zur Indikationserweiterung (Behandlung des HCC) bei der EMA.</p> <p>Vor diesem Hintergrund nimmt die Lilly Deutschland GmbH gemäß 5. Kapitel § 19 Nr.1 VerfO Stellung zur oben genannten Nutzenbewertung (publiziert im IQWiG Bericht Nr. 739 vom 13.03.2019 (Auftrag A18-85)).</p> <p>Die Lilly Deutschland GmbH begrüßt es, dass für Patienten mit Leberzellkarzinom erstmalig eine Therapieoption nach Vorbehandlung mit Sorafenib zugelassen wurde und vom IQWiG einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zugesprochen bekommen hat.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

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. 46	<p><i>Zu Schritt 5</i></p> <p><i>„Bei der vom pU herangezogenen Quelle für die Untergrenze der Patientinnen und Patienten, für die nach Behandlung mit Sorafenib eine weitere systemische Therapie infrage kommt, handelt es sich um eine Expertenschätzung ohne Angabe epidemiologischer Daten [23]. Der Anteil von 50 % ist daher mit Unsicherheit versehen.</i></p> <p><i>Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV Zielpopulation sowohl für die Unter- als auch für die Obergrenze unterschätzt...</i></p> <p>Stellungnahme mit Begründung:</p> <p>Zur Zahl der Patienten in Deutschland, für die nach Behandlung mit Sorafenib (im Folgenden: Erstlinien-Therapie) eine weitere systemische Therapie (im Folgenden: Zweitlinien-Therapie) infrage kommt, gibt es eine aktuelle Publikation mit Angabe epidemiologischer Daten [2].</p> <p>Für diese Publikation wurden Patienten mit der Diagnose HCC und mindestens einer Verschreibung für Sorafenib in der anonymisierten Datenbank mehrerer Betriebskrankenkassen identifiziert. Diese Datenbank umfasste eine Stichprobe von</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden bezüglich der Patientenzahl die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die Berechnungen sind zwar grundsätzlich mit Unsicherheiten verbunden, liegen jedoch in einer plausiblen Größenordnung. Insbesondere besteht eine große Unsicherheit in Bezug auf die Berechnung des Anteils der Patienten, welche nach Behandlung mit Sorafenib für eine weitere systemische Therapie infrage kommen. Dieser beruht auf einer Expertenschätzung ohne Angabe epidemiologischer Daten (Frenette et al. 2016)¹, aus welcher eine sehr weite Spanne von 50 – 100 % resultiert.</p>

¹ Frenette CT, Lencioni R, Finn RS. Novel second-line treatments for hepatocellular carcinoma: discussion. Clin Adv Hematol Oncol 2016; 14(Suppl 12): 1-16.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

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>> 3 Millionen gesetzlich Versicherten in Deutschland [2].</p> <p>Der mittlere jährliche Anteil von Patienten mit HCC und (mindestens) einer Erstlinien-Therapie mit Sorafenib, die potentiell für eine systemische Zweitlinien-Therapie infrage kamen, betrug in der genannten Datenbank 7,68% (Durchschnittswert aus den Jahren 2012 - 2014 [2].</p> <p>Unter Zuhilfenahme</p> <ul style="list-style-type: none"> - der vom Robert Koch-Institut (RKI) gemeldeten Inzidenz für das Jahr 2013, - der vom RKI gemeldeten 5- und 10-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2012 bzw. 2013 und - eines angenommenen Anteils von Patienten mit HCC in Höhe von 66 - 80% an allen Karzinomen der ICD-10-Kategorie C22 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Version 10) <p>schätzten die Autoren, dass in Deutschland jährlich zwischen 1.032 und 1.484 Patienten mit HCC und (mindestens) einer Erstlinien-Therapie mit Sorafenib potentiell für eine systemische Zweitlinien-Therapie infrage kommen (dies entspricht 893 - 1.390 gesetzlich versicherten Patienten) [2].</p> <p>Diese auf retrospektiven GKV-Routinedaten basierende Schätzung ist sowohl für die Unter- als auch für die Obergrenze niedriger als</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

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 Schätzung in der Nutzenbewertung für Cabozantinib; in Letzterer wurden die für eine systemische Zweitlinien-Therapie infrage kommenden Patienten mit HCC und einer Erstlinien-Therapie mit Sorafenib innerhalb der Zielpopulation der gesetzlich Versicherten in Deutschland auf circa 3.000 (1.281 – 4.901) geschätzt [3].</p> <p>Somit zeigen publizierte GKV-Routinedaten aus Deutschland, dass in der Nutzenbewertung für Cabozantinib die Unter- und die Obergrenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV (Gesetzliche Krankenversicherung) Zielpopulation nicht unterschätzt sind [1].</p>	
S. 36	<p><i>Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D): eingeschlossen</i></p> <p>...</p> <p><i>Weiterhin legt der pU Ereigniszeitanalysen zu Patientinnen und Patienten mit einer definitiven Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte auf der VAS gegenüber dem Ausgangswert vor, zeigt jedoch die Validität dieser Responsekriterien nicht.</i></p> <p>Stellungnahme mit Begründung:</p> <p>Die Validität der Responsekriterien bei Ereigniszeitanalysen zu Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte auf der Visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D (European Quality of Life – 5 Dimensions) Fragebogens wurde in</p>	<p><i>EQ-5D VAS</i></p> <p>Der Gesundheitszustand wird in der vorliegenden Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer sowohl a priori geplante MMRM-Auswertungen als auch Ereigniszeitanalysen in Bezug auf eine Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkten dar.</p> <p>In Bezug auf die Ereigniszeitanalysen ist jedoch unsicher, ob sich diese auf eine einmalige oder eine dauerhafte Verschlechterung stützen. Weiterhin sank die Rücklaufquote bezogen auf die gesamte Studienpopulation sehr schnell und divergierte zunehmend zwischen Prüf- und Kontrollarm. Somit werden hier im Gegensatz zu vorherigen Nutzenbewertungen anstelle der</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

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>Nutzenbewertungen des IQWiG in den vergangenen Monaten wiederholt infrage gestellt.</p> <p>Die der Herleitung dieser MID (Minimal Important Difference(s)) zugrundeliegende Studie [4] wird vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft, um die Validität der MID zu belegen. Dies wird damit begründet, dass die genannte Publikation keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet. Die Bestimmung einer MID mithilfe ankerbasierter Verfahren aus Längsschnittstudien ist gemäß IQWiG aber zur Ableitung einer validen MID erforderlich [5].</p> <p>In Anbetracht der Tatsachen,</p> <ul style="list-style-type: none"> - dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und - dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungsverfahren akzeptiert wurde, <p>wurden die Responderanalysen vom G-BA in anderen aktuellen Bewertungsverfahren (beispielsweise aktuell in der Bewertung von Palbociclib) zur Beurteilung von Effekten bezüglich der Symptomatik herangezogen [6].</p> <p>Unter Berücksichtigung der Publikation der Validierungsstudie [4] und der Bewertungspraxis des G-BA erachtet die Lilly Deutschland</p>	<p>Responderanalysen die MMRM-Auswertungen herangezogen.</p> <p>In diesen zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil im Cabozantinib-Arm, jedoch liegt das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertsdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2.</p> <p>Insgesamt zeigen sich somit keine relevanten Unterschiede für diesen Endpunkt.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

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)
	GmbH Ereigniszeitanalysen zu Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert auf der VAS des EQ-5D als valides Responsekriterium.	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG, IQWiG-Berichte – Nr. 739 - Cabozantinib (hepatozelluläres Karzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2819/2018-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Cabozantinib_D-418.pdf. Zugriff am 15.03.2019.
2. Clouth, J., et al., Hepatocellular carcinoma after prior sorafenib treatment: incidence, healthcare utilisation and costs from German statutory health insurance claims data. Health Econ Rev, 2018. **8**(1): Seite 18.
3. Ipsen Pharma GmbH, Modul4C - Cabozantinib-L-malat (Cabometyx®). 2018. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/422/>. Zugriff am 18.03.2019
4. Pickard, A.S., M.P. Neary und D. Cella, Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes, 2007. **5**: Seite 70.
5. IQWiG, IQWiG-Berichte – Nr. 603 - Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) - Addendum zum Auftrag A17-56 (Auftrag A18-13 vom 09.03.2018) 2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2249/2018-04-05_AM-RL-XII_Cabozantinib_D-317_Addendum-1.pdf. Zugriff am 25.03.2019.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss, Tragende Gründe zum 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 – Palbociclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant nach endokriner Therapie; Neubewertung nach Fristablauf) vom 22. März 2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3713/2019-03-22_AM-RL-XII_Palbociclib_D-395.pdf. Zugriff am 22.03.2019.

5.4 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	04.04.19
Stellungnahme zu	Cabozantinib/Cabometyx®
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung: Abgeleiteter Zusatznutzen aus Abwägung positiver und negativer Effekte (Saldierung)</p> <p>Die Entscheidungsfindung bei der Ableitung des Zusatznutzens in der Dossierbewertung A18-85 (13.03.2019) zu Cabozantinib (hepatozelluläres Karzinom) ist methodisch intransparent (1):</p> <p>“In der Gesamtschau zeigt sich ein positiver und mehrere negative Effekte für Cabozantinib im Vergleich zu BSC. Ein positiver Effekt ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben. Demgegenüber stehen mehrere negative Effekte maßgeblich in der Kategorie der schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen zum überwiegenden Teil mit dem Ausmaß erheblich. Zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor. Die negativen Effekte und die fehlenden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellen den Vorteil beim Gesamtüberleben nicht gänzlich infrage, führen jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit HCC, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.” (1)</p> <p>Roche vertritt die Position, dass es an methodischer Transparenz bezüglich der Ableitung des Zusatznutzens anhand der Gegenüberstellung und Verrechnung von positiven und negativen Effekten durch das IQWiG fehlt. Unklar ist, zu welchen Anteilen die einzelnen Kategorien gewichtet werden. Weiterhin impliziert die</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Cabozantinib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Saldierung, die einzelnen Kategorien würden in keinem Zusammenhang zueinanderstehen, da andernfalls eine Mehrfachwertung eines Effektes, ob positiv oder negativ, nicht ausgeschlossen werden kann. Positive Effekte aus dem progressionsfreien Überleben und dem Tumoransprechen werden seitens des IQWiG nicht berücksichtigt. Weiterhin bleibt unklar, in welchem Maße das - aus Perspektive des IQWiG - Fehlen gesundheitsbezogener Lebensqualitätsdaten negativ in die Beurteilung des Zusatznutzens eingeht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Ein transparentes und methodisch nachvollziehbares Vorgehen bei der Abwägungsentscheidung von positiven und negativen Effekten ist für künftige Nutzenbewertungen wünschenswert.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Anmerkung: Statistische Auswertung zum patientenrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</p> <p>Das IQWiG folgt in der Nutzenbewertung A18-85 (13.03.2019) zu Cabozantinib (hepatozelluläres Karzinom) der Einschätzung des pU nicht, für die statistische Auswertung des Endpunkts Gesundheitszustand, erhoben anhand der EQ-5D VAS, Ereigniszeitanalysen heranzuziehen. Stattdessen wurde eine Analyse auf Basis von Mittelwertsdifferenzen herangezogen (1).</p> <p>Roche teilt diese Auffassung des IQWiG nicht und sieht die Responderanalyse als die relevante Auswertung an, um eine klinische Bewertung der Ergebnisse vornehmen zu können. Die Darstellung als Ereigniszeitanalysen unter Verwendung der minimal important difference von 7 bzw. 10 Punkten ist dabei die geeignete Analyse (2–4).</p> <p>Roche verweist hierzu auf die Tragenden Gründe zu Bosutinib, in denen der G-BA sich bereits zur Auswertungsmethodik der EQ-5D VAS geäußert hat: „Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein</p>	<p>EQ-5D VAS</p> <p>Der Gesundheitszustand wird in der vorliegenden Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer sowohl a priori geplante MMRM-Auswertungen als auch Ereigniszeitanalysen in Bezug auf eine Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkten dar.</p> <p>In Bezug auf die Ereigniszeitanalysen ist jedoch unsicher, ob sich diese auf eine einmalige oder eine dauerhafte Verschlechterung stützen. Weiterhin sank die Rücklaufquote bezogen auf die gesamte Studienpopulation sehr schnell und divergierte zunehmend zwischen Prüf- und Kontrollarm. Somit werden hier im Gegensatz zu vorherigen Nutzenbewertungen anstelle der Responderanalysen die MMRM-Auswertungen herangezogen.</p> <p>In diesen zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil im Cabozantinib-Arm, jedoch liegt das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertsdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2.</p> <p>Insgesamt zeigen sich somit keine relevanten Unterschiede für diesen Endpunkt.</p>

Stellungnehmer: Roche

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>Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.“ (5) Vor diesem Hintergrund stellt für Roche die im Dossier vorgelegte Auswertung des Endpunkts Gesundheitszustand, erhoben anhand der EQ-5D VAS, in Form von Ereigniszeitanalysen zur Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte eine zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignete Analyse dar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Auswertung des Endpunkts Gesundheitszustand, erhoben anhand der EQ-5D VAS in Form von Ereigniszeitanalysen zur Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte, ist zur Ableitung eines Zusatznutzens zu berücksichtigen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A18-85 - Cabozantinib (hepatozelluläres Karzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Version 1.0; 2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2819/2018-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Cabozantinib_D-418.pdf [zuletzt geprüft am: 28.03.2019].
2. Rabin R, Charro F de. EQ-5D: A measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* 2001; 33(5):337–43.
3. Boer AGEM de, van Lanschot JJB, Stalmeier PFM, van Sandick JW, Hulscher JBF, Haes JCJM de et al. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Qual Life Res* 2004; 13(2):311–20.
4. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5:70.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). Tragende Gründe zum 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 – Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostizierte Philadelphia-Chromosompositive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase). URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5449/2018-11-22_AM-RL-XII_Bosutinib_D-355_TrG.pdf.

5.5 Stellungnahme Eisai GmbH

Datum	05.04.2019
Stellungnahme zu	Cabozantinib (Cabometyx™) Verfahrensnummer 2018-12-15-D-418
Stellungnahme von	<i>Eisai GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

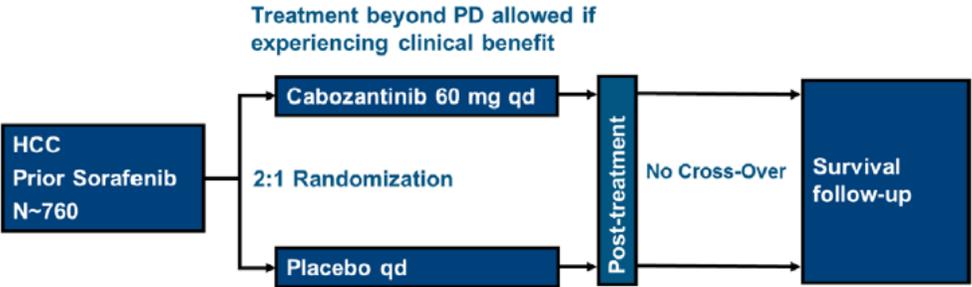
Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung:</u></p> <p>Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Onkologika in verschiedenen Indikationen; dazu zählt auch der Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK)-Inhibitor Lenvima® (Wirkstoff Lenvatinib), welcher am 20. August 2018 von der Europäischen Arzneimittel Agentur (European Medicines Agency, EMA) zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms zugelassen wurde.</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Lenvima® umfasst u.a.:</p> <p>„Lenvima® ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben.“ (Eisai GmbH 2019a)</p> <p>Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Cabometyx™ (Wirkstoff Cabozantinib) im Anwendungsgebiet des hepatozellulären Karzinoms betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind.</p> <p><u>Fragestellung der Nutzenbewertung:</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Cabozantinib legt der G-BA folgende Fragestellung fest: „erwachsene Patientinnen und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden“. (IQWiG 2019a)</p> <p>Gemäß Fachinformation umfasst die Zulassung von Cabozantinib im vorliegenden Anwendungsgebiet sowohl Patienten im Child-Pugh-Stadium A als auch Patienten im Child-Pugh-Stadium B. Eine Einschränkung besteht lediglich für Patienten im Child-Pugh-Stadium C, bei denen die Anwendung von Cabozantinib nicht empfohlen wird. (Ipsen Pharma 2018)</p>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Abweichend davon wurden in die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie CELESTIAL jedoch nur Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion, entsprechend Child-Pugh-Stadium A, eingeschlossen. Den Einschlusskriterien folgend, befanden sich weniger als 2% der Studienteilnehmer im Child-Pugh-Stadium B (IQWiG 2019a), sodass Eisai zu der Auffassung gelangt, dass sich auf Grundlage der Ergebnisse der CELESTIAL-Studie ausschließlich Aussagen zu Patienten im Child-Pugh-Stadium A ableiten lassen.</p> <p>Zu der vorliegenden Diskrepanz zwischen Zulassungstext und Studiencharakteristika äußert sich auch das IQWiG auf S. 11 seines Berichts Nr. 739 kritisch: „Die Studienpopulation deckt somit hinsichtlich des Erkrankungsstadiums das Anwendungsgebiet nicht vollständig ab. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten im Child-Pugh-Stadium B übertragen werden können.“ (IQWiG 2019a) Auf eine Aufteilung der Fragestellung wird im Rahmen der Nutzenbewertung dennoch verzichtet.</p> <p>Im Nutzenbewertungsverfahren zu Lenvatinib (Anwendungsgebiet hepatozelluläres Karzinom), bei dem in Hinblick auf das Anwendungsgebiet und den Child-Pugh-Status der Patienten in der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie REFLECT vergleichbare Bedingungen wie für die Bewertung von Cabozantinib vorliegen, hat der G-BA eine Differenzierung nach dem Child-Pugh-Stadium vorgenommen. (IQWiG 2019c) Diese Differenzierung erfolgte obwohl Eisai in der Stellungnahme vom 23.01.2019 zu Lenvatinib ausführlich und nachvollziehbar begründet hat, warum die Studie 304 zum Nachweis des Zusatznutzens von Lenvatinib gegenüber Sorafenib auch für all jene Patienten herangezogen werden sollte, die weiterhin für einen systemischen Therapieansatz in Frage kommen, <u>unabhängig</u> vom Child-Pugh-Score des einzelnen Patienten. (Eisai GmbH 2019b)</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Cabozantinib nach § 35a SGB V</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vor diesem Hintergrund bittet Eisai den G-BA um ein konsistentes Vorgehen bei der Festlegung der Fragestellungen für die frühe Nutzenbewertung und folglich um eine Aufteilung der für Cabozantinib gewählten Patientenpopulation nach dem Child-Pugh-Status.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Cabozantinib hat der G-BA im vorliegenden Verfahren Best Supportive Care (BSC) festgelegt.</p> <p>Wie aus dem EPAR für Cabozantinib hervorgeht, handelt es sich bei der für die Nutzenbewertung relevanten Studie CELESTIAL um eine zweiarmige Phase-III-Studie, in welcher Cabozantinib direkt mit Placebo verglichen wird. (EMA 2018)</p>  <p>Abb. 1: Studiendesign der CELESTIAL-Studie (EMA 2018)</p> <p>Laut Studienprotokoll war BSC sowohl im Cabozantinib- als auch im Placebo-Arm als Begleitbehandlung erlaubt.</p> <p>Die IQWiG-seitige Anerkennung von Placebo als zweckmäßige</p>	<p>ergeben sich keine Konsequenzen. Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf das Anwendungsgebiet: „CABOMETYX ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms (hepato cellular carcinoma, HCC) bei Erwachsenen, <u>die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.</u>“</p> <p>Insgesamt sind die Behandlungsmöglichkeiten im vorliegenden Anwendungsgebiet limitiert. Nach aktuell anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse gibt es für Patienten, deren fortgeschrittenes Leberzellkarzinom im Stadium Child-Pugh A zunächst mit Sorafenib therapiert worden sind, keine spezifische Standardtherapie. Nach Progress unter einer Sorafenib-Therapie soll daher nach aktuellen Leitlinienempfehlungen eine bestmögliche supportive Therapie mit dem Ziel der Linderung von Krankheitssymptomen sowie der Verbesserung der Lebensqualität erfolgen. Demgemäß stellt Best-Supportive-Care die zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.</p> <p>[...]</p> <p>Der vorliegenden Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse des 3. Datenschnitts der Studie CELESTIAL zugrunde. In der randomisierten, doppelblinden Studie wird Cabozantinib + Best-Supportive-Care gegenüber Placebo + Best-Supportive-Care verglichen. [...]</p> <p>Gemäß Studienprotokoll durfte die Studienmedikation bei inakzeptabler Toxizität von 60 mg auf 40 mg bzw. von 40 mg auf 20 mg reduziert werden. Dies erfolgte bei 326 Patienten (64 %) im Cabozantinib und bei 34 Patienten (13 %) im Placebo-Arm. In beiden Armen sollten die Patienten eine unterstützende Therapie zur</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie erachtet Eisai als sehr positiv. Eisai ist zuversichtlich, dass eine derartige Operationalisierung von Placebo als zweckmäßige Vergleichstherapie zukünftig auch bei der Bewertung von Wirkstoffen in anderen Anwendungsgebieten sowie für andere patientenrelevante Endpunkte als das beispielsweise im vorliegenden Fall zusatznutzenbegründende Gesamtüberleben (overall survival, OS) unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und des bestehenden therapeutischen Bedarfs sowohl vom IQWiG als auch vom G-BA akzeptiert und anerkannt wird.</p> <p>Tatsächlich ist jedoch auch festzustellen, dass im konkreten Fall mit der CELESTIAL Studie nach bisher üblicher Bewertungspraxis kein Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC, sondern eben gegenüber Placebo erbracht wäre. Dies beschreibt das IQWiG auch so in der Gesundheitsinformation zu „Cabozantinib (Cabometyx) bei fortgeschrittenem Leberzellkrebs“, abweichend von der Darstellung im Bericht zur Nutzenbewertung. (IQWiG 2019b)</p> <p><u>Gesamtbewertung des Zusatznutzens:</u></p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Cabozantinib zeigen sich in der Gesamtschau eine Reihe von negativen Effekten im Sinne von überwiegend schwerwiegenden/schweren Nebenwirkungen. Diesen steht ein positiver Effekt hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegenüber. Während Patienten im Placebo-Arm ein medianes Gesamtüberleben von 8,2 Monaten aufweisen, beträgt der Median im Cabozantinib-Arm 10,3 Monate (HR: 0,78 [0,66; 0,93]). Damit wird im Cabozantinib-Arm eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um 2,1 Monate gegenüber Placebo erreicht. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden vom pU nicht vorgelegt. (IQWiG 2019a)</p>	<p>Linderung von Symptomen und Komplikationen erhalten, welche Schmerztherapie, Maßnahmen bei Leberdekomensation, zur Behandlung von Infektionen, zur Unterstützung der Ernährung, zur psychologischen Unterstützung und zur Behandlung von Anämie umfasste.</p> <p>Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigt sich ein Vorteil von Cabozantinib + BSC gegenüber Placebo + BSC, welcher in seinem Ausmaß als gering eingestuft wird.</p> <p>Für den Endpunkt Morbidität liegen ausschließlich Daten erhoben mittels EQ-5D VAS vor. In den MMRM-Analysen liegt ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Cabozantinib vor. Jedoch kann nicht abgeleitet werden, dass dieser Effekt relevant ist. Insgesamt wird somit kein Nachteil festgestellt.</p> <p>Die Lebensqualität der Patienten wurde in der Studie nicht erhoben. Eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität ist daher nicht möglich. Aussagen zur Lebensqualität sowie zur Morbidität werden insbesondere in der hier vorliegenden palliativen, fortgeschrittenen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen ausschließlich</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der G-BA hat in jüngster Vergangenheit wiederholt auf die hohe Bedeutung der Lebensqualität, insbesondere in Bezug auf onkologische Indikationen, aufmerksam gemacht. „Wenn beispielsweise bei der Behandlung einer Krebserkrankung im fortgeschrittenen Stadium ein kleiner Überlebensvorteil von ein bis zwei Monaten erwartet werden kann, zugleich aber schwere Nebenwirkungen signifikant zunehmen, muss eine sehr gründliche Abwägung auch nach Maßgabe der Patientenpräferenz erfolgen, gerade auch in Hinblick auf die Lebensqualität.“, erklärte Prof. Josef Hecken selbst in einer Pressemitteilung des G-BA. (G-BA 2016)</p> <p>Eisai bittet den G-BA demgemäß um eine sehr gründliche Abwägung in der Gesamtschau des positiven Effekts und der negativen Effekte im Rahmen der Beschlussfassung zur Nutzenbewertung von Cabozantinib.</p> <p><u>PFS als patientenrelevanter Endpunkt:</u></p> <p>Im Bericht Nr. 739 des IQWiG zu Cabozantinib wird seitens des Instituts ausgeführt, dass das progressionsfreie Überleben (Progression Free Survival, PFS) in der vorliegenden Operationalisierung kein patientenrelevanter Endpunkt sei. Auf Seite 35 des Berichts argumentiert das IQWiG, dass eine Beurteilung der Progression auf Grundlage bildgebender</p>	<p>negative Effekte von Cabozantinib + BSC gegenüber Placebo + BSC vor. Hierbei zeigen sich eine Zunahme an schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und zudem eine erhöhte Rate an Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse, die insgesamt als ein relevanter Nachteil gewertet werden, weshalb ein geringerer Nutzen in der Kategorie Nebenwirkungen festgestellt wird.</p> <p>In der Gesamtbewertung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass zwar ein relevanter Nachteil hinsichtlich des Endpunktes Nebenwirkungen besteht, dieser jedoch den Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht gänzlich in Frage stellt. Somit wird für Cabozantinib in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit Leberzellkarzinom ohne kurative Therapieintention und für die eine lokoregionäre Therapie nicht in Frage kommt, die vorher Sorafenib erhalten haben, ein geringer Zusatznutzen im Vergleich zu Best-Supportive-Care festgestellt.</p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS war in der CELESTIAL Studie definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und Krankheitsprogression oder Tod durch jeglichen Grund. Die Progression wurde mittels bildgebender Verfahren anhand der RECIST-Kriterien beurteilt.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cabozantinib (HR: 0,45; [95% KI: 0,38; 0,54]; p-Wert < 0,0001). Das mediane PFS bei Patienten im Cabozantinib-Arm lag bei 4,9 Monaten und bei Patienten im Placebo-Arm bei 1,9 Monaten.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verfahren, wie der pU sie vornimmt, ungeeignet sei und stattdessen die für den Patienten wahrnehmbare Symptomatik heranzuziehen sei. (IQWiG 2019a)</p> <p>Das PFS ist ein in vielen Verfahren zur Nutzenbewertung kontrovers diskutierter Endpunkt. Grundsätzlich zählt es zu den am häufigsten verwendeten primären Endpunkten bei Studien zur Wirksamkeit neuer onkologischer Arzneimittel in der palliativen Therapie. PFS als primärer Endpunkt wird in zahlreichen Fällen von Zulassungsbehörden wie EMA oder FDA nicht nur gefordert, sondern auch als pivotaler Endpunkt für die Nutzen-Risiko-Abwägung zur Zulassung von Onkologika im palliativen Setting herangezogen. Wie auch schon im Rahmen von eigenen Nutzenbewertungsverfahren ausführlich dargelegt, erachtet Eisai den Endpunkt PFS als unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>Das PFS dient nicht nur als Parameter des Tumoransprechens im Kontext klinischer Arzneimittelprüfungen, sondern ist ebenfalls entscheidend für den Nachweis der Wirksamkeit und besitzt somit im klinischen Alltag eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung. Das PFS bildet hierbei zum einen die Aktivität des Wirkstoffs gegen den Tumor ab und gibt darüber hinaus zum anderen Aufschluss über die Remission, die Stabilisierung und letztendlich auch über das Fortschreiten der Erkrankung. Ein Progress kann für den Patienten unmittelbar mit einer Verschlechterung der Tumor-assoziierten Symptomatik verbunden sein. Im Fall neuer Metastasen geht der Progress mit einer direkten Verschlechterung der Krankheitsprognose einher. Die Feststellung des Eintritts eines Progresses kann daher für den Patienten mit unmittelbarer Angst verbunden sein.</p> <p>Daher sollte der G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung onkologischer Präparate zur Behandlung von Patienten mit hepatozellulärem Karzinom Ergebnisse zum PFS als patientenrelevant anerkennen und diese entsprechend bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigen.</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“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST 1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

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)
	<u>Anmerkung:</u> <u>Stellungnahme:</u>	

Literaturverzeichnis

1. Eisai GmbH 2019a. "Fachinformation Lenvima® 4/10 mg Hartkapseln. Stand Februar 2019. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 01.04.2019.
2. Eisai GmbH 2019b. "Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß §35a SGB V - Lenvatinib (hepatozelluläres Karzinom), Vorgangsnummer: 2018-10-01-D-379, IQWiG-Bericht Nr. 694.
3. EMA 2018. "Cabometyx-H-C-004163-II-0005 : EPAR - Assessment report - Variation. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cabometyx>. Aufgerufen am: 01.04.2019.
4. G-BA 2016. "Differenzierte Bewertung neuer Krebsmedikamente – wichtige Entscheidungshilfe für Ärzte und Patienten. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen/644>. Aufgerufen am: 01.04.2019.
5. Ipsen Pharma 2018. "Fachinformation CABOMETYX™ 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten. Stand November 2018. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 01.04.2019.
6. IQWiG 2019a. "Cabozantinib (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2819/2018-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Cabozantinib_D-418.pdf. Aufgerufen am: 01.04.2019.
7. IQWiG 2019b. "Gesundheitsinformation "Cabozantinib (Cabometyx) bei fortgeschrittenem Leberzellkrebs". Verfügbar unter: <https://www.gesundheitsinformation.de/cabozantinib-cabometyx-bei-fortgeschrittenem.3350.de.html>. Aufgerufen am: 01.04.2019.
8. IQWiG 2019c. "Lenvatinib (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2630/2018-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lenvatinib-D-379.pdf. Aufgerufen am: 01.04.2019.

**5.6 Stellungnahme AkdÄ - Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft,
Fachausschuss der Bundesärztekammer**

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung S. 3, 7	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Die ZVT wurde vom G-BA wie folgt festgelegt:</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cabozantinib</p> <table border="1" data-bbox="315 600 1189 778"> <tr> <td data-bbox="315 600 734 643">Indikation</td> <td data-bbox="734 600 1189 643">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 643 734 778">erwachsene Patientinnen und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden</td> <td data-bbox="734 643 1189 778">Best Supportive Care (BSC)^b</td> </tr> </table> <p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). b: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu, da die Planung der Studie zu Cabozantinib vor Zulassung von Regorafenib in der Zweitlinientherapie des HCC erfolgte.</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	erwachsene Patientinnen und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	Best Supportive Care (BSC) ^b	<p>Insgesamt sind die Behandlungsmöglichkeiten im vorliegenden Anwendungsgebiet limitiert. Nach aktuell anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse gibt es für Patienten, deren fortgeschrittenes Leberzellkarzinom im Stadium Child-Pugh A zunächst mit Sorafenib therapiert worden sind, keine spezifische Standardtherapie. Nach Progress unter einer Sorafenib-Therapie soll daher nach aktuellen Leitlinienempfehlungen eine bestmögliche supportive Therapie mit dem Ziel der Linderung von Krankheitssymptomen sowie der Verbesserung der Lebensqualität erfolgen. Demgemäß stellt Best-Supportive-Care die zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
erwachsene Patientinnen und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	Best Supportive Care (BSC) ^b					
IQWiG Dossier- bewertung S. 3–4, 7–17	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>In die Nutzenbewertung wurde die noch laufende (aber nicht mehr rekrutierende), zulassungsrelevante Studie CELESTIAL (7) eingeschlossen. Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Die Patienten wurden stratifiziert nach Hepatitis B(HBV)- und Hepatitis C(HCV)-Status, geographischer Region und extrahepatischer Manifestation.</p> <p>773 Patienten mit HCC, die eine Therapie mit Sorafenib erhalten hatten, wurden eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 in den Cabozantinib- bzw. den Placebo-Arm randomisiert. Das mediane</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib zur Behandlung von Patienten mit Leberzellkarzinom, die zuvor mit Sorafenib behandelt worden waren, liegen aus der Studie CELESTIAL Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.</p>				

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Alter betrug 64 Jahre. 48 % der Patienten wurden in Europa behandelt. Ätiologisch für das HCC konnte bei 35 % der Patienten HBV, bei 23 % HCV, und bei 2 % beide Virusinfektionen nachgewiesen werden.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war das OS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse (UE).</p> <p>Der Gesundheitszustand wurde anhand des generischen European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D) Fragebogens und der dazugehörigen visuellen Analogskala (EQ-VAS) erhoben.</p> <p>Nur Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 und erhaltener Leberfunktion entsprechend Child-Pugh-Stadium A wurden eingeschlossen.</p>	
<p>Dossier pU Modul 4C, S. 266</p>	<p><u>Kritik an dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU)</u></p> <p>Einen vom IQWiG nicht kommentierten Mangel des Dossiers hält die AkdÄ für relevant für die Bewertung: Für den Endpunkt Gesundheitszustand wurde nur ein Teil der erhobenen Daten dargestellt und für die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health Related Quality of Life, HRQoL) wesentliche und verfügbare Daten nicht berichtet. Im Dossier führt der pU aus:</p> <p>„Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse für die EQ-VAS auf Basis der Responderanalysen der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung herangezogen. Auf die Darstellung der Ergebnisse aus den fünf Dimensionen des EQ-5D und des daraus berechneten EQ-5D Index wird verzichtet, da der EQ-5D Index nicht direkt als Lebensqualität, sondern als Nutzwert zu interpretieren ist.“</p>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>[...]</p> <p>In der vorliegenden Indikation – einer palliativen Therapiesituation bei einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung mit einer limitierten Überlebenszeit der Patienten – werden Daten zur Morbidität und Lebensqualität grundsätzlich ein hoher Stellenwert in der Nutzenbewertung beigemessen. In der vorliegenden Bewertung, in der eine moderate Verlängerung der Überlebenszeit einer signifikanten Zunahme von teils schweren Nebenwirkungen gegenübersteht, wiegen die fehlenden Daten zur Lebensqualität der Patienten schwer. Weiterhin sind auch die Daten zur Morbidität auf die mittels EQ 5D-VAS erhobenen Daten beschränkt. In den Stellungnahmen im vorliegenden</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch ist unklar und zu begründen, weshalb nur der EQ-5D zur Erfassung des Gesundheitszustandes in der Studie CELESTIAL verwendet wurde und nicht das für HCC spezifische Instrument EORTC-QLQ HCC18.</p> <p>Bei den UE wurde die mediane Zeit bis zum Auftreten analysiert. Diese Darstellung ist aber für die umfassende Bewertung der Toxizität einer medikamentösen Tumorthherapie grundsätzlich nicht ausreichend. Aus klinischer Sicht sind kumulative Inzidenzen mindestens ebenso bedeutsam, daher sollten diese mit analysiert werden. Die vorliegenden rein numerischen Werte sind für eine angemessene Bewertung unzureichend.</p> <p>Weiterhin wurden UE nur bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben, sodass eventuell später auftretende Toxizität nicht erfasst wurde.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 20–21</p>	<p><u>Eingeschlossene Endpunkte</u></p> <p>Die AkdÄ stimmt den eingeschlossenen Endpunkten zu.</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p><u>Medianes OS in Monaten</u></p> <p>Cabozantinib (CAB) 10,3 vs. Placebo (PLA) 8,2 (Hazard Ratio (HR) 0,78; 95 % CI 0,66–0,93; p = 0,006).</p> <p>Gesundheitszustand</p> <p><u>EQ-5D VAS mittlere Änderung zum Studienende</u></p> <p>CAB –7,35 vs. PLA –2,77 (Mittelwertdifferenz –4,59; p < 0,001; Hedges' g –0,26; 95 % CI –0,41 bis –0,10).</p> <p>UE</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib zur Behandlung von Patienten mit Leberzellkarzinom, die zuvor mit Sorafenib behandelt worden waren, liegen aus der Studie CELESTIAL Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Schwerwiegende UE (SUE)</u> Patienten mit Ereignis: CAB 45,2 % vs. PLA 33 %. Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten: CAB 10,8 vs. PLA 10,5 (HR 1,31; 95 % CI 1,02–1,69; p = 0,035).</p> <p><u>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</u> Patienten mit Ereignis: CAB 84,1 % vs. PLA 50,6 %. Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten: CAB 1,0 vs. PLA 4,1 (HR 2,60; 95 % CI 2,13–3,18; p < 0,001).</p> <p><u>Abbruch wegen UE</u> Patienten mit Ereignis: CAB 34,6 % vs. PLA 17,6 %. Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten: CAB 19,7 vs. PLA nicht erreicht (n. e.) (HR 1,64; 95 % CI 1,18–2,28; p = 0,003).</p> <p><u>Erkrankungen des Nervensystems, CTCAE-Grad ≥ 3</u> Patienten mit Ereignis: CAB 9,0 % vs. PLA 1,9 %. Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten: CAB n. e. vs. PLA n. e. (HR 4,1; 95 % CI 1,62–10,37; p = 0,001).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten mit Ereignis: CAB 16,7 % vs. PLA 0 %.</p> <p>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten: CAB n. e. vs. PLA n. e. (HR nicht berechenbar; $p < 0,001$).</p> <p><u>Schleimhautentzündung</u></p> <p>Patienten mit Ereignis: CAB 13,8 % vs. PLA 1,9 %.</p> <p>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten: CAB n. e. vs. PLA n. e. (HR 7,40; 95 % CI 2,98–18,35; $p < 0,001$).</p> <p><u>Stomatitis</u></p> <p>Patienten mit Ereignis: CAB 13,8 % vs. PLA 1,9 %.</p> <p>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten: CAB n. e. vs. PLA n. e. (HR 7,34; 95 % CI 2,96–18,21; $p < 0,001$).</p>	
	<p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Cabozantinib verlängert im Median das Überleben der Patienten mit Sorafenib vorbehandeltem HCC um zwei Monate, zugleich werden mehr UE hohen Schweregrades unter der Therapie beobachtet.</p> <p>Der Einfluss der Behandlung mit Cabozantinib auf die HRQoL behandelter Patienten hat im Kontext der palliativen Behandlungssituation und der nur marginalen Verlängerung des OS eine große Bedeutung für die Bewertung des Zusatznutzens.</p>	<p>Für die Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der laufenden, randomisierten, verblindeten Studie CELESTIAL vor. In dieser wird Cabozantinib + BSC gegenüber Placebo + BSC verglichen.</p> <p>Hinsichtlich der Mortalität führt Cabozantinib im Vergleich zu BSC zu einer geringen Verlängerung der Lebenszeit.</p> <p>Bezüglich der Kategorie Morbidität zeigt sich kein relevanter Unterschied in den Daten zum Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS zwischen Cabozantinib und BSC.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es stellt sich die Frage, warum nicht der Fragebogen EORTC 30 HCC, der spezifisch zur Messung der HRQoL bei Patienten mit HCC entwickelt worden ist, eingesetzt wurde.</p> <p>Zu kritisieren ist insbesondere die selektive Einreichung erhobener Daten zu HRQoL (Ergebnisse EQ-5D-Fragebogen nicht dargestellt, keine QALYS berechnet), die zu einer verzerrten Interpretation der Beeinflussung der Lebensqualität durch Behandlung mit Cabozantinib führen kann.</p> <p>Die Nachlieferung der für die Bewertung des Zusatznutzens erforderlichen und vom pU erhobenen Daten ist daher zu beauftragen.</p> <p>Diese Einschränkungen der abschließenden Bewertbarkeit des Zusatznutzens vorausgeschickt, sieht die AkdÄ einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1 und Child-Pugh Stadium A. Die AkdÄ empfiehlt eine Befristung des Beschlusses, damit die fehlenden Daten zur HRQoL eingereicht und bewertet werden können.</p>	<p>Daten zur Lebensqualität werden in der Studie CELESTIAL nicht erhoben. In der vorliegenden Therapiesituation kommt diesen ebenso wie umfangreicheren Daten zur Morbidität jedoch eine hohe Bedeutung zu.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich ausschließlich Nachteile unter Cabozantinib.</p> <p>In der Gesamtbewertung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass zwar ein relevanter Nachteil bei den Nebenwirkungen vorliegt, dieser jedoch den Vorteil des Gesamtüberlebens nicht gänzlich in Frage stellt.</p> <p>Somit wird ein geringer Zusatznutzen festgestellt. Aufgrund von relevanten Unsicherheiten, die sich unter anderem aus den fehlenden Lebensqualitätsdaten sowie nur limitierten Daten zur Morbidität ergeben, wird hinsichtlich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.</p>
	<p>Fazit</p> <p>Bei erwachsenen Patienten mit HCC, die mit Sorafenib vorbehandelt wurden und bei denen eine ausreichende Leberfunktion entsprechend Child-Pugh Stadium A und ECOG-PS 0–1 vorliegt, besteht aus Sicht der AkdÄ ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für eine Therapie mit Cabozantinib.</p> <p>Die AkdÄ empfiehlt die Vorlage der erhobenen, aber nicht berichteten Daten zur HRQoL zu beauftragen und nach Analyse dieser Daten den Zusatznutzen erneut zu bewerten. Eine Befristung des Beschlusses auf ein Jahr wird daher empfohlen.</p>	<p>Siehe Kommentierung zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</p>

Literaturverzeichnis

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

5.7 Stellungnahme DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	5. April 2019
Stellungnahme zu	Cabozantinib
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Cabozantinib (Cabometyx®) ist das zweite Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des hepatozellulären Karzinoms und das erste Verfahren ab der Zweitlinientherapie. Es ist das dritte Anwendungsgebiet für Cabozantinib nach dem medullären Schilddrüsenkarzinom und dem Nierenzellkarzinom. Cabozantinib ist zugelassen zur systemischen Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem und nicht resezierbarem Leberzellkarzinom nach Vorbehandlung mit Sorafenib. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine</td> <td>Best Supportive Care</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>-</td> <td>gering</td> <td>Hinweis</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung ist CELESTIAL, eine internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie mit 707 Patienten nach Vorbehandlung mit Sorafenib bzw. Unverträglichkeit. • Die zweckmäßige Vergleichstherapie „Best Supportive Care (BSC)“ entspricht der deutschen 				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	keine	Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	-	gering	Hinweis	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
keine	Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	-	gering	Hinweis																		

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Versorgungssituation, nachdem Regorafenib nicht auf dem deutschen Markt zugelassen ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cabozantinib führt gegenüber Placebo zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. • Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist hoch und liegt bei 68%, allerdings auch bei 36% im Placebo-Arm. Nebenwirkungen sind Substanzklassen-spezifisch. Dosisreduktionen sind häufig. • Die Erfassung der Lebensqualität ist durch die Beschränkung auf die EQ-5D Skala unvollständig. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Cabozantinib gegenüber Placebo den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Mit Cabozantinib steht endlich ein wirksames und zugelassenes Arzneimittel zur Zweitlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem HCC nach Vorbehandlung mit Sorafenib zur Verfügung.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Leberzellkarzinom gehört in Deutschland zu den selteneren, malignen Erkrankungen. Für das Jahr 2016 wurden 9.500 neue Patienten mit primärem Leberkrebs erwartet. Hepatozelluläre Karzinome (HCC) machen etwa zwei Drittel der Fälle mit „Leberkrebs“ aus [1]. Das mittlere Erkrankungsalter für Leberkrebs liegt für Frauen bei 74, für Männer bei 71 Jahren. Die Prognose des HCC ist schlecht, die 5-Jahres-Überlebensraten liegen unter 20% [1, 2]</p> <p>Größter Risikofaktor ist die Leberzirrhose, entweder auf dem Boden einer chronischen Hepatitis C oder einer Alkoholkrankheit. Weitere Risikofaktoren sind eine chronische Hepatitis-B-Virusinfektion oder eine nicht-alkoholische Fettleberhepatitis [3]. Aufgrund der hohen Relevanz dieser Vorerkrankung ist neben dem Staging vor allem auch die Leberfunktion von großer Bedeutung für die Prognose des HCC. Die S3 Leitlinie formuliert: „Die pTNM-Klassifikation soll als morphologisches Staging eingesetzt werden. Um die Prognose eines HCCs beurteilen zu können, sollte das Staging-System zusätzlich das Tumorstadium, die Leberfunktion und den körperlichen Leistungszustand des Patienten sowie den Effekt der Therapie auf die Lebenserwartung berücksichtigen. Die Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)-Klassifikation sollte daher als integriertes Staging in der Therapiestratifikation des HCCs</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
eingesetzt werden [3].																									
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die systemische Therapie des HCC hat sich 2007 durch die Einführung von Sorafenib grundlegend gewandelt. Bisher eingesetzte Formen der zytostatischen Therapie waren wenig wirksam. Sorafenib führte zu einer Verlängerung der Überlebenszeit und zu einer höheren Rate von Langzeitüberlebenden, war aber auch mit einer hohen Nebenwirkungsrate belastet [4]. 2018 wurde für Lenvatinib eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber Sorafenib bezüglich der Überlebenszeit bei höherer Remissionsrate, längerem progressionsfreiem Überleben und unterschiedlichem Nebenwirkungsspektrum gezeigt [5].</p> <p>In der Zweitlinientherapie nach Sorafenib wurden in den letzten 10 Jahren zahlreiche Studien mit neuen Arzneimitteln durchgeführt. Diese Phase-III-Studien waren fast durchgehend nicht erfolgreich [6]. Die wenigen Ausnahmen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Systemische Zweit- oder Drittlinientherapie beim fortgeschrittenen HCC</p> <table border="1" data-bbox="147 979 1361 1388"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patienten- gruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ³ (HR⁴)</th> <th>ÜLZ⁵ (HR⁴)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bruix, 2017 [7]</td> <td>Child-Pugh A</td> <td>Placebo</td> <td>Regorafenib</td> <td>573</td> <td>4 vs 11</td> <td>1,5 vs 3,1 0,46 p < 0,0001</td> <td>7,8 vs 10,6 0,63 p < 0,0001</td> </tr> <tr> <td>Zhu, 2015 [8]</td> <td>Child-Pugh A</td> <td>Placebo</td> <td>Ramucirumab</td> <td>565</td> <td><1 vs 7</td> <td>2,8 vs 5,5 0,58</td> <td>7,6 vs 9,2 0,87</td> </tr> </tbody> </table>	Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)	Bruix, 2017 [7]	Child-Pugh A	Placebo	Regorafenib	573	4 vs 11	1,5 vs 3,1 0,46 p < 0,0001	7,8 vs 10,6 0,63 p < 0,0001	Zhu, 2015 [8]	Child-Pugh A	Placebo	Ramucirumab	565	<1 vs 7	2,8 vs 5,5 0,58	7,6 vs 9,2 0,87	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)																		
Bruix, 2017 [7]	Child-Pugh A	Placebo	Regorafenib	573	4 vs 11	1,5 vs 3,1 0,46 p < 0,0001	7,8 vs 10,6 0,63 p < 0,0001																		
Zhu, 2015 [8]	Child-Pugh A	Placebo	Ramucirumab	565	<1 vs 7	2,8 vs 5,5 0,58	7,6 vs 9,2 0,87																		

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
						p < 0,001	p = 0,14	
Zhu, 2019 [9]	Child-Pugh A AFP ≥400	Placebo	Ramucirumab	292	1 vs 5	1,6 vs 2,8 0,452 p < 0,0001	7,3 vs 8,5 0,67 p = 0,0199	
Abou-Alfa GK, 2018 [10]	Child-Pugh A	Placebo	Cabozantinib	707	1 vs 4	1,9 vs 5,2 0,44 p < 0,001	8,0 vs 10,2 0,76 p = 0,0049	

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in % nach mRECIST-Kriterien; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ ÜLR – Überlebensrate nach 12 Monaten, in %; ⁷ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;**

Bei Kaukasiern zeigt sich keine Wirksamkeit klassischer Zytostatika. Davon abweichend empfiehlt die chinesische Food and Drug Administration FOLFOX4 als Chemotherapie. Basis ist eine randomisierte Studie bei asiatischen Patienten mit Nachweis der Verlängerung des progressionsfreien, aber nicht des Gesamtüberlebens [11]. Die Food and Drug Administration der USA hat 2017 Nivolumab auf der Basis einer Phase I/II Studie mit 262 Patienten zugelassen [12].

Cabozantinib ist ein Multikinase-Inhibitor. Neben den VEGFR1-, VEGFR2- und VEGFR3-Kinasen hemmt es auch AXL und MET. Cabozantinib ist zugelassen beim fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom als Monotherapie in einer Dosierung von 140 mg/Tag, beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom in der Erst- und Zweitlinie als Monotherapie in einer Dosierung von 60 mg/Tag. Beim HCC wird Cabozantinib ebenfalls in einer Dosierung von 60 mg/Tag eingesetzt. Cabozantinib wird oral appliziert.

Aufgrund der Daten der CELESTIAL-Studie wurde Cabozantinib im November 2018 von der EMA und

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
im Januar 2019 von der FDA zugelassen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>4. Dossier und Bewertung von Cabozantinib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Der G-BA hat Best Supportive Care als ZVT festgelegt. Das entspricht der deutschen Versorgungssituation, aber nicht dem Stand des Wissens. Mit Regorafenib steht grundsätzlich ein Arzneimittel zur Verfügung, das die Überlebenszeit von Patienten mit HCC in der Zweitlinientherapie nach Sorafenib signifikant verlängert. Allerdings wurde Regorafenib im Jahr 2016, d. h. vor der EMA-Zulassung für das HCC, durch den pharmazeutischen Unternehmer vom deutschen Markt genommen.</p> <p>Regorafenib wird in den NCCN Guidelines in der Zweitlinientherapie nach Sorafenib empfohlen.</p>	<p>Insgesamt sind die Behandlungsmöglichkeiten im vorliegenden Anwendungsgebiet limitiert. Nach aktuell anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse gibt es für Patienten, deren fortgeschrittenes Leberzellkarzinom im Stadium Child-Pugh A zunächst mit Sorafenib therapiert worden sind, keine spezifische Standardtherapie. Nach Progress unter einer Sorafenib-Therapie soll daher nach aktuellen Leitlinienempfehlungen eine bestmögliche supportive Therapie mit dem Ziel der Linderung von Krankheitssymptomen sowie der Verbesserung der Lebensqualität erfolgen. Demgemäß stellt Best-Supportive-Care die zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der Zulassung und der Nutzenbewertung ist CELESTIAL, eine internationale, multizentrische, randomisierte Studie bei Patienten mit inoperablem HCC, einschl. Patienten mit Leberzirrhose Child-Pugh A. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Verum-Arms.</p> <p>Grundlage der Berechnung der Gesamtüberlebenszeit ist die zweite und finale Interimsanalyse vom 1. Juni 2017.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib zur Behandlung von Patienten mit Leberzellkarzinom, die zuvor mit Sorafenib behandelt worden waren, liegen aus der Studie CELESTIAL Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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 Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [10].	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit nicht operablem, fortgeschrittenem HCC. Er war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch Cabozantinib gegenüber BSC signifikant verlängert (HR 0,76; Median 2,2 Monate). Aus den publizierten Daten ist erkennbar, dass 25% der Patienten im Cabozantinib- und 30% der Patienten im Kontroll-Arm eine weitere systemische Therapie im Progress erhalten haben. Eine Imbalance zwischen den beiden Studienarmen ist aus diesen Daten nicht erkennbar. Eine detaillierte Auflistung der Postprogressionstherapie fehlt im Dossier.</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Hinsichtlich des Gesamtüberlebens liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cabozantinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC vor. Bei Patienten unter Cabozantinib trat das Ereignis im Median 2,1 Monate später auf (Hazard Ratio (HR): 0,78; [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,66; 0,93]; p-Wert = 0,006). Dies wird als geringe Verlängerung der Lebenszeit eingeordnet.</p> <p>Somit ergibt sich für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen, welcher in seinem Ausmaß als gering gewertet 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)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie wurde durch Cabozantinib mehr als verdoppelt (HR 0,44; Median 3,3 Monate). Die Remissionsrate nach mRECIST-Kriterien ist signifikant höher als im Kontrollarm, aber insgesamt niedrig.</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS war in der CELESTIAL Studie definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und Krankheitsprogression oder Tod durch jeglichen Grund. Die Progression wurde mittels bildgebender Verfahren anhand der RECIST-Kriterien beurteilt.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cabozantinib (HR: 0,45; [95% KI: 0,38; 0,54]; p-Wert < 0,0001). Das mediane PFS bei Patienten im Cabozantinib-Arm lag bei 4,9 Monaten und bei Patienten im Placebo-Arm bei 1,9 Monaten.</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“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST 1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</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>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur patientenbezogenen Lebensqualität wurden in CELESTIAL nur mittels der Skala EQ-5D VAS der validierten Fragebögen erhoben. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.</p> <p>Eine detailliertere Erhebung zu Patienten-bezogenen Endpunkten z. B. mittels des generischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des HCC-spezifischen Moduls EORTC QLQ-HCC18 fehlt im Dossier.</p>	<p><i>EQ-5D VAS</i></p> <p>Der Gesundheitszustand wird in der vorliegenden Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Im Dossier stellte der pharmazeutische Unternehmer sowohl a priori geplante MMRM-Auswertungen als auch Ereigniszeitanalysen in Bezug auf eine Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkten dar.</p> <p>In Bezug auf die Ereigniszeitanalysen ist jedoch unsicher, ob sich diese auf eine einmalige oder eine dauerhafte Verschlechterung stützen. Weiterhin sank die Rücklaufquote bezogen auf die gesamte Studienpopulation sehr schnell und divergierte zunehmend zwischen Prüf- und Kontrollarm. Somit werden hier im Gegensatz zu vorherigen Nutzenbewertungen anstelle der Responderanalysen die MMRM-Auswertungen herangezogen.</p> <p>In diesen zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil im Cabozantinib-Arm, jedoch liegt das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertsdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2.</p> <p>Insgesamt zeigen sich somit keine relevanten Unterschiede für diesen Endpunkt.</p> <p>[...]</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>[...]</p> <p>In der vorliegenden Indikation – einer palliativen Therapiesituation bei einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung mit einer limitierten Überlebenszeit der Patienten – werden Daten zur Morbidität und Lebensqualität grundsätzlich ein hoher Stellenwert in der Nutzenbewertung beigemessen. In der vorliegenden Bewertung, in der eine moderate Verlängerung der Überlebenszeit einer signifikanten Zunahme von teils schweren Nebenwirkungen gegenübersteht, wiegen die fehlenden Daten zur Lebensqualität der Patienten schwer. Weiterhin sind auch die Daten zur Morbidität auf die mittels EQ 5D-VAS erhobenen Daten beschränkt. In den Stellungnahmen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde zudem durch klinische Experten betont, dass eine vollumfängliche Bewertung in dieser Therapiesituation nur unter Berücksichtigung von entsprechenden Daten zu patientenberichteten Endpunkten vollzogen werden könnte.</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten unter Cabozantinib mit 68,0% häufiger als im Placebo-Arm mit 36,0% auf. Die nebenwirkungsbedingte Therapieabbruchrate lag bei 33% vs 16%. Dosisreduktionen waren häufig.</p> <p>Die häufigsten Nebenwirkungen in den beiden Therapiearmen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich somit ausschließlich negative Effekte von Cabozantinib gegenüber BSC. Diese zeigen sich insbesondere in Bezug auf schwere UEs und Abbrüche wegen UEs.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>Tabelle 3: Häufigste Nebenwirkungen unter Cabozantinib und Sorafenib</p> <table border="1" data-bbox="259 667 1171 1106"> <thead> <tr> <th data-bbox="259 667 689 730">Nebenwirkung (alle Grade)</th> <th data-bbox="689 667 954 730">Cabozantinib (%)</th> <th data-bbox="954 667 1171 730">Placebo (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="259 730 689 818">Implanatare Erythrozytopenie (Hand-Fuß-Syndrom)</td> <td data-bbox="689 730 954 818">17</td> <td data-bbox="954 730 1171 818">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="259 818 689 882">Aszites</td> <td data-bbox="689 818 954 882">16</td> <td data-bbox="954 818 1171 882">2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="259 882 689 946">ALP Anstieg</td> <td data-bbox="689 882 954 946">11</td> <td data-bbox="954 882 1171 946">6</td> </tr> <tr> <td data-bbox="259 946 689 1010">Diarrhoe</td> <td data-bbox="689 946 954 1010">10</td> <td data-bbox="954 946 1171 1010">2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="259 1010 689 1074">Fatigue</td> <td data-bbox="689 1010 954 1074">10</td> <td data-bbox="954 1010 1171 1074">4</td> </tr> <tr> <td data-bbox="259 1074 689 1106">Anorexie</td> <td data-bbox="689 1074 954 1106">6</td> <td data-bbox="954 1074 1171 1106"><1</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="259 1169 1171 1233">Eine Ungleichgewichtigkeit bei der Bewertung der Nebenwirkungen ergibt sich durch die unterschiedlich lange Behandlungszeit.</p> <p data-bbox="259 1257 1171 1321">Dosisreduktionen waren häufig. Die mittlere Tagesdosis von Cabozantinib in CELESTIAL lag bei 35,8 mg, bei einer Startdosis von 60 mg.</p>	Nebenwirkung (alle Grade)	Cabozantinib (%)	Placebo (%)	Implanatare Erythrozytopenie (Hand-Fuß-Syndrom)	17	0	Aszites	16	2	ALP Anstieg	11	6	Diarrhoe	10	2	Fatigue	10	4	Anorexie	6	<1	
Nebenwirkung (alle Grade)	Cabozantinib (%)	Placebo (%)																					
Implanatare Erythrozytopenie (Hand-Fuß-Syndrom)	17	0																					
Aszites	16	2																					
ALP Anstieg	11	6																					
Diarrhoe	10	2																					
Fatigue	10	4																					
Anorexie	6	<1																					

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>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Das fortgeschrittene hepatozelluläre Karzinom ist eines der Malignome mit dem höchsten, ungedeckten, medizinischen Bedarf. Außer Regorafenib hat bisher kein Arzneimittel eine Verlängerung der Überlebenszeit nach Versagen von Sorafenib erreicht. Regorafenib ist in Deutschland nicht auf dem Markt, sondern muss aus dem Ausland importiert werden. Das Nebenwirkungsspektrum von Regorafenib ähnelt dem von Sorafenib. Bei Unverträglichkeit von Sorafenib kommt Regorafenib in der Regel nicht als Alternative in Frage.</p> <p>Erste Daten zu den Immuncheckpoint-Inhibitoren waren vielversprechend, die FDA erteilte eine Zulassung auf der Basis von Phase-II-Studiendaten. Die erste Auswertung einer Phase-III-Studie zu Pembrolizumab in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms zeigt allerdings keinen signifikanten Vorteil im progressionsfreien und im Gesamtüberleben [15].</p> <p>CELESTIAL zum Vergleich von Cabozantinib versus Placebo ist die zweite, formal positive Studie zur systemischen Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen HCC seit 10 Jahren. Als dritte Substanz hat sich jetzt noch Ramucirumab in diese Gruppe eingereiht, allerdings nur für Patienten mit einem hohen AFP-Wert [9]. Cabozantinib führt zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit sowie des progressionsfreien Überlebens und zu einer Erhöhung der Remissionsrate.</p>	<p>Für die Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der laufenden, randomisierten, verblindeten Studie CELESTIAL vor. In dieser wird Cabozantinib + BSC gegenüber Placebo + BSC verglichen.</p> <p>Hinsichtlich der Mortalität führt Cabozantinib im Vergleich zu BSC zu einer geringen Verlängerung der Lebenszeit.</p> <p>Bezüglich der Kategorie Morbidität zeigt sich kein relevanter Unterschied in den Daten zum Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS zwischen Cabozantinib und BSC.</p> <p>Daten zur Lebensqualität werden in der Studie CELESTIAL nicht erhoben. In der vorliegenden Therapiesituation kommt diesen ebenso wie umfangreicheren Daten zur Morbidität jedoch eine hohe Bedeutung zu.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich ausschließlich Nachteile unter Cabozantinib.</p> <p>In der Gesamtbewertung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass zwar ein relevanter Nachteil bei den Nebenwirkungen vorliegt, dieser jedoch den Vorteil des Gesamtüberlebens nicht gänzlich in Frage stellt.</p> <p>Somit wird ein geringer Zusatznutzen festgestellt. Aufgrund von relevanten Unsicherheiten, die sich unter anderem aus den fehlenden Lebensqualitätsdaten sowie nur limitierten Daten zur</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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 Nebenwirkungen sind Substanzklassen-spezifisch. An erster Stelle stehen das Hand-Fuß-Syndrom und die Hypertonie. Die hohe Rate an unerwünschten Ereignissen im Placebo-Arm unterstreicht die große Krankheitsbelastung durch die Grundkrankheit bei diesen Patienten. Bei der Mehrzahl der Patienten ist eine Reduktion der initialen Dosis von 60 mg auf 40 bzw. 20 mg erforderlich. Die mittlere Tagesdosis liegt mit 35,8 mg etwas unterhalb den 43 mg beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom.</p> <p>In der validierten Bewertung des klinischen Nutzens durch die ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale erreicht Cabozantinib den Wert von 3.</p> <p>Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist sehr detailliert. Dadurch erreicht das Modul 4 einen Umfang von 2307 Seiten. Auf dem Hintergrund der Bewertung zu Cabozantinib beim Nierenzellkarzinom ist diese Ausführlichkeit der Datenpräsentation nachvollziehbar, führt aber nicht per se zu einer besseren Verständlichkeit der Ergebnisse.</p>	<p>Morbidität ergeben, wird hinsichtlich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011/2012, Häufigkeiten und Trends: 10. Ausgabe 2015. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 68:7-30, 2018. DOI: [10.3322/caac.21442](https://doi.org/10.3322/caac.21442)
3. AWMF S3 Leitlinie H Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Mai 2013. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053OLJ
4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 359:378–390, 2008. DOI: 10.1056/NEJMoa0708857
5. Kudo M, Finn RS, Qin S et al.: A Randomised Phase 3 trial of lenvatinib vs. sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Lancet. 2018; 391:1163–1173. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1)
6. Kudo M: Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: Latest advances. Cancers 10:412, 2018. DOI: [10.3390/cancers10110412](https://doi.org/10.3390/cancers10110412)
7. Bruix J, Qin S, Merle P et al.: Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 389: 56-66, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)32453-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9)
8. Zhu AX, Park JO, Ryou BY et al.: Lancet Oncol 16:859-870, 2015. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00050-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00050-9)
9. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ et al.: Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 282-296, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30937-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30937-9)
10. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL et al.: Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 379:54-63, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1717002](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1717002)
11. Qin S, Bai Y, Lim HY, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. J Clin Oncol 31:3501–3508, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.44.5643](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.5643)
12. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. Lancet 389:2492–2502, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)31046-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31046-2)
13. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
14. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
15. <https://investors.merck.com/news/press-release-details/2019/Merck-Provides-Update-on-KEYNOTE-240-a-Phase-3-Study-of-KEYTRUDA-pembrolizumab-in-Previously-Treated-Patients-with-Advanced-Hepatocellular-Carcinoma/default.aspx>

5.8 Stellungnahme vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.04.2019
Stellungnahme zu	Cabozantinib (Cabometyx®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Sebastian Werner / Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. März 2019 eine Nutzenbewertung veröffentlicht, die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellt wurde. Die Nutzenbewertung betrifft den Wirkstoff Cabozantinib (Cabometyx®) von Ipsen Pharma GmbH aufgrund einer Erweiterung des Anwendungsgebiets.</p> <p>Cabozantinib im neuen Anwendungsgebiet ist als Monotherapie zugelassen für die Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA Best-Supportive-Care festgelegt.</p> <p>Das IQWiG attestiert in seiner Nutzenbewertung einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Dieses Urteil ergab sich nach Aussagen des IQWiG nach Abwägung von vorliegenden positiven bzw. negativen Effekten bei Gesamtüberleben und Nebenwirkungen, wobei auch die Datenlage bei der Lebensqualität berücksichtigt wurde. Vorteile im Gesamtüberleben mit beträchtlichem Ausmaß standen demnach Nachteilen bei schweren Nebenwirkungen mit teils erheblichem Ausmaß gegenüber, wobei Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gefehlt hätten. Die Nachteile in den Nebenwirkungen und die fehlenden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität würden jedoch den Vorteil beim Gesamtüberleben nicht gänzlich infrage stellen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Progressionsfreies Überleben ist als patientenrelevanter Endpunkt zu akzeptieren</p> <p>Für das progressionsfreie Überleben (PFS) liegt nach Angaben des Herstellers im Dossier ein deutlicher statistisch signifikanter Vorteil vor (HR 0,44 [0,36; 0,52]).</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt in seiner Nutzenbewertung den Endpunkt PFS in der Nutzenbewertung nicht, weil dieser im instituts-eigenen Verständnis nicht patientenrelevant sei. Begründet wird dies damit, dass die Beurteilung der Progression auf Basis bildgebender Verfahren und nicht über eine von den Patienten wahrgenommenen Symptomatik geschehe. Mit der gleichen Begründung wird der Endpunkt PFS bislang auch vom G-BA in seiner bisherigen Bewertungspraxis nicht akzeptiert. Jedoch bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen im G-BA. Diese unterschiedlichen Auffassungen werden bei der Beurteilung der Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.</p> <p>Die Aberkennung der Patientenrelevanz des Endpunktes steht zudem im Widerspruch im Vergleich zu anderen Organisationen, in den der Endpunkt mit Augenmaß akzeptiert wird. Dazu gehören die Zulassungsbehörden (FDA, EMA) und HTA-Organisationen (z.B. EUnetHTA, NICE, HAS, CADTH), die medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland und weltweit (DGHO, ESMO, ASCO) sowie andere, nach Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin arbeitende Organisationen (z.B. Cochrane Collaboration). Die ablehnende Haltung im Umgang mit</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS war in der CELESTIAL Studie definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und Krankheitsprogression oder Tod durch jeglichen Grund. Die Progression wurde mittels bildgebender Verfahren anhand der RECIST-Kriterien beurteilt.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cabozantinib (HR: 0,45; [95% KI: 0,38; 0,54]; p-Wert < 0,0001). Das mediane PFS bei Patienten im Cabozantinib-Arm lag bei 4,9 Monaten und bei Patienten im Placebo-Arm bei 1,9 Monaten.</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“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST 1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Evidenz zu PFS-Ergebnissen stellt damit offenkundig einen Sonderweg im Vergleich zu anderen Organisationen dar. Die dogmatische Verfahrenspraxis widerspricht damit folglich auch dem Grundsatz des AMNOG, da gemäß AM-NutzenV die Bewertung „nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin“ erfolgen soll.</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist damit der praktizierte Ausschluss des Endpunktes PFS nicht sachgerecht.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.9 Stellungnahme DGVS

Datum	05. April 2019
Stellungnahme zu	Cabozantinib (Anwendungsgebiet: Leberzellkarzinom)
Stellungnahme von	DGVS

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
Cabozantinib**

(neues Anwendungsgebiet, Hepatozelluläres Karzinom)

- 1. Zusammenfassung**
- 2. Einleitung**
- 3. Stand des Wissens**
- 4. Dossier und Bewertung von Cabozantinib (Cabometyx®); IQWiG-Bericht 739**
 - 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 - 4.2. Studien
 - 4.3. Eingeschlossene Endpunkte
 - 4.4 Gesamtaussage für die Einschätzung des Zusatznutzens
- 5. Ausmaß des Zusatznutzens**
 - 5.1 Berücksichtigung des „Gesamtüberlebens“
 - 5.2 Berücksichtigung „PFS“ und „Gesamtansprechrate“
 - 6.2 Berücksichtigung der Nebenwirkungen
- 6. Literatur**

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Cabozantinib (Cabometyx®) beschäftigt sich mit dem neuen Anwendungsgebiet hepatozelluläres Karzinom (HCC) nach einer Vortherapie mit Sorafenib (Nexavar®). Cabozantinib ist bisher bereits beim Nierenzellkarzinom unter dem Handelsnamen Cabometyx® und beim medullären Schilddrüsenkarzinom unter dem Handelsnamen Cometriq® verfügbar. Als Vergleichstherapie hat der G-BA „Best Supportive Care“ (BSC) für das Bewertungsverfahren festgelegt. Das Verfahren beschäftigt sich zum ersten Mal mit der Therapiesituation nach Versagen der Erstlinientherapie mit Sorafenib beim HCC.

Die für das Verfahren relevante CELESTIAL Studie untersuchte bei Patienten nach einer Vortherapie mit Sorafenib die Substanz Cabozantinib gegenüber Placebo. Als wichtigste Ergebnisse zeigte die Studie einen signifikanten Vorteil des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens. Die Nebenwirkungsrate mit einer Toxizität von mindestens Grad 3 (CTCAE, Version 4.0) war in beiden Armen erhöht, im Cabozantinib Arm mit 68%, im Placebo Arm mit 36%, so dass bei 62% im Cabozantinib Arm mindestens eine Dosisreduktion durchgeführt werden musste.

Aufgrund der Verbesserung des Gesamtüberlebens durch Cabozantinib gegenüber Placebo und der somit verfügbaren Option einer wirksamen Therapie nach Versagen von Sorafenib, liegt für Cabozantinib ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie BSC vor.

2. Einleitung

Die Neuerkrankungsrate an Leberkrebs beträgt in Deutschland derzeit rund 9100 Fälle pro Jahr, registriert werden nahezu 8000 Todesfälle¹. Die 5-Jahres-Überlebensraten sind gering mit ca. 14% bei Männern und 11% bei Frauen. Der Anteil der Diagnose HCC beträgt ca. zwei Drittel der Fälle von Leberkrebs mit den wichtigsten Risikofaktoren Leberzirrhose, Alkoholkonsum, Hepatitis B und C, die nicht-alkoholbedingte Fettlebererkrankung, Diabetes mellitus oder erbliche Stoffwechselerkrankungen.

In fortgeschrittenen Stadien stehen bisher als zugelassene Optionen für eine Erstlinientherapie die beiden Wirkstoffe Sorafenib und Lenvatinib zur Verfügung. Nach Therapieversagen mit Sorafenib sind die beiden Substanzen Regorafenib und Cabozantinib für die Therapie zugelassen, wobei Regorafenib in Deutschland nicht auf dem Markt zur Verfügung steht. Das Anwendungsgebiet von beiden Substanzen setzt als einzige Einschränkung eine Vortherapie mit Sorafenib voraus.

3. Stand des Wissens

Für Patienten mit der Diagnose hepatozelluläres Karzinom (HCC) stehen in frühen Stadien kurative Therapieverfahren wie Leberresektion, Lebertransplantation oder lokale Ablationstherapien wie die Radiofrequenz- oder Mikrowellenablation zur Verfügung². Falls diese Verfahren nicht mehr zum Einsatz kommen, ist als weitere Therapiemodalität die transarterielle Chemoembolisation (TACE) etabliert.

Patienten für die keine lokalen Therapieverfahren möglich sind, konnte in den letzten Jahren das Spektrum wirksamer Substanzen deutlich erweitert werden. Für die Therapie in der Erstlinie stehen die Wirkstoffe Sorafenib³ und Lenvatinib⁴ zur Verfügung. Seit der Zulassung von Sorafenib sind Phase III Vergleichsstudien mit den Substanzen Sunitinib⁵, Brivanib⁶ oder Linifanib⁷ negativ verlaufen. Für Lenvatinib konnte jedoch eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber Sorafenib gezeigt werden⁴.

Als wirksame Substanzen nach einem Therapieversagen mit Sorafenib sind in Deutschland die beiden Medikamente Regorafenib⁸ und Cabozantinib⁹ zugelassen. Außerhalb Europas haben von der U.S. Food & Drug Administration (FDA) die beiden Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab¹⁰ und Pembrolizumab¹¹ ebenfalls nach einer Behandlung mit Sorafenib die Zulassung erhalten. Bisher nicht zugelassen, allerdings ebenfalls mit einer positiven Phase III Studie, ist der anti-VEGFR2 Antikörper Ramucirumab bei Patienten nach Vortherapie mit Sorafenib und einem AFP-Wert ≥ 400 ng/mL erfolgreich getestet worden¹².

Cabozantinib wurde in der CELESTIAL-Studie nach einer vorausgegangenen Therapie mit Sorafenib gegenüber Placebo untersucht⁹. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer Child-Pugh A Leberfunktion, Vortherapie mit Sorafenib, höchstens zwei vorausgegangenen Systemtherapien des HCC sowie dokumentierter Progression unter mindestens einer systemischen Vortherapie des HCC⁹. Randomisiert wurden dabei 707 Patienten mit einem 2:1 Verhältnis zwischen 60 mg Cabozantinib und Placebo. Als Stratifizierung wurden die Faktoren Ätiologie (Hepatitis B und C), geographische Region (Asien gegenüber anderen Ländern), extrahepatisches HCC und makrovaskuläre Invasion eingesetzt. 470 Patienten erhielten Cabozantinib und 237 Patienten Placebo. Das mediane Gesamtüberleben betrug im Cabozantinib Arm 10.2 Monate (95% CI 9.1 – 12.0) und im Placebo Arm 8.0 Monate (95% CI 6.8 – 9.4) mit einer Hazard Ratio von 0.76 (95% CI 0.63 – 0.92) und einem p-Wert (log-rank) von 0.005.

Weitere Besonderheiten der CELESTIAL Studie bei Subgruppenanalysen mit einem auffälligen Unterschied des OS im Vergleich zur Gesamtpopulation zeigten sich für Patienten mit nur einer einzigen Vortherapie mit Sorafenib (11.4 gegenüber 7.7 Monaten; HR 0.74 [95% CI 0.59 – 0.92]), HBV-Infektion (9.7 gegenüber 6.1 Monaten; HR 0.69 [95% CI 0.51-0.94]), Studienteilnehmer nicht asiatischer Herkunft (11.1 gegenüber 7.9 Monaten; HR 0.75 [95% CI 0.59 – 0.96]) und Patienten mit einem AFP-Wert ≥ 400 ng/mL (8.5 gegenüber 5.2 Monaten; HR 0.71 [95% CI 0.54 – 0.94])⁹.

4. Dossier und Bewertung von Cabozantinib (Cabometyx®); IQWiG-Bericht 739

Grundlage für die Nutzenbewertung ist die randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase III Studie CELESTIAL.

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie „Best supportive Care (BSC) festgelegt. Der pU folgt der Festlegung des G-BA.

4.2. Studien

Die Daten der Zulassungsstudie CELESTIAL wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert⁹.

4.3. Eingeschlossene Endpunkte

In der Bewertung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt (IQWiG Bericht 739, S. 17):

- Mortalität: Gesamtüberleben.
- Morbidität: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS).
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität.
- Nebenwirkungen:
 - schwerwiegende UEs (SUEs),
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad \geq 3),
 - Abbruch wegen UEs,
 - spezifische UEs.

Nicht berücksichtigt wurden die folgenden Parameter, die in der Auswahl des pU enthalten waren (Modul 4C, S.199):

- Morbidität:
 - PFS,
 - Gesamtansprechen (Gesamtansprechrate, Zeit bis zum ersten Ansprechen).
- Unerwünschte Ereignisse ohne Progression der Grunderkrankung:
 - Zeit bis zum ersten SUE,
 - Zeit bis zum ersten schweren UE (UE mit Schweregrad \geq 3),
 - Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führen.

4.3.1. Gesamtüberleben

Der Endpunkt Gesamtüberleben zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Cabozantinib. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib im Vergleich zu BSC, Ausmaß beträchtlich (IQWiG Bericht 739, S. 25).

Diese Beurteilung ist in Übereinstimmung mit dem pU (Modul 4C, S. 200).

4.3.2. Morbidität, Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die Auswertung des EQ-5D ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Behandlungsgruppe und der Placebogruppe zu Ungunsten von Cabozantinib. Allerdings war das 95% CI nicht ausreichend, um diesen Effekt zu bestätigen (IQWiG Bericht 739, S. 22). Ein Zusatznutzen lässt sich somit an dieser Stelle nicht ableiten.

Diese Beurteilung ist in Übereinstimmung mit dem pU (Modul 4C, S. 201).

4. 3. 3. Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Hierzu liegen keine Daten vor.

4. 3. 4. Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere UEs, sowie spezifische UEs (CTCAE ≥ 3) wie Erkrankungen des Nervensystems, Appetit vermindert, Diarrhö, Fatigue, Hypertonie und palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom zeigten jeweils einen statistisch signifikanten Nachteil von Cabozantinib plus BSC gegenüber Placebo + BSC.

In der Stellungnahme des pU wird jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten von UEs, SUEs oder UEs, die zum Therapieabbruch führten herangezogen. Spezifische UEs werden für die Bewertung nicht herangezogen. Insgesamt ergibt diese Betrachtungsweise für diese Kategorie einen „geringeren Nutzen“ von Cabozantinib gegenüber BSC (Modul 4C, S. 201f).

Trotz einer etwas unterschiedlichen Betrachtungsweise ergibt sich hinsichtlich der Bewertung des Zusatznutzens kein relevanter Unterschied zwischen IQWiG und pU.

4. 3. 5 Nicht berücksichtigte Endpunkte

Der pU führt als weitere Endpunkte im Bereich Morbidität das PFS und die Gesamtansprechrate in der ITT-Population, jeweils bewertet durch den Prüfarzt, an. Dabei wird diesen beiden Parametern die Rubrik „schwerwiegende bzw. schwere Symptome“ zugeordnet. Das PFS wird zugunsten von Cabozantinib in der zweiten Interimsanalyse mit 5.2 gegenüber 1.9 Monaten angegeben, die Ansprechrate (partielle Remission) mit 4% gegenüber 0.4%. In der Zusatzanalyse vom 1. Dezember 2017 wird das PFS mit 4.9 gegenüber 1.9 Monaten und einer Ansprechrate mit 4% gegenüber 0.8% angegeben. In Modul 4C wird auf S. 203 und 204 jeweils begründet, dass der pU die Ansicht vertritt, dass sowohl das Progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtansprechen „einen validen, patientenrelevanten Endpunkt darstellt“.

Der pU postuliert aus den beiden Endpunkten PFS und Gesamtansprechen jeweils einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber BSC (Modul 4C, S. 201).

4. 4. Gesamtaussage für die Einschätzung des Zusatznutzens

In der Gesamtschau der IQWiG-Bewertung werden positive und negative Effekte für Cabozantinib im Vergleich zu BSC subsummiert. Dem Endpunkt Gesamtüberleben wird ein beträchtlicher Zusatznutzen zugeschrieben. Eine Herabstufung des Zusatznutzens wird jedoch durch negative Effekte maßgeblich in der Kategorie der schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen gesehen. Zusätzlich wird moniert, dass keine gesundheitsbezogenen Daten zur Lebensqualität vorgelegt wurden. Somit wird die Einschätzung „Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen“ von Cabozantinib gegenüber der Vergleichstherapie BSC abgegeben.

Abweichend hierzu bewertet der pU „unter Abwägung der Nutzen- und Schadensaspekte für die Behandlung des Leberzellkarzinoms bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für Cabozantinib im Vergleich zu Best Supportive Care“ (Modul 4C, S. 208).

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cabozantinib sprechen nachfolgende Punkte entsprechend zu den Stellungnahmen des IQWiG und des pU.

5.1. Berücksichtigung des „Gesamtüberlebens“

In der CELESTIAL Studie konnte für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil von Cabozantinib gegenüber Placebo nach einer Vortherapie mit Sorafenib erreicht werden. Hieraus kann ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet werden.

5.2. Berücksichtigung des „PFS“ und der „Gesamtansprechrates“

Für das HCC haben mehrere publizierte Arbeiten einen Zusammenhang zwischen der objektiven Ansprechrates bzw. dem PFS für die Vorhersage des Gesamtüberlebens postuliert. In der CELESTIAL Studie konnte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden, so dass aus den Messgrößen PFS und Ansprechrates hinsichtlich des Gesamtüberlebens kein weiterer Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

Unabhängig davon lässt sich festhalten, dass das PFS in dem Cabozantinib Arm in der 2. Interimsanalyse um 3.3 Monate und in der Zusatzanalyse vom 1. Dezember 2017 um 3 Monate im Vergleich zu Placebo verlängert war. Nachdem, wie oben erläutert (s. 3. Stand des Wissens), inzwischen mehrere wirksame Substanzen beim HCC für eine Therapieoption zur Verfügung stehen, erscheint es aus klinischer Sicht bedeutsam, ob bereits nach 2 Monaten oder erst nach ca. 5 Monaten ein Progress festgestellt wird, was im klinischen Alltag üblicherweise eine Therapieänderung nach sich zieht. Diese Verlängerung des PFS unterstützt daher den aus dem Gesamtüberleben bereits abgeleiteten beträchtlichen Zusatznutzen.

5.3. Berücksichtigung der Nebenwirkungen

In der Stellungnahme des IQWiG und des pU werden im Cabozantinib Arm Nebenwirkungen beschrieben, die jeweils als geringerer Nutzen bzw. höherer Schaden von Cabozantinib gegenüber der Vergleichstherapie BSC eingestuft werden. Die Art der beobachteten Nebenwirkungen entspricht dabei weitgehend den bereits aus anderen Entitäten bekannten Studiendaten zu Cabozantinib.

Als Besonderheit ist festzuhalten, dass in der CELESTIAL Studie die mediane durchschnittliche Tagesdosis von Cabozantinib 35.8 mg betrug gegenüber 58.9 mg Placebo⁹. Dieser Unterschied bedeutet, dass im klinischen Alltag die zunächst angesetzte Dosis von 60 mg Cabozantinib in der Regel nicht eingehalten werden konnte und das Auftreten von Nebenwirkungen eine Dosisreduktion erforderte. Hieraus leitet sich aus Sicht der Fachgesellschaft die Frage ab, ob bei Therapiebeginn zunächst eine reduzierte Dosis eingesetzt werden sollte, um die Häufigkeit und den Schweregrad der beschriebenen Nebenwirkungen zu reduzieren. Festgehalten werden sollten zusätzlich noch zwei weitere Punkte: (i) in der CELESTIAL Studie fällt bereits eine hohe Nebenwirkungsrate im Placebo Arm von 36% (Grad 3 und 4 Nebenwirkungen) auf und (ii) überraschenderweise ist die Rate des Therapieabbruchs in beiden Armen weitgehend identisch mit 91% im Cabozantinib Arm und 95% im Placebo Arm.

Zusammenfassend stellt aus Sicht der Fachgesellschaft die Bewertung des Nebenwirkungsprofils den Zusatznutzen von Cabozantinib nicht in Frage.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zu: 1. Zusammenfassung 2. Einleitung 3. Stand des Wissens	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Zu: 4. Dossier und Bewertung von Cabozantinib (Cabometyx®)	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Cabozantinib in einem neuen Anwendungsgebiet:</p> <p>„CABOMETYX ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms (hepato cellular carcinoma, HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.“</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Best-Supportive-Care (BSC) bestimmt.</p> <p>Für die Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der laufenden, randomisierten, verblindeten Studie CELESTIAL vor. In dieser wird Cabozantinib + BSC gegenüber Placebo + BSC verglichen.</p> <p>Hinsichtlich der Mortalität führt Cabozantinib im Vergleich zu BSC zu einer geringen Verlängerung der Lebenszeit.</p> <p>Bezüglich der Kategorie Morbidität zeigt sich kein relevanter Unterschied in den Daten zum Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS zwischen Cabozantinib und BSC.</p> <p>Daten zur Lebensqualität werden in der Studie CELESTIAL nicht erhoben. In der vorliegenden Therapiesituation kommt diesen ebenso wie umfangreicheren Daten zur Morbidität jedoch eine hohe Bedeutung zu.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich ausschließlich Nachteile unter Cabozantinib.</p> <p>In der Gesamtbewertung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass zwar ein relevanter Nachteil bei den Nebenwirkungen vorliegt, dieser jedoch den Vorteil des Gesamtüberlebens nicht gänzlich in Frage stellt.</p> <p>Somit wird ein geringer Zusatznutzen festgestellt. Aufgrund von relevanten Unsicherheiten, die sich unter anderem aus den fehlenden Lebensqualitätsdaten sowie nur limitierten Daten zur Morbidität ergeben, wird hinsichtlich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.</p>

<p>Zu:</p> <p>5.1. Berücksichtigung des „Gesamtüberlebens“</p>	<p>Hinsichtlich des Gesamtüberlebens liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cabozantinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC vor. Bei Patienten unter Cabozantinib trat das Ereignis im Median 2,1 Monate später auf (Hazard Ratio (HR): 0,78; [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,66; 0,93]; p-Wert = 0,006). Dies wird als geringe Verlängerung der Lebenszeit eingeordnet.</p> <p>Somit ergibt sich für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen, welcher in seinem Ausmaß als gering gewertet wird.</p>
<p>5.2. Berücksichtigung des „PFS“ und der „Gesamtansprechrates“</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS war in der CELESTIAL Studie definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und Krankheitsprogression oder Tod durch jeglichen Grund. Die Progression wurde mittels bildgebender Verfahren anhand der RECIST-Kriterien beurteilt.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cabozantinib (HR: 0,45; [95% KI: 0,38; 0,54]; p-Wert < 0,0001). Das mediane PFS bei Patienten im Cabozantinib-Arm lag bei 4,9 Monaten und bei Patienten im Placebo-Arm bei 1,9 Monaten.</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“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (nach RECIST 1.1). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>
<p>5.3. Berücksichtigung der Nebenwirkungen</p>	<p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich ausschließlich Nachteile unter Cabozantinib.</p> <p>In der Gesamtbewertung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass zwar ein relevanter Nachteil bei den Nebenwirkungen vorliegt, dieser jedoch den Vorteil des Gesamtüberlebens nicht gänzlich in Frage stellt.</p>

6. Literatur

1. Institut RK. Krebs in Deutschland 2013/2014. Berlin, 2017.
2. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018;391:1301-1314.
3. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90.
4. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet* 2018;391:1163-1173.
5. Cheng AL, Kang YK, Lin DY, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31:4067-75.
6. Johnson PJ, Qin S, Park JW, et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. *J Clin Oncol* 2013;31:3517-24.
7. Cainap C, Qin S, Huang WT, et al. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2015;33:172-9.
8. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:56-66.
9. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:54-63.
10. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017;389:2492-2502.
11. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:940-952.
12. Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2019;20:282-296.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Michael Bitzer, Tübingen und Prof. Dr. Nisar Malek, Tübingen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Berücksichtigung der Nebenwirkungen</p> <p>In der Stellungnahme des IQWiG und des pU werden im Cabozantinib Arm Nebenwirkungen beschrieben, die jeweils als geringerer Nutzen bzw. höherer Schaden von Cabozantinib gegenüber der Vergleichstherapie BSC eingestuft werden. Die Art der beobachteten Nebenwirkungen entspricht dabei weitgehend den bereits aus anderen Entitäten bekannten Studiendaten zu Cabozantinib.</p> <p>Als Besonderheit ist festzuhalten, dass in der CELESTIAL Studie die mediane durchschnittliche Tagesdosis von Cabozantinib 35.8 mg betrug gegenüber 58.9 mg Placebo⁹. Dieser Unterschied bedeutet, dass im klinischen Alltag die zunächst angesetzte Dosis von 60 mg Cabozantinib in der Regel nicht eingehalten werden konnte und das Auftreten von Nebenwirkungen eine Dosisreduktion erforderte. Hieraus leitet sich aus Sicht der Fachgesellschaft die Frage ab, ob bei Therapiebeginn zunächst eine reduzierte Dosis eingesetzt werden sollte, um die Häufigkeit und den Schweregrad der beschriebenen Nebenwirkungen zu reduzieren. Festgehalten werden sollten zusätzlich noch zwei weitere Punkte: (i) in der CELESTIAL Studie fällt bereits eine hohe Nebenwirkungsrate im Placebo Arm von 36% (Grad 3 und 4 Nebenwirkungen) auf und (ii) überraschenderweise ist die Rate des Therapieabbruchs in beiden Armen weitgehend identisch mit 91% im Cabozantinib Arm und 95% im Placebo Arm.</p> <p>Zusammenfassend stellt aus Sicht der Fachgesellschaft die Bewertung des Nebenwirkungsprofils den Zusatznutzen von Cabozantinib nicht in Frage.</p>	<p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen ausschließlich negative Effekte von Cabozantinib + BSC gegenüber Placebo + BSC vor. Hierbei zeigen sich eine Zunahme an schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und zudem eine erhöhte Rate an Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse, die insgesamt als ein relevanter Nachteil gewertet werden, weshalb ein geringerer Nutzen in der Kategorie Nebenwirkungen festgestellt wird.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Michael Bitzer, Tübingen und Prof. Dr. Nisar Malek, Tübingen

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.13	<p>Anmerkung: S.13, IQWiG-Bericht – Nr. 739, Version 13.03.19</p> <p>Die geplante Dauer der Nachbeobachtung wird auch nach Progress und Ausscheiden aus der Studie gefordert. Im klinischen Alltag ist dieses Vorgehen unrealistisch. In der Regel werden Patienten nicht bis zum Versterben Fragebögen zur Lebensqualität ausfüllen, hier wird die Compliance als niedrig angesehen</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichen des vorletzten Satzes auf S. 13 („Um eine verlässliche Aussage.....“).</p>	<p>In der vorliegenden Indikation – einer palliativen Therapiesituation bei einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung mit einer limitierten Überlebenszeit der Patienten – werden Daten zur Morbidität und Lebensqualität grundsätzlich ein hoher Stellenwert in der Nutzenbewertung beigemessen. In der vorliegenden Bewertung, in der eine moderate Verlängerung der Überlebenszeit einer signifikanten Zunahme von teils schweren Nebenwirkungen gegenübersteht, wiegen die fehlenden Daten zur Lebensqualität der Patienten schwer. Weiterhin sind auch die Daten zur Morbidität auf die mittels EQ 5D-VAS erhobenen Daten beschränkt. In den Stellungnahmen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde zudem durch klinische Experten betont, dass eine vollumfängliche Bewertung in dieser Therapiesituation nur unter Berücksichtigung von entsprechenden Daten zu patientenberichteten Endpunkten vollzogen werden könnte.</p>
S. 28	<p>Anmerkung: S. 28, IQWiG-Bericht – Nr. 739, Version 13.03.19</p> <p>Die Nebenwirkungen dürften in den meisten Fällen unter der Initialdosis mit 60 mg Cabozantinib aufgetreten sein. Die mediane durchschnittliche Tagesdosis für Cabozantinib lag in der CELESTIAL Studie bei 35,8 mg. Zu diesem Sachverhalt sollte eine Anmerkung im Bericht ergänzt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Gemäß Studienprotokoll durfte die Studienmedikation bei inakzeptabler Toxizität von 60 mg auf 40 mg bzw. von 40 mg auf 20 mg reduziert werden. Dies erfolgte bei 326 Patienten (64 %) im Cabozantinib und bei 34 Patienten (13 %) im Placebo-Arm.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Michael Bitzer, Tübingen und Prof. Dr. Nisar Malek, Tübingen

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. 28 oben, sollte als dritter Satz eingefügt werden: „Die schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen bei Cabozantinib sind u. a. durch eine hohe initiale Dosis mit 60 mg pro Tag zu begründen, Dosisreduktionen mussten regelmäßig durchgeführt werden“.	
S.25	Die Rubrik „Abbruch wegen UEs“ erscheint nicht plausibel. Angegeben wird ein Median von 19,7 Monate vs. n.e. Monate. In einer Studie mit einem medianen Gesamtüberleben von 10,2 Monaten im Verum Arm kann ein Median von 19,7 Monaten bis zum Abbruch wegen UEs nicht nachvollzogen werden. Dieser Punkt sollte geprüft werden.	<i>Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse</i> Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen zuungunsten von Cabozantinib ist statistisch signifikant (HR: 1,64; [95 %-KI: 1,18; 2,28]; p = 0,003). Die meisten Abbrüche wegen UEs sind auf schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zurückzuführen.

Literaturverzeichnis, s.o.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Cabozantinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. April 2019
von 10.00 Uhr bis 11.08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Dahlems

Herr Dr. Lendemans

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Ipsen Pharma GmbH:**

Herr Dr. Eitel

Frau Dr. Hessler

Herr Dr. Schwenke

Herr Dr. Wilke

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Friedel

Frau Dr. Tangermann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Frau Barth

Herr Hohnhorst

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Roche Pharma GmbH:**

Frau Dr. Bender

Frau Dr. Pfefferkorn

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS):**

Herr Prof. Dr. Bitzer

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Kumpf

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, seien Sie herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Anhörung im Rahmen des frühen Nutzenbewertungsverfahrens zu Cabozantinib. Mit diesem Wirkstoff sind Sie schon häufiger hier gewesen. Heute geht es um HCC als Anwendungsgebiet. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. März 2019, die Ihnen bekannt ist und zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Ipsen Pharma GmbH Stellung genommen hat, zum anderen die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, dann die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, dann Eisai GmbH, Lilly Deutschland GmbH, MSD SHARP & DOHME GmbH, Roche Pharma GmbH und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, da wir wie üblich Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen und ersuche Sie zugleich darum, dass Sie, wenn Sie gleich das Wort ergreifen, Mikrofon benutzen sowie Namen und entsendendes Unternehmen bzw. Fachgesellschaft nennen, damit das entsprechend ordnungsgemäß protokolliert werden kann.

Es müssten heute für den pharmazeutischen Unternehmer Ipsen Pharma GmbH Herr Dr. Eitel, Frau Dr. Hessler, Herr Dr. Schwenke und Herr Dr. Wilke anwesend sein – ja. Dann müsste Herr Prof. Dr. Bitzer für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten anwesend sein – jawohl –, dann Frau Barth und Herr Hohnhorst für MSD – ja –, Frau Dr. Friedel und Frau Dr. Tangermann für Lilly – ja –, Frau Dr. Bender und Frau Dr. Pfefferkorn für Roche – ja –, dann Frau Dahlems und Herr Dr. Lendemans für Eisai – jawohl – sowie Herr Kumpf und Herr Rasch für den vfa. – Damit sind alle aufgerufen, wenn ich das richtig verfolgt habe. Es ist niemand mehr da, der nicht genannt wurde? – Nein.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einleitend Stellung zu nehmen. Mich würde heute insbesondere interessieren – das richtet sich aber dann auch eher an den Kliniker –, wie insgesamt der Nachteil aufgrund von unerwünschten Ereignissen durch die Behandlung mit Cabozantinib einzustufen ist, insbesondere vor dem Hintergrund, dass schwere UEs auch unter Placebo und Best-Supportive-Care bei 50 Prozent der Patienten aufgetreten sind; das kann man nicht wegdiskutieren. Außerdem würde mich interessieren, als wie groß der Anteil der Patienten eingeschätzt wird, die in der vorherigen Therapielinie eine Sorafenib-Therapie mit Child-Pugh-Stadium A beginnen und sich zu Beginn der nächsten Therapielinie dann in einem Child-Pugh-Stadium B befinden. Das ist ebenfalls eine Frage, die einige Relevanz hat.

Aber zunächst einmal gebe ich das Wort an den pharmazeutischen Unternehmer zur Einführung. Wer macht das? – Herr Dr. Eitel, bitte.

Herr Dr. Eitel (Ipsen): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender, meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir bedanken uns für die Einladung zur heutigen Anhörung und die Möglichkeit, zu dem Wirkstoff Cabozantinib in der Behandlung des Leberzellkarzinoms Stellung nehmen zu dürfen. Bevor ich auf Cabozantinib im Detail

eingehere, möchte ich gerne mein Team und mich vorstellen. Mit mir sind heute anwesend Frau Dr. Sybill Hessler aus unserer medizinischen Abteilung, Herr Dr. Carsten Schwenke für Fragen zur Methodik und Statistik sowie Herr Dr. Alexander Wilke, Leiter der Abteilung Market Access und zuständig für versorgungsökonomische Fragen. Mein Name ist Dr. Andreas Eitel; ich bin für den Marktzugang für das onkologische Portfolio von Ipsen zuständig.

Cabozantinib ist dem Gemeinsamen Bundesausschuss bereits gut bekannt. Cabometyx wurde 2016 in Deutschland eingeführt und wurde seitdem vom Gemeinsamen Bundesausschuss in mehreren Therapielinien des Nierenzellkarzinoms bewertet. Ich kann wohl sagen, dass sich der Wirkstoff seitdem sehr gut in der Versorgung etabliert hat. Heute soll es aber nicht um das Nierenzellkarzinom, sondern um das Leberzellkarzinom gehen, genauer gesagt, um die Behandlung des Leberzellkarzinoms bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.

Meine sehr verehrten Damen und Herren, wir sind überzeugt davon, dass Cabozantinib für ebendiese Patienten in dem besagten Anwendungsgebiet einen deutlichen Mehrwert bietet und insgesamt einen sehr hohen und anerkannten Stellenwert in der Therapie der Leberzellkarzinoms einnimmt. Ich möchte Ihnen dies gerne näher erläutern, indem ich auf die folgenden drei Fragestellungen eingehere.

Erstens. Wie sieht das Krankheitsbild der Patienten in dem Anwendungsgebiet von Cabozantinib aus? – Zweitens. Wie stellte sich die Versorgungssituation vor Einführung von Cabozantinib für diese Patienten dar? – Drittens. Welcher Zusatznutzen lässt sich für Cabozantinib aus der zugrunde liegenden Studie ableiten?

Zuerst zum Krankheitsbild: Gemäß Aussage des Robert-Koch-Instituts ist Leberkrebs die onkologische Erkrankung mit der drittniedrigsten Überlebensaussicht. Ein Großteil der Patienten leidet dabei unter einem Leberzellkarzinom. Patienten im fortgeschrittenen Stadium des Leberzellkarzinoms, über die wir heute im Rahmen der Nutzenbewertung von Cabozantinib diskutieren wollen, haben mit einer hohen Krankheitslast und mit einer außerordentlich schlechten Prognose zu kämpfen. Unter Best-Supportive-Care liegt das mediane Gesamtüberleben dieser Patienten nach Vorbehandlung mit Sorafenib bei lediglich circa acht Monaten.

Zweitens zur bisherigen Versorgungssituation: Für Patienten nach Vorbehandlung mit Sorafenib hat der Gemeinsamen Bundesausschuss Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, also als Standardtherapie. Dies allein verdeutlicht den bestehenden Versorgungsbedarf, der nun mit Zulassung und Markteinführung von Cabozantinib in Deutschland adressiert wird.

Drittens und zuletzt zur Frage, welchen Zusatznutzen Cabozantinib in der Versorgung für diese Patienten bietet: Der Nutzenbewertung liegt die Zulassungsstudie CELESTIAL zugrunde. In dieser globalen, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit über 700 Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom nach Vorbehandlung mit Sorafenib verglichen. Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben.

Das mediane Gesamtüberleben verbesserte sich von 8 Monaten unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf 10,2 Monate unter Cabozantinib mit einer Hazard Ratio von unter 0,8,

konsistent über alle Datenschnitte. Auch beim medianen progressionsfreien Überleben, das von 1,9 Monaten unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf 5,2 Monate unter Cabozantinib fast verdreifacht werden konnte, zeigt sich der deutliche Vorteil einer Behandlung mit Cabozantinib. Auch die Krankheitskontrollrate von 64 Prozent unter Cabozantinib gegenüber 33 Prozent im zVT-Arm ist deutlich höher und bestätigt das überlegene Wirksamkeitsprofil von Cabozantinib. Dabei zeigt Cabozantinib das bekannte und beherrschbare Sicherheitsprofil, ohne dass sich neue Sicherheitssignale im Leberzellkarzinom gezeigt haben. Die bislang weltweit über 20.000 mit Cabozantinib behandelten Patienten bestätigen, dass Cabozantinib indikationsübergreifend eine sichere und wirksame Therapieoption ist.

Wir sind überzeugt, dass Cabozantinib einen deutlichen Mehrwert für Patienten nach Therapie mit Sorafenib bietet. Auf Basis der überzeugenden Daten beanspruchen wir daher in der Gesamtschau den Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns nun auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eitel, für diese Einführung. – Ich schaue einmal in die Runde: Fragen? – Frau Teupen.

Frau Teupen: Herzlichen Dank. – Wir haben die Frage, wieso Sie keine Daten zur Lebensqualität erhoben haben, obwohl es diesen HCC 18 gibt. Vielleicht können Sie noch einmal erläutern, wieso dies so ist. Das wäre möglicherweise aufgrund der schweren unerwünschten Ereignisse doch ganz sinnvoll gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Hessler.

Frau Dr. Hessler (Ipsen): Die Studie CELESTIAL wurde von der Firma Exelixis geplant. Sie haben zwar Daten zum Gesundheitszustand, aber entsprechend dem HCC 18 EORTC-Bogen keine Daten zur Lebensqualität erfasst. Darauf hatten wir so direkt keinen Einfluss. Es wird aber eine nachfolgende nicht-interventionelle Studie geben, bei der entsprechende Daten zur Lebensqualität erhoben werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann äußere ich nochmals die Eingangsfrage an Herrn Professor Bitzer: Wir haben in der Dossierbewertung des IQWiG die Abwägung der positiven Effekte einerseits und der schweren unerwünschten Ereignisse andererseits. In diesem Zusammenhang fragte ich eingangs, wie Sie in der Versorgungspraxis die Relevanz sehen, vor allen Dingen mit Blick darauf, dass wir solche Ereignisse eben auch unter Placebo und BSC bei einem sehr großen Patientenanteil sehen. Wie ist das erklärlich? – Können Sie uns dazu vielleicht ein paar Takte sagen?

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Wir sehen im klinischen Alltag, was Cabozantinib angeht, bei den Patienten mit Leberzellkarzinom keine Besonderheiten im Nebenwirkungsprofil. Wie Sie schon erwähnt haben, war der Anteil der relevanten Nebenwirkungen im Placebo-Arm sehr hoch. Das kennen wir aber bei dieser Population auch von anderen Therapiestudien. Auch die Zweitlinientherapiestudie zum Beispiel mit Regorafenib hatte ähnliche Werte im Placebo-Arm.

Möglicherweise ist bei dieser Studie schon eine Besonderheit, dass die Patienten von der mittleren Dosis her deutlich weniger bekamen als diejenigen im Placebo-Arm – das waren

meines Erachtens knapp unter 40 mg von dem Cabozantinib –, sodass man sich vorstellen kann, dass die hohe Nebenwirkungsrate vielleicht auch an der Dosis in Höhe von 60 mg lag, die ja dann auch reduziert werden musste, sodass die Nebenwirkungsrate insgesamt nach einer Dosismodifikation wesentlich überschaubarer ist. Wir von der Fachgesellschaft hatten auch in die Diskussion geworfen, ob nicht die Startdosis vielleicht niedriger liegen sollte, bei 40 mg. Aber ich glaube, da gibt es auch schon klinische Untersuchungen, die hinterfragen, ob die Wirkung bei diesen 40 mg genauso ist wie bei den 60 mg.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu Frau Dr. Hessler.

Frau Dr. Hessler (Ipsen): Wie Herr Bitzer schon gesagt hat, lag die mediane Dosis bei 35,8 mg; aber diese mediane Dosis ist erst nach 38 Tagen erreicht worden. Das heißt, 38 Tage haben die Patienten die volle Dosierung erhalten, und es ist natürlich auch ein entsprechendes Zeichen dieser Cabozantinib-Therapie, dass die Nebenwirkungen in den ersten fünf Wochen auftreten und dann individuell über Dosisadaptationen eben die jeweils ideale Dosis heraufgestuft werden muss. Ich möchte noch einmal betonen, dass die Patienten im Median 38 Tage die volle Dosierung erhalten haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich wüsste gern noch etwas zur Nebenwirkung Hand-Fuß-Syndrom. Das ist ja nun für die Patienten, wie wir immer wieder in Anhörungen gehört haben, eine ganz bedeutsame Nebenwirkung. Inwieweit war das denn nach der Dosisreduktion, die dann vermutlich durchgeführt wurde, reversibel?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hessler.

Frau Dr. Hessler (Ipsen): Wir haben Hand-Fuß-Syndrom als relevante Nebenwirkung erlebt. Nach Dosismodifikationen ist das Hand-Fuß-Syndrom auf niedrige Werte Grad 1 abgeklungen oder sogar vollständig reversibel gewesen, sodass nur ein äußerst geringer Anteil der Patienten die Therapie wegen eines Hand-Fuß-Syndroms dauerhaft abbrechen musste.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe noch eine andere Frage zur Ätiologie des Leberzellkarzinoms; sie interessierte mich eigentlich schon beim letzten Verfahren. Es fiel uns auf, dass wir in den Patientenpopulationen sehr viele Patienten mit einer Hepatitis B oder C haben und einen relativ geringen Anteil Patienten mit einer alkoholtoxischen Leberzirrhose. Beim vorherigen Verfahren hatten wir ja einen sehr hohen Anteil asiatischer Patienten und dachten, es liege vielleicht daran. Jetzt ist dies gar nicht der Fall; das ist jetzt eher ein niedriger Anteil. Sind da Unterschiede in der Ätiologie der Leberzirrhose zu sehen, die dann ins Leberzellkarzinom läuft, oder erleben Patienten mit einer alkoholtoxischen Leberzirrhose das Leberzellkarzinom gar nicht mehr? Wie kann man es sich also erklären, dass dieser Anteil so gering ist, und ist das überhaupt repräsentativ?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Bitzer; alle gucken auf Sie.

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Also, ich weiß jetzt nicht, wie groß der Anteil von Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose war.

(Frau Dr. Hessler [Ipsen Pharma]: 20 Prozent!)

– 20 Prozent. Und das war über alle Patienten hinweg oder in der westlichen Population?

Frau Dr. Hessler (Ipsen): Wir hatten über alle Patienten hinweg in sämtlichen Populationen 20 Prozent alkoholtoxisch bedingte Leberzirrhose und 10 Prozent NASH-bedingte Leberzirrhose.

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Ich würde vermuten, dass dann in der westlichen Population der Anteil der alkoholbedingten Leberzirrhose eher höher noch ist.

Zu ihrer Frage, ob Patienten mit alkoholbedingter Leberzirrhose das HCC überhaupt erleben: Sie erleben das auch; wir sehen das auch nicht selten in der Klinik. Ich kann jetzt nur eine Schätzung abgeben: Bei unserem Patientenkollektiv in Süddeutschland haben wahrscheinlich um die 30 Prozent der Patienten, die zur Behandlung anstehen, eine alkoholbedingte Leberzirrhose mit HCC.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Nell, bitte.

Herr Dr. Nell: Ich habe noch eine Frage hinsichtlich des Child-Pugh-Stadiums; es wurde ja auch vom Vorsitzenden eben schon adressiert. In der Studie waren Patienten mit Child-Pugh B nicht eingeschlossen bzw. es war ein Patient im Verum-Arm vorhanden. Das Anwendungsgebiet umfasst diese Patienten allerdings mit. Das hieße in der Folge, dass man angesichts der Studie, in der faktisch nur Child-Pugh-A-Patienten eingeschlossen sind, aus ihr heraus lediglich Aussagen über Child-Pugh A machen kann. Somit ist jetzt die Frage an die Kliniker bzw. an den Hersteller: Wie verhält es sich nun mit Child-Pugh B? In der Fachinformation habe ich lediglich gefunden, dass für diese Patienten keine Dosisempfehlungen gegeben werden können. Vielleicht können Sie mir etwas dazu sagen, wie Cabozantinib bei Child-Pugh B zu betrachten ist.

Frau Dr. Hessler (Ipsen): Wir haben einen beträchtlichen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens über sämtliche Subgruppen hinweg. Dieser Vorteil findet sich auch konsistent in sämtlichen Datenschnitten, sodass wir davon ausgehen, dass sich dieser Vorteil auch auf sämtliche Patienten übertragen lässt.

Wir haben die Zulassung ohne Einschränkung. Sie haben recht, in der Einschlussliste sind Patienten mit Child-Pugh-B-Status ausgeschlossen worden. Das ist darin begründet zu sehen, dass die Prog-nose dieser Patienten natürlich wesentlich schlechter ist, mit einer wesentlich kürzeren Lebenserwartung. Natürlich muss man bei der Planung einer solchen Studie schon sicherstellen, dass die Patienten noch eine gewisse Lebenserwartung haben, um entsprechende Aussagen treffen zu können. Wir haben keinen Hinweis darauf, dass Patienten in einer Subgruppe nicht ebenso von dem beträchtlichen Überlebensvorteil und PFS-Vorteil profitieren sollten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Darf ich da nachfragen? Sie sprechen davon, dass Sie dieses gute Ergebnis in allen Subgruppen erreichen. Sie haben aber keine Subgruppe mit Child-Pugh B.

Das heißt, Sie extrapolieren jetzt das Ergebnis aus Subgruppen, die Sie über andere Parameter bilden, auf diese Patientengruppe mit Child-Pugh B.

Frau Dr. Hessler (Ipsen): Wir haben keine Subgruppenanalyse der Child-Pugh-B-Patienten, weil diese eben auch nicht eingeschlossen worden sind; aber wir haben Subgruppenanalysen von anderen Patienten mit ebenfalls schlechterer Prognose, wie zum Beispiel mit sehr hohem AFP-Level, wie zum Beispiel mit höherem Lebensalter, bei denen wir ebenso den beträchtlichen Überlebensvorteil sehen, sodass wir davon ausgehen, dass die Ergebnisse einen relevanten Schnitt über die Patienten geben.

Wenn ich ergänzend noch dazu beitragen darf: Ich hatte schon erwähnt, dass wir eine große nicht-interventionelle Studie auflegen werden. Hierbei haben wir keine Einschränkung in der Zulassung hinsichtlich des Child-Pugh-B-Status. Das heißt, in dieser nicht-interventionellen Studie werden dann auch Patienten mit Child-Pugh-B-Status erfasst werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Nell bitte und dann Frau Müller.

Herr Dr. Nell: Wenn ich Ihre jetzigen Ausführungen höre, ergibt sich für mich folgende Frage: Aber man kann doch sagen, das Nebenwirkungsrisiko wäre bei Child-Pugh B höher?

Frau Dr. Hessler (Ipsen): Dazu haben wir keine Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. So unterschiedlich kann man fehlende Daten interpretieren. – Jetzt habe ich Frau Müller, dann Herrn Kuhn.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch zwei Fragen an den hier heute anwesenden leider einzigen medizinischen Experten, an Professor Bitzer. Die eine Frage betrifft das, was wir eben diskutiert haben: Welchen Stellenwert hat Cabozantinib in der Second Line bei Patienten mit einer stärker eingeschränkten Leberfunktion? Haben Sie eventuell Erfahrungen aus der Praxis? Wenden Sie es überhaupt an? Die Zulassung ist ja weit erteilt.

Meine zweite Frage ist: Wir haben ja hier einen Überlebensvorteil, bei dem sich die absolute Differenz in der Größenordnung von etwas über zwei Monaten bewegt. Wir haben diese bekannten Nebenwirkungen in allen Raten, also auch in den Gesamtraten, nicht nur bei den spezifischen UEs. Wie sehen Sie diesen etwa zweimonatigen Benefit vor dem Hintergrund der Therapiealternativen und der Situation dieser Patienten in der Klinik, und zwar im Verhältnis zu dem, was sie dafür sozusagen zahlen müssen?

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Zu der ersten Frage: Child-Pugh-B-Patienten sind durchaus auch eine heterogene Gruppe. Es gibt Child-Pugh-B-Patienten, die sich gerade zwischen Child-Pugh-A und -B unterscheiden mit B7, wenig Aszites, wenig Enzephalopathie. Sie haben sicherlich eine wesentlich bessere Prognose als Child-Pugh-B-Patienten mit 9 Punkten und beispielsweise Enzephalopathie oder ausgeprägter Aszites-Ausbildung.

Man kann nicht generell sagen, ob Child-Pugh-B-Patienten profitieren oder nicht profitieren, weil wir eben bisher keine belastbaren Daten haben. Die Kliniker, so denke ich, wenden bei einem Patienten mit einer grenzwertigen Child-Pugh-B-Leberfunktion die entsprechenden zur Verfügung stehenden Medikamente auch an, vielleicht etwas vorsichtiger als bei Patienten mit einer Child-Pugh-A-Leberfunktion. Aber wie gesagt, es gibt keine belastbaren Daten dazu. Aus der Klinik kennt jeder Einzelfälle, die ich jetzt aber nicht zitieren möchte,

weil ich denke, dass sie nicht verlässlich und aussagefähig sind. Aber es ist nicht so, dass generell Child-Pugh-B-Patienten in der Anwendung ausgeschlossen sind.

Zum zweiten Punkt: Diese zwei Monate Überlebensvorteil sind natürlich ein statistischer Wert. Wenn wir vor dem Patienten sitzen und ihn hinsichtlich einer Therapie beraten, dann darf man diese zwei Monate eigentlich nicht als absolute Zahl nennen, weil es doch Patienten gibt, die ganz erheblich von der Therapie profitieren, andere natürlich auch überhaupt nicht. Aber ich denke, es ist eine relevante Zahl, es ist eine belastbare Zahl, die auch durch eine gute Studie erhoben worden ist. Es ist in der klinischen Betreuung wichtig, dem Patienten etwas anbieten zu können, sodass er schon auch die Möglichkeit hat, darauf gut zu reagieren, ein gutes Ansprechen zu entwickeln.

Ich denke, ein Punkt ist auch noch Folgendes: Ich weiß, PFS ist immer eine etwas schwierige Diskussion. Aber wir haben ja hier auch einen Unterschied im PFS von rund drei Monaten, und das bedeutet: Dadurch, dass ich im HCC jetzt zunehmend mehr Medikamente zur Verfügung habe, ist es für mich als Kliniker durchaus relevant, ob ich die Therapie nach zwei Monaten oder nach fünf Monaten ändern muss und dem Patienten noch eine andere Therapie geben muss. Also, es ist hier eine positive Studie mit einem positiven Signal, und dies darf man jetzt nicht auf eine Diskussion über einen Benefit von zwei Monaten reduzieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Müller noch mal.

Frau Dr. Müller: Ich habe Sie so verstanden, dass Sie praktisch dem Patienten etwas anbieten und diese Abwägung dann sozusagen diskutieren, und dass es für Sie wichtig ist, dass Sie die Möglichkeit haben, diesen Patienten, für die Sie wohl in der Versorgung bisher auch keine Alternative haben, eine Option anbieten zu können, die auch das Überleben verlängert, und dann im Einzelfall mit dem Patienten zu entscheiden.

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Wir wollen eine als wirksam getestete Therapie anbieten, ja.

Frau Dr. Müller: Ja, okay. – Und die Nebenwirkungen würden Sie sozusagen aus Ihrer klinischen Erfahrung als für die Patienten potenziell akzeptabel einschätzen?

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Wir haben gelernt, mit Nebenwirkungen dieser Art umzugehen, die ja bei anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren ähnlich sind, auch speziell bei dieser Patientenpopulation. Das Medikament ist ein sicheres Medikament. Wie wir vorhin schon diskutiert haben, hatten wir auch im Placebo-Arm bei über einem Drittel der Patienten Grad-III- und Grad-IV-Nebenwirkungen, sodass man in Bezug auf die Anwendung des Medikaments aus klinischer Sicht keine Bedenken hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Kuhn.

Herr Kuhn: Ich habe nur eine Rückfrage zu der Äußerung Frau Hessler von vorhin. Sie meinten, es gebe keine Informationen, ob Child-Pugh-B- oder -C-Patienten unter Cabometyx mehr Nebenwirkungen zu befürchten haben. Zum einen wird Cabometyx über die Leber abgebaut. Das heißt, es ist durchaus zu erwarten, dass mehr Nebenwirkungen auftreten, und es treten ja auch Nebenwirkungen auf die Leber auf, zum Beispiel Leberfunktionsteststörungen. Zudem steht in Ihrer Fachinformation:

„... ein verhältnismäßig größerer Anteil der Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-B) entwickelte eine hepatische Enzephalopathie unter Behandlung mit Cabozantinib. Cabometyx wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-C) empfohlen, da Cabozantinib in dieser Population nicht untersucht wurde und die Exposition bei diesen Patienten erhöht sein könnte.“

Das widerspricht sich in meinen Augen ein wenig.

Frau Dr. Hessler (Ipsen): Ich darf das vielleicht noch einmal klarstellen: Ich habe jetzt nicht gesagt, dass wir bei Child-Pugh-B-Patienten kein anderes Nebenwirkungsprofil haben, sondern dass uns dazu keine randomisierte kontrollierte Studie vorliegt. Aber natürlich wird die Substanz hepatisch eliminiert, und natürlich ist bei Patienten mit fortgeschrittener Leberfunktionsstörung davon auszugehen, dass entsprechend auch der Metabolismus verändert sein könnte. Wie Herr Bitzer schon ausgeführt hat, gehe ich davon aus, dass der Kliniker mit der Dosierung entsprechend titrieren wird.

Ich möchte es nochmals wiederholen: Ich habe gesagt, uns liegen hierzu keine kontrollierten Daten aus einer prospektiven randomisierten Studie vor. Über alles andere können wir nur spekulieren bzw. dem Kliniker und seiner Erfahrung das Wort übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Boldt.

Frau Dr. Boldt: Ich habe doch noch einmal eine Rückfrage an den Fachexperten wegen der Vorteile, die Sie angesprochen haben, die die Patienten trotz nur zwei Monaten Überlebensvorteil haben. Können Sie das bitte nochmals ausführen?

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Wenn Sie die Studienergebnisse betrachten, dann ist für eine geringere Population eine gute Wirkung nachgewiesen. Zum Beispiel kennen wir das von Sorafenib, mit dem wir jetzt über zehn Jahre Erfahrung haben. Wir betreuen einzelne Patienten, die deutlich länger als zwei Jahre in unserer Betreuung sind. Es ist also nicht so, dass man sagen kann, die Patienten leben nur zwei Monate länger mit dem Medikament. Vielmehr gibt es Patienten in einer kleinen Zahl von Einzelfällen, die eine Komplettremission bekommen, es gibt Patienten, die partielle Remission bekommen, und es gibt eine große, überwiegende Mehrzahl der Patienten, die, wenn das Medikament wirkt, einen stabilen Krankheitsverlauf haben.

In diesem ganzen Spektrum finden Sie Patienten, die von dem Medikament wirklich gut profitieren und auch sehr lange betreut werden können. Aber Sie haben auf der anderen Seite des Spektrums natürlich auch Patienten, die überhaupt nicht auf eine Therapie ansprechen. Aber das gilt für alle Tumortherapien. Von daher ist eine Reduktion der Betrachtungsweise, zu sagen, das Medikament bringe ja nur zwei Monate mehr Überlebenszeit, zu kurz gedacht, weil diejenigen Patienten, die davon profitieren, wirklich auch relevant lange, wesentlich länger, von dem Medikament profitieren können. Deshalb vermeiden wir eigentlich auch in dem ärztlichen Gespräch mit dem Patienten, diese zwei Monate zu erwähnen; denn wenn Sie einmal eine solche Zahl in den Raum stellen, prägt sich das auch sofort bei dem Patienten ein. Das ist wirklich ein statistischer Wert und für den einzelnen Patienten nicht relevant. Relevant ist: Ich habe eine Studie, die in einem guten Setting randomisiert eine Substanz positiv getestet hat, und diese Substanz hat ein Signal.

Ob der betreffende Patient zu derjenigen Gruppe gehört, die davon profitiert, oder nicht, finden Sie erst heraus, wenn Sie die Therapie dann auch beginnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Wieseler, Frau Müller und Herrn Mayer.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank, Herr Bitzer. – Ich würde bei der Beschreibung der Vorteile einzelner Patienten nochmals auf die Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben verweisen wollen, wo Sie ja sehen, dass insbesondere im späteren Verlauf die Kurve praktisch parallel zur BSC-Kurve verläuft. Das heißt, es gibt einzelne Patienten, die auch mit dieser Erkrankung ein längeres Überleben haben. Wir sehen aber da tatsächlich in dieser Studie, insbesondere am Ende der Kurve, keinen Unterschied zu der Cabozantinib-Kurve. Es gibt im frühen Verlauf diesen Bauch, der zu dem Unterschied im medianen Überleben führt; aber wir sehen dann insbesondere im späten Verlauf eine starke Parallelität der Kurven mit dem BSC, sodass Sie natürlich, wenn Sie den einzelnen Patienten betrachten, der einen längeren positiven Verlauf hat, diesen gegebenenfalls genauso unter der BSC sehen würden. – Das einfach nur noch einmal zur Klärung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Replik? – Herr Professor Bitzer.

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Das ist auch ein Effekt, den wir natürlich von einer ganzen Reihe von anderen Substanzen und auch bei dieser Entität kennen. Vielleicht aus klinischer Sicht relevante Zahlen wären da noch: Wie ist das Überleben nach zwölf Monaten? Wie ist das Überleben nach 18 Monaten? Dazu kenne ich jetzt im Augenblick die Zahlen nicht auswendig; aber ich nehme an, dass hier auch ein Unterschied zum Placebo-Arm vorhanden ist. Den Fakt, dass sich die Kurven zu einem ganz späten Zeitpunkt angleichen, kennen wir eigentlich von allen anderen Substanzen in dieser Entität genauso. Relevant ist, dass Sie in einem bestimmten Zeitraum auch einen Nutzen für den Patienten sehen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Genau darauf wollte ich auch noch hinaus; denn wenn man sich den Kaplan-Meier-Plot anschaut, sind nach hinten heraus eben relativ wenig Patienten, die noch unter Risiko stehen. Viele Patienten sind zu dem Zeitpunkt schon zensiert, weil die Studie einfach beendet wurde. Das heißt, das Zusammenlaufen der Kurven in einem solchen Kaplan-Meier-Plot ist etwas völlig Übliches, und das sieht man immer. Das hat aber nichts damit zu tun, ob die Therapie nach hinten heraus gut funktioniert oder nicht. Vielmehr sieht man im Mittelteil sehr schön, ob die Patienten profitieren, und man sieht in dieser Parallelverschiebung nämlich sehr schön, dass ein ganzer Teil der Patienten im Gesamtüberleben profitiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Die Patienten sind natürlich in beiden Armen zensiert. Es ist richtig, dass Sie hinten heraus nur noch wenig Patienten haben. Nichtsdestotrotz ist es in der Interpretation der Verläufe einzelner Patienten, von denen Herr Bitzer jetzt gesprochen hat, relevant, sich das anzuschauen. Es bleibt unbenommen, dass das da hinten unsichere Daten sind, aber auch die Zensierung greift in beiden Gruppen. Mir ging es hier primär darum, zu adressieren, dass die Betrachtung der Verläufe einzelner Patienten schwierig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da stimmen Sie zu, Herr Schwenke, nicht?

(Herr Dr. Schwenke [Ipsen] nickt)

Als Nächstes haben wir Frau Müller und Herrn Mayer.

Frau Dr. Müller: Ich habe auch noch eine Frage zu dem, was Sie, Herr Professor Bitzer, aus Ihrer klinischen Erfahrung ausführten, dass möglicherweise manche Patienten sehr gut profitierten und andere gar nicht ansprechen. Natürlich wird das statistisch nicht vollständig abgebildet; das ist klar.

Nun betrifft meine Frage Folgendes: Wir haben ja besprochen, dass in der Studie Patienten mit einer stärker eingeschränkten Leberfunktion bei Child-Pugh-B nicht eingeschlossen waren. Der pharmazeutische Unternehmer hat auf Subgruppenanalysen verwiesen, in der Studie zum Beispiel gebildet im Hinblick auf Alpha-Fetoprotein oder Alter, was ebenfalls eine gewisse Risikostratifizierung bedeutet, wobei man keine Effektmodifikation gefunden habe. Jetzt ist meine Frage an Sie als Kliniker: Haben Sie aus klinischer Sicht Erfahrung mit irgendwelchen Prädiktoren für ein Therapieansprechen, wie beispielsweise Alpha-Fetoprotein oder bei der Grenze zu Child-Pugh-B, das Ausmaß der hepatischen Enzephalopathie? Haben Sie da Erfahrungen? Gibt es etwas, was Sie da bei der Beantwortung der Frage steuert, ob Sie das Medikament anwenden oder nicht, oder probieren Sie einfach?

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Habe ich die Frage richtig verstanden? – Sie fragen, ob Faktoren, die in der Studie berichtet worden sind, vorhersagen können, ob Patienten mit Child-Pugh-B-Leberzirrhose das Medikament vertragen?

Frau Dr. Müller: Meine Frage resultiert aus Ihrer Beschreibung, dass Sie klinisch so große Spannen beim Ansprechen erleben, manche Patienten, die ein sehr langes Überleben haben, und andere, die gar nicht ansprechen: Gibt es aus Ihrer klinischen Erfahrung irgendwelche Prädiktoren – die anderen habe ich bloß genannt, weil sie hier angesprochen wurden – für ein Therapieansprechen? Erleben Sie beispielsweise, dass Patienten, die eine schon etwas ausgeprägtere hepatische Enzephalopathie haben, ob das nun Child-Pugh-B qualifiziert oder nicht, anders ansprechen oder dass Alpha-Fetoprotein eine Rolle spielt oder irgendetwas? Kennen Sie so etwas aus Ihrer klinischen Erfahrung?

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Für Cabozantinib und hepatozelluläres Karzinom kenne ich diese Daten nicht. Ich weiß auch nicht, ob es Daten dazu gibt. Wir selber haben für Sorafenib ein großes Forschungsprojekt, das vom BMBF gefördert wird und in dessen Rahmen seit einiger Zeit versucht wird, für Sorafenib prädiktive Faktoren vorab herauszufinden. Das ist nicht einfach; das ist ein hochkomplexes Feld. Aktuell ist eine Studie erschienen, die aus einer komplexen Anzahl von Faktoren für Regorafenib prädiktive Faktoren aufgezeigt hat. Beim hepatozellulären Karzinom sind mir für Cabozantinib keine solchen Daten bekannt. Sicherlich ist es nicht ein einzelner Marker wie AFP oder Alter, der eine verlässliche Prädiktion gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann haben wir Herrn Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich habe kurz noch einmal eine Sache anzumerken, die Frau Wieseler hier so halb erklärt hat, nämlich dass es sich um ein statistisches Phänomen handelt. Dies

bezieht sich auch auf die von Herrn Bitzer erwähnten Einzelfälle. Wir haben nun einmal einen Median, und 50 Prozent der Patienten haben weniger als zwei Monate Überlebensvorteil, 50 Prozent mehr. Das wollte ich an der Stelle nur sagen. Es ist einfach so: Einzelfälle gibt es in alle Richtungen, und genauso ist eigentlich das Konfidenzintervall des Gesamtüberlebens relativ stabil. Zehn versus acht heißt auch, wir haben einerseits neun versus elf und andererseits sieben versus zehn. Das heißt, auch da liegt zumindest in der Studienpopulation der mediane Überlebensunterschied letztendlich in der gleichen Größenordnung. Wir haben also keine großen Ausreißer darin, die irgendwie extrem lang leben, während andere nur ganz kurze Zeit überleben. Vielmehr ist der Median in dem Bereich, in dem er abgebildet ist, relativ stabil.

Zu folgendem Sachverhalt habe ich tatsächlich an Herrn Bitzer noch konkret eine Frage: Wir haben zwar gesagt, einerseits liegt bei den SUEs zum Beispiel der Unterschied auch in dem Placebo-Arm bei 33 Prozent oder ist überhaupt die Grundrate sehr hoch. Aber es sind natürlich einfach nur SUEs über die Gesamtpopulation. Andererseits sieht man bei den Einzel-UEs, zum Beispiel eben beim Hand-Fuß-Syndrom, nun einmal 0 Prozent in der BSC-Gruppe und 17 Prozent in der Verum-Gruppe, genauso bei den Schleimhautentzündungen 14 Prozent vs. 2 Prozent oder bei der Stomatitis 14 Prozent vs. 2 Prozent. Gegenüber dem Komparator haben wir also eine erkleckliche, klare Inzidenz dieser für den Patienten durchaus belastenden Nebenwirkungen Stomatitis, Hand-Fuß-Syndrom und Schleimhautentzündungen. Ich glaube, das ist im Verhältnis zur Überlebensverlängerung relevant. Meines Erachtens sind die Gesamtraten bei dieser ohnehin schwerkranken Population natürlich nicht so diskriminierend wie diese spezifischen UEs. Ich wollte nur fragen, ob Sie das auch so sehen. Die Patienten sind ohnehin belastet. – Also trotzdem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Bitzer und dann Herr Dr. Schwenke.

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Ich komme noch einmal ganz kurz auf diese Einzelfälle zurück: Ich möchte jetzt hier nicht den Einzelfällen das Wort reden. Meines Erachtens ist Folgendes wichtig: Wenn Sie als Kliniker eine wirksame Substanz haben, dann werden Sie auch wirklich Verläufe sehen, die sich ungewöhnlich gut entwickeln. Wenn die Substanz unwirksam ist, sehen Sie solche Verläufe nicht. Ich hatte mir auch noch einmal kurz die Kaplan-Meier-Kurve angeschaut, weil wir über diese Daten vorhin gesprochen hatten. Da sieht man zu 12 und zu 18 Monaten eigentlich schon einen deutlichen Unterschied, was die Überlebensrate angeht, sodass es durchaus auch klinisch relevant sein kann.

Jetzt aber nochmals zu den Nebenwirkungen, zu Ihrer speziellen Frage. Diejenigen Nebenwirkungen, die Sie gerade aufgezählt haben, sind die typischen Nebenwirkungen von Tyrosinkinase-Inhibitoren: Das Hand-Fuß-Syndrom kennen wir sonst nicht von der Betreuung von Leberpatienten, Stomatitis normalerweise auch nicht. Das sind durchaus für die Substanz spezifische Nebenwirkungen, die man auch der Substanz zuschreiben muss; das stimmt. Aber sie sind bei Cabozantinib in Einzelfällen sicherlich sehr stark ausgeprägt, jedoch bei den meisten Patienten aus klinischer Sicht gut zu betreuen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Vielleicht noch zu folgender Frage, über die wir auch schon ein paar Mal in diesem Gremium diskutiert haben: Sollte man lieber die Hauptkategorien oder die einzelnen unerwünschten Ereignisse anschauen? In der Tat vergleichen wir hierbei nicht

gegen eine aktive Substanz, sondern gegen Best-Supportive-Care. Insofern ist es ganz logisch, dass wir auf der einen Seite in spezifischen unerwünschten Ereignissen gewisse Spitzen sehen. Auf der anderen Seite sehen wir in dem Best-Supportive-Care-Arm aber auch ein sehr breites Spektrum, das heißt, erkrankungsbedingte Ereignisse, die erhoben werden, die natürlich in dem Verum-Arm genauso auftreten. Wenn man sich insgesamt die Hauptkategorien anschaut – dies haben wir auch ganz klar im Dossier geschrieben –, so sieht man da natürlich einen geringeren Nutzen, also mehr unerwünschte Ereignisse unter dem Verum, das gegenüber einer Best-Supportive-Care aktiv ist. Das ist eben auch der große Unterschied zu dem letzten Verfahren, zum Nierenzellkarzinom, bei dem es eine aktive Substanz war, gegen die wir verglichen haben, während wir hier wirklich gegen Best-Supportive-Care vergleichen, das heißt gegen nichts.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ja, es ist richtig, dass diese Gesamtraten einfach auch den Krankheitszustand der Patienten mit Ereignissen abbilden, die dann eher der Grunderkrankung als den Nebenwirkungen zuzurechnen sind. Dabei ist insbesondere zu berücksichtigen, dass wir in diesen Auswertungen immer nur das erste Ereignis eines Patienten zählen. Das heißt, die zusätzlichen Ereignisse, die durch die Medikation hinzukommen, bilden sich in diesen Gesamtraten nicht ab. Sie kann ich dann sehen, wenn ich auf die spezifischen UEs schaue; da sehe ich ja dann tatsächlich die Ereignisse, die spezifisch von der Medikation herrühren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Ich bin irritiert. Auch bei den einzelnen unerwünschten Ereignissen schauen wir uns ja die Zeit bis zum ersten Ereignis an. Das heißt, wenn der Patient mehrere Ereignisse hat, werden sie auch nur einmal gezählt. Wir hatten ja auch in früheren Verfahren immer wieder einmal andere Dinge wie Inzidenzdichten eingebracht, wobei man eben die Perioden von unerwünschten Ereignissen anschaut, die ja nicht so honoriert wurden, um es einmal so zu sagen.

Hinsichtlich dieser Zeit bis zum ersten Event ist relativ wichtig, dass man sich anschaut, wann das passiert. Selbstverständlich bildet das nicht den Gesamtkomplex unerwünschter Ereignisse ab, wie Sie es vielleicht ansprechen wollen. Das macht unter anderem die EMA bei ihrer Sicherheitsbewertung, bei der Abwägung des Risiko-Nutzen-Profiles. Dabei hat die EMA hier den Nutzen gesehen und dann die Zulassung ausgesprochen.

Insgesamt glaube ich aber schon, dass man über die Hauptkategorien, wenn man sie sich anschaut, sehr wohl ein recht gutes Bild davon bekommt, inwieweit ein größerer Schaden vorliegt, insbesondere hier, da der Fall relativ einfach ist. Das heißt, man guckt sich die Hauptkriterien an, die Hauptkategorien in den unerwünschten Ereignissen und sieht den größeren Schaden. Wenn man sich die Hauptkategorien anschaut, dann kann man doch viel besser abwägen, was der Vorteil und was der Nachteil ist. Beim letzten Mal war es ja umgekehrt; da hatten wir den Vorteil, jetzt haben wir den Nachteil. Natürlich, ihn muss man so auch adressieren: Man vergleicht gegen Best-Supportive-Care, man erwartet bei einem TKI natürlich mehr Nebenwirkungen. Aber man hat ja auch den Vorteil und eben nicht nur den Vorteil im Gesamtüberleben, sondern auch in der Rate der Stable Disease; man sieht es im PFS, man sieht in den Response-Kriterien, dass die Patienten wirklich davon profitieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich glaube, wir sind uns hier einig, dass wir in den Gesamtraten das Auftreten unterschiedlicher UEs in der Summe eben nicht abbilden können, sondern dass da immer nur das erste Ereignis pro Patient eingeht. In den spezifischen UEs sehen wir auch das erste Ereignis pro Patient; da gebe ich Ihnen natürlich recht. Nichtsdestotrotz können wir in der Situation, da wir eine starke Belastung durch die Grunderkrankung haben, besser zwischen den Medikamentenwirkungen und den Ereignissen aus der Grunderkrankung differenzieren. Die Inzidenzdichten haben ihre eigenen Probleme. Ich glaube, das können wir jetzt hier nicht lösen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Irritation beseitigt, Herr Schwenke? – Ich möchte Sie ungern irritiert nach Hause gehen lassen.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen Pharma): Das ist sehr schön. – Danke schön. – Nein, das Schwierige, was wir auch hier in diesem Fall gesehen haben, ist beispielsweise Folgendes: Nehmen wir Abdominal pain, also Bauchschmerzen, wobei es einen signifikanten Vorteil gebracht hat. Das heißt, hier hat man wirklich einen signifikanten Vorteil für Cabozantinib. Jetzt ist aber die Frage: Wie ist denn das gegenüber unerwünschten Ereignissen zu gewichten, die einen Nachteil bringen? Deswegen plädieren wir eben so sehr dafür, dass man sich die Hauptkategorien anschaut. – Dies nur als Nachsatz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Jetzt muss ich doch noch einmal etwas erwidern. Der Ausgangspunkt war wohl, dass Frau Wieseler auch erklären wollte, dass ja die ohnehin statistisch signifikant zum Nachteil der Intervention geratenen Hauptklassen – Das ist ja die Grundfeste: Abbruch wegen UE doppelt so hoch, schwere UEs 50 vs. 84 Prozent und eben SUEs 30 vs. 45 Prozent. Das ist ja nun einmal echt statistisch signifikant. Nur das Grundrauschen macht da den Unterschied vermeintlich geringer, so sage ich jetzt einmal, rein wenn man so einfach Fälle vergleicht – in Anführungszeichen –, weil einfach eine große Krankheitslast schon da ist. Das war ja ein bisschen versucht worden. So hat man zumindest das Gefühl, es dann zu relativieren: Die Patienten sind ohnehin krank, und dann sind sie halt ein bisschen kränker, wenn sie das Cabozantinib kriegen.

Meines Erachtens war eigentlich der einzige Grund der Diskussion, dass man es anhand der Einzel-UEs ja durchaus sieht, wo letztendlich zum Beispiel 0 vs. 17 Prozent sind, und da ist ja auch nur das erste Ereignis gewertet. 17 Prozent in der Intervention heißt, das erste Ereignis ist da, und die 0 Prozent bekommen kein erstes Ereignis, weil sie nie ein erstes Ereignis hatten. Da ist es ja eindeutig: 17 vs. 0 heißt, es ist eine Unterschätzung da, weil sie bei ≥ 3 auch zwei oder drei Ereignisse gehabt haben können, zum Beispiel beim Hand-Fuß-Syndrom, und trotzdem wird nur das erste Ereignis gezählt. Das ist bei diesen Gesamtraten etwas verwischt, weil da im Endeffekt ja vieles zusammenkommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller und dann noch einmal Herr Schwenke.

Frau Dr. Müller: Ich will auch noch mal ganz kurz auf den Punkt eingehen. Ich weiß nicht, vielleicht führt die Diskussion im Moment ein bisschen zu weit; aber sie wird ja hier häufiger geführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, wir haben auch noch etwas Zeit.

Frau Dr. Müller: Nein, nur kurz. – Das Problem wurde ja schon mehrfach thematisiert und besteht darin, dass wir hier bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse, in welcher Operationalisierung auch immer, das hohe Grundrauschen in Form von Morbiditätsereignissen enthalten haben. Zumindest aus meiner Sicht haben wir Patienten, die einfach durch ihre Grunderkrankung schon eine so hohe Krankheitslast haben, dass sie sich auch in Gestalt unerwünschter Ereignisse äußert – ich weiß nicht, ob Sie das aus klinischer Sicht bestätigen können –, und deshalb haben wir hier eine Situation, in der wir halt dieses Grundrauschen haben. Das können wir auch nicht so einfach herausfiltern.

Meine Frage ist: Haben Sie die Ereignisse auch über den Progress hinaus erhoben? Ich denke, das ist nicht geschehen, so wie ich das gelesen habe; da hatten wir einen großen Unterschied. Das könnte möglicherweise ein Faktor sein – Progress verursacht ja Symptome –, der dieses Grundrauschen noch sehr verstärkt, weil natürlich die Symptome des Progresses dann auch teilweise in die unerwünschten Ereignisse einfließen. Ist das hier geschehen oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Wie bei den wohl meisten Studien ist es so, dass bis 30 Tage nach Ende der Behandlung erhoben wurde, das heißt, wenn der Progress zum gleichen Zeitpunkt passiert ist, eben 30 Tage nachbeobachtet wurde. Es wurden aber die unerwünschten Ereignisse, die im Dossier dargestellt sind, um die System-Organ-Class Neoplasien bereinigt. Das heißt, die Progression explizit als Progression wurde aus den unerwünschten Ereignissen herausgenommen. Was wir natürlich nicht herausnehmen können, sind solche Dinge wie Fatigue, die ja durch das Medikament oder durch die Grunderkrankung passieren können; sie können wir nicht herausfiltern. Aber progressionsbereinigt sind die unerwünschten Ereignisse, und 30 Tage nach Behandlung wurde die Beobachtung gestoppt.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Das ist genau das, was ich wissen wollte. Sie haben also zum einen nicht lange über den Progress hinaus beobachtet. Zum anderen haben Sie diejenigen Ereignisse, die leicht herausrechenbar sind, nämlich die Progressereignisse, die dann auch als Neoplasien kodiert wurden, herausgerechnet. Die anderen sind das, was passiert, wenn man halt eine hohe Krankheitslast hat. Man kann nicht alles herausrechnen, weil man ja teilweise nicht weiß, woher etwas kommt. – Genau, danke.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Ganz genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hessler.

Frau Dr. Hessler (Ipsen): Vielleicht darf ich zu dieser Diskussion noch kurz beitragen, dass Cabozantinib durchaus als sicheres Arzneimittel zu bewerten ist. Es ist seit über zweieinhalb Jahren zugelassen. Wir überblicken insgesamt über 20.000 Patienten, die mit Cabozantinib behandelt worden sind. Wir haben keine neuen Sicherheitsrisiken, es gab keine Rote-Hand-Briefe, aber eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung. Die Substanz hat Nebenwirkungen, und zwar die TKI-typischen Nebenwirkungen, die üblicherweise in den ersten fünf Wochen auftreten, aber gut coupierbar und behandelbar sind bzw. denen durch Dosismodifikationen

auch entgegenzutreten ist. Somit möchte ich nochmals festhalten, dass wir es hier insgesamt schon mit einem sicheren Arzneimittel zu tun haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist Grundvoraussetzung dafür, dass wir uns überhaupt damit befassen; denn wenn es kein positives Nutzen-Schaden-Verhältnis gegeben hätte, dann hätte die EMA die Zulassung nicht ausgesprochen. Wenn wir hier über Nebenwirkungen diskutieren, dann diskutieren wir nicht darüber, dass das Arzneimittel in der Gesamtabwägung unsicher ist, sondern wir diskutieren über die Frage, ob möglicherweise gegenüber Placebo in stärkerem Maße auftretende Nebenwirkungen im Rahmen einer Saldierung die positiven Effekte in irgendeiner Form nach unten relativieren können. Damit überhaupt kein falscher Zungenschlag hereinkommt: Wir sind an die Festlegung der Zulassung, die eben die Wirksamkeit und die Sicherheit dieses Arzneimittels bestätigt hat, gebunden, und wir vergleichen es mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Ich habe noch eine Frage zu dem Grundrauschen. Das ist ja alles ganz hübsch. Eben haben wir gehört: Der Progress kommt später, großer Vorteil, man muss die Leute erst nach drei Monaten statt vielleicht nach vier Wochen umstellen oder Gott weiß was. Können Sie uns denn sagen, so gefühlt oder vielleicht sogar belastbar, wie viele Patienten im Zeitraum der Nachbeobachtung einen Progress erlitten haben?

Das ist ja die *Conditio sine qua non* für das, Frau Müller, was Sie jetzt argumentieren wollen. Wenn ich sage, okay, das Grundrauschen erhöht sich, wenn sie einen Progress haben, dann zählt der Progress nicht. Aber mit dem Progress kommt dann eben die Fatigue, dann erbrechen sie sich, und dann kommt der Tod so langsamer näher, und dann wird alles schlechter. Das wäre durchaus eine Erklärung, setzte aber für mich voraus, dass auch eine relevante Gruppe von Patienten dabei wäre, die eben unter der Nachbeobachtung 30 Tage nach Absetzen des Medikamentes tatsächlich in den Progress gelaufen sind. Gibt es da irgendeinen Anhaltspunkt, oder sind wir jetzt hier wieder im Spekulativen?

Wir haben ja die Wirksamkeit eben auch auf die Child-Pugh-B-Population übertragen, obwohl es da keine Daten gibt, und bei den Nebenwirkungen haben wir gesagt, ja, da gibt es keine Daten, deshalb kann man dazu nichts sagen; wir haben also eine hochspekulative Aussage mit zweierlei Gewichtungen getroffen. Jetzt aber kommen wir hier und sagen, na ja, das Grundrauschen kann durch den Progress erhöht sein. Ich stelle also einfach nur die Frage, ob man mit der Argumentation etwas anfangen kann. Mit ihr könnte man etwas anfangen, wenn Sie sagten: Okay, 50 Prozent haben den Progress dann in der Nachbeobachtungszeit erlitten, und da muss man eben dann sehen, dass damit allerlei Imponderabilien verbunden sind. – Gibt es da etwas, Herr Schwenke? Sie kennen doch immer die Zahlen so gut.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Genau. Vielleicht kann ich ein bisschen Licht ins Dunkel bringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das wäre schön, auch wenn wir uns nicht sehen.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Dann versuche ich es einmal. – Wir haben die Zeit bis zur Progression, nämlich progressionsfreies Überleben. Da sind wir auf der einen Seite bei 5,1 Monaten gegenüber 1,9 Monaten in der Best-Supportive-Care-Gruppe. Die Behandlungszeiten waren vier Monate gegen zwei Monate. Das heißt, die Placebo-Patienten haben wirklich durchgenommen – das ist ja auch nicht wirklich überraschend –, die

Cabozantinib-Patienten haben im Median ungefähr einen Monat, bevor sie die Progression hatten, die Behandlung abgesetzt. Soll heißen: Wir haben durchaus eine gewisse Zeit, während derer die Patienten eben nicht unter Therapie waren und dann ihre Progression erlebt haben. Das sind zum Teil Patienten, die eben die Therapie abgebrochen haben, aber noch in der Studie bleiben. Außerdem sehen wir bei ungefähr einem Viertel der Patienten, die dann noch eine Nachfolgetherapie bekommen – Das heißt, auch diejenigen Patienten, die eine Nachfolgetherapie bekommen, hatten Progression, aber sind offensichtlich noch gut in der Lage gewesen, auch eine Therapie zu bekommen, und haben dann eine Therapie bekommen, die eben zur Verfügung stand.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Mir ist jetzt noch eine Unklarheit hinsichtlich der Daten und des Herausrechnen des Progresses verblieben. Sind die Daten, die Sie hier im Modul dargestellt haben, inklusive Progress, oder sind das Daten, die Sie jetzt erst in der Stellungnahme nachgereicht haben? Ich hatte den Eindruck, dass Sie in der Stellungnahme Daten ohne Progress nachgereicht haben, war mir aber nicht ganz klar, ob es sich jetzt um alle Raten handelt oder nur um die UEs, also auch um SUEs. Vielleicht könnten Sie das klarstellen.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Im Dossier ist die Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen so berechnet, dass die Progressionsterme, also diejenigen, die zu dieser speziellen System Organ Class Neoplasien gehören, herausgezogen sind, während der Rest dargestellt ist. Das heißt, die unerwünschten Ereignisse, die explizit und genau nur dieser Progression zuzuordnen sind, haben wir herausgenommen; alles andere ist darin geblieben. So ist es dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ich habe noch eine Nachfrage zu den Zahlen, die Sie gerade genannt haben, Herr Schwenke. Zwei Monate Behandlungszeit im BSC-Arm plus 30 Tage Nachbeobachtungszeit heißt im Median 3 Monate UE-Beobachtung und 1,9 Monate PFS. Das heißt, wahrscheinlich haben die allermeisten Patienten im BSC-Arm den Progress innerhalb der UE-Nachbeobachtungszeit erlitten. Verstehe ich das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Im Grundrauschen.

Herr Kuhn: Das heißt, das könnte die Erklärung sein, warum gerade im BSC-Arm das Grundrauschen so hoch ist, wohingegen im Cabozantinib-Arm die Behandlungszeit nur vier Monate betrug und das PFS 5,1 Monate. Das heißt, da wird ein Teil der Patienten vor Erleiden des Progresses mit der UE-Nachbeobachtung aufgehört haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Wollen Sie erst mal, Herr Mayer?

Herr Dr. Mayer: Ich glaube, das war ein Missverständnis. Es war ja umgekehrt: BSC hatte eine längere Behandlungszeit gehabt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, Cabozantinib.

(Frau Dr. Hessler: Cabozantinib!)

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Cabozantinib hat eine längere Behandlungszeit, eine längere Beobachtungszeit, eine längere Zeit bis zum Progress, eine längere Überlebenszeit.

Der wichtige Punkt ist meines Erachtens, dass die unerwünschten Ereignisse, die unter Cabozantinib auftreten, am Anfang auftreten, das heißt in den ersten fünf Wochen; das ist der relevante Zeitraum, den wir uns hauptsächlich für die Safety anschauen müssen. Hier sehen wir wirklich den größeren Schaden, und das verschweigen wir auch gar nicht. Das ist logisch, das ist erwartbar, das wird auch von den Ärzten so erwartet: Die unerwünschten Ereignisse, die aufgetreten sind, sind die ganz typischen, die bei TKIs immer auftreten. Es gibt laut der Fachinformation eben die Möglichkeit, mit der Dosis herunterzugehen, das heißt, eine Dosis zu reduzieren, sodass man die unerwünschten Ereignisse einfängt. Da bin ich natürlich medizinischer Laie; die Frage, wie es genau funktioniert, muss dann jemand anders beantworten. Aber insgesamt sehe ich hier keine wie auch immer geartete Unterschätzung in irgendeiner Richtung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war auch das erste Statement von Herrn Professor Bitzer, der ja gesagt hat – damit sind wir faktisch wieder am Anfang, und damit wird es dann auch Zeit, dass wir zum Ende kommen –, dass der Schlüssel zur Reduzierung eben in einer Dosisanpassung liegt, wie immer man sie gestaltet und wie immer sie dann möglicherweise hinsichtlich der Wirksamkeit der Substanz verträglich ist; irgendwann gibt es ja auch einmal eine Grenze nach unten. Aber das war ja das, was Sie im ersten Beitrag gesagt haben: Das sind die Substanzklasseneffekte, losgelöst von den Grunderkrankungseffekten, und diese Substanzklasseneffekte – so war seine Aussage – muss man dann durch eine Dosierungsanpassung in irgendeiner Form zu handeln versuchen. – Jetzt habe ich noch Frau Müller, und dann würde ich einen Schlusstrich ziehen.

Frau Dr. Müller: Noch mal eine allerletzte Frage zu dem, was eben diskutiert wurde, also zu der unterschiedlichen Therapiedauer – ich wiederhole es noch mal kurz –, unter Placebo zwei Monate, unter Cabozantinib vier Monate, und zu den unterschiedlichen Zeitpunkten, zu denen das PFS auftrat, eben im Placebo-Arm 1,9 Monate – die Therapiedauer war ja eng korreliert mit dem PFS – und im Cabozantinib-Arm 5,7 Monate. Das heißt, der Progress trat eher median etwas später auf, als die Therapiedauer war.

Jetzt steht natürlich, weil das ganz kurz angesprochen wurde, die Frage der Folgetherapien. Sie hatten darauf hingewiesen, dass man auch unter Cabozantinib Folgetherapien geben konnte, was nicht so toxisch gewesen wäre. Das, was eben dargestellt wurde, macht schon plausibel, dass ein bisschen mehr Progressereignisse möglicherweise als Grundrauschen mit im Comparator-Arm, im BSC-Arm sind, weil der Progress dichter bei dem Therapieende lag. Wenn 30 Tage über das Therapieende hinaus beobachtet wird, ist es logisch, dass da mehr darin sind. Die expliziten Progressionsereignisse haben Sie herausgerechnet; das ist schon mal sehr gut, aber trotz alledem. Ein Progress triggert natürlich auch potenziell die Folgetherapie. Das würde für mich möglicherweise heißen, dass im BSC-Arm möglicherweise auch mehr Folgetherapien enthalten sind, also UEs, die schon unter Folgetherapie aufgetreten sind, eben weil der Progress früher war.

Meine Frage ist nun: Was wurde in den Folgetherapien gegeben, und was hat sozusagen die Folgetherapie ausgelöst? Wurde nach Progress erst einmal einen Monat lang abgewartet,

bis eine Folgetherapie gegeben wurde, oder wird sie direkt gegeben, wenn es möglich ist? Vielleicht können Sie dazu noch ein, zwei Sätze sagen.

Frau Dr. Hessler (Ipsen): Es sind Folgetherapien gegeben worden, und zwar bei 25 Prozent der Verum-Gruppe, das heißt denjenigen Patienten, die mit Cabozantinib behandelt worden sind, und bei 30 Prozent der Patienten, die mit Best-Supportive-Care behandelt worden sind. Als Substanzklassen wurden verabreicht Checkpoint-Inhibitoren, andere Tyrosinkinaseinhibitoren oder auch Chemotherapie. Zum Zeitpunkt des Beginns ist dies im Studienprotokoll nicht vorgeschrieben worden; vielmehr war es ärztliche Entscheidung, wann mit der Therapie angefangen worden ist. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, das war jetzt schon sehr aufschlussreich. Also, es wurden mehr Folgetherapien im BSC-Arm gegeben, 25 vs. 30 Prozent.

Einfach an die Kliniker noch mal: Wenn Sie einen Progress haben – Sie kennen das ja –, wann fangen Sie mit der Folgetherapie an? Fangen Sie relativ kurz nach dem Progress an, oder warten Sie in der Regel ein oder zwei Monate ab? Ich frage danach, weil dann die Ereignisse unter Folgetherapie ja nicht mit erfasst wären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Bitzer. – Wir betrachten das jetzt in Ansehung der relativ kurzen verbleibenden Restlebensdauer der Patienten. Monatelang wird man also nicht warten können, würde ich sagen. – Herr Bitzer.

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Aus klinischer Sicht gibt es keine Notwendigkeit zu warten, wenn eine Folgetherapie zur Verfügung steht, es sei denn, der Patient muss zunächst das Abklingen von Nebenwirkungen abwarten. Aber wenn ein Progress dokumentiert wird und eine Folgetherapie oder vielleicht sogar ein Studieneinschluss möglich ist, dann gibt es keinen Grund, warum man warten sollte.

(Frau Dr. Müller: Okay, vielen Dank!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Weitere Fragen? – Keine. – Herr Eitel, möchten Sie zusammenfassen? – Bitte schön.

Herr Dr. Eitel (Ipsen): Sehr gerne. – Vielen Dank, Herr Vorsitzender. Ich möchte mich bei allen Beteiligten für die ausführliche Diskussion bedanken.

Ich bin überzeugt, wir konnten den Mehrwert und den hohen Stellenwert von Cabozantinib in der Behandlung des Leberzellkarzinoms nach vorheriger Therapie mit Sorafenib darlegen. In der Gesamtschau sehen wir für Cabozantinib unter Abwägung der Vorteile im Gesamtüberleben und der Nachteile aufgrund von Nebenwirkungen mindestens einen geringen Zusatznutzen. Speziell in dieser Therapiesituation sind die großen Vorteile im progressionsfreien Überleben als patientenrelevant zu bewerten und somit für die Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Es war interessant. Danke, dass Sie da waren. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 11.08 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2018-B-106 Cabozantinib

Stand: Mai 2018

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Cabozantinib

[zur Behandlung des fortgeschrittenen Leberzellkarzinoms nach vorheriger Sorafenib-Therapie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Hierbei wird davon ausgegangen, dass sowohl eine kurative Behandlung (entsprechend BCLC-Stadium 0 und A) als auch eine lokoregionäre Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle (Chemo)-Embolisation (TACE oder TAE), nicht (mehr) infrage kommt.

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Qualitätssicherungsmaßnahmen bei Protonentherapie des inoperablen hepatozellulären Karzinoms; Beschluss vom 16. Juli 2009, 27. November 2015 und 27. Juli 2017
- Bewertung nach § 137h SGB V: Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms; Beschluss vom 16. März 2017

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cabozantinib L01XE26 Cabometyx®	<u>Vorläufig geplantes Anwendungsgebiet:</u> Cabozantinib ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Leberzellkarzinoms (HCC) bei erwachsenen Patienten die vorher Sorafenib erhalten haben.
Mitomycin L01DC03 (generisch)	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] – fortgeschrittenes Leberzellkarzinom
Sorafenib L01XE05 Nexavar®	Leberzellkarzinom Nexavar ist angezeigt zur Behandlung des Leberzellkarzinoms (siehe Abschnitt 5.1).
Regorafenib ¹ L01XE21 Stivarga®	Stivarga ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit: [...] - hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

¹ Regorafenib ist derzeit in Deutschland nicht im Handel.

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2018-B-106 (Cabozantinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 29. Mai 2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	5
3.2 Cochrane Reviews	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	7
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	14
Referenzen	16

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DAHTA	DAHTA Datenbank
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	level of evidence
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	overall survival
PFS	progression free survival
RR	relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
TAE	transarterial embolization
TACE	transarterial chemoembolization
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Cabozantinib ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Leberzellkarzinoms (HCC) bei erwachsenen Patienten die vorher Sorafenib erhalten haben

Gemäß Beratungsanfrage kommen eine kurative Therapie (z.B. Ablation, Transplantation, Resektion) oder eine lokoregionäre Therapie (z.B. TACE, TAE) nicht in Frage. Diese Therapieoptionen wurden also in dieser Synopse nicht berücksichtigt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Leberzellkarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 27.04.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1775 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 4 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

Es liegen keine IQWiG-Berichte und G-BA vor.

3.2 Cochrane Reviews

Es liegen keine IQWiG-Berichte und G-BA vor.

3.3 Systematische Reviews

Kim JH et al., 2017 [2].

Molecular targeted agents as second-line treatment for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis and review

Fragestellung

With more understanding of molecular mechanisms of pathogenesis, several novel targeted agents have been investigated in advanced HCC. Recently, a phase III placebo-controlled RESORCE trial reported that regorafenib significantly improved OS of patients with sorafenibrefractory HCC. However, there has been a debate as to whether targeted agents can produce survival advantage in patients with advanced HCC previously treated with sorafenib. We performed this meta-analysis of randomized trials and reviewed clinical outcomes of molecular targeted agents as a second-line treatment for advanced HCC.

Methodik

Population:

- patients with advanced HCC, pretreated with sorafenib

Intervention:

- Molecular targeted agents

Komparator:

-

Endpunkt:

- Any (nicht präspezifiziert)

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis Mai 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- K.A.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 (2388)

Charakteristika der Population:

- Siehe Tabelle 1

Qualität der Studien:

- K.A.

Studienergebnisse:

Die Auswertung (Metaanalyse) erfolgte für alle Wirkstoffe gemeinsam, so dass das Ergebnis der Metaanalyse hier nicht dargestellt wird. Im zitierten/übernommenen Text wird nur auf die in Deutschland zugelassenen Substanzen eingegangen (hier: Regofarinib).

Table 1: Summary of the six randomized studies comparing a targeted agent and placebo in second-line treatment setting for advanced hepatocellular carcinoma

First author (yr) Study	Phase	First-line Treatment	Treatment	Primary endpoint	No. of patients	ORR	Incidence of ≥ Gr 3 AEs	Median TTP (mo)	HR for TTP (95% CI) <i>P</i>	Median OS (mo)	HR for OS (95% CI) <i>P</i>
Llovet (2013) BRISK-PS	III	Sorafenib	Brivanib Placebo	OS	263 132	10% 2%	68% 38%	4.2 2.7	0.56 (0.42–0.76) <i>P</i> < 0.001	9.4 8.2	0.89 (0.69–1.15) <i>P</i> = 0.3307
Santoro (2013) APR 197-215	II	Sorafenib (103) Sunitinib (4)	Tivantinib Placebo	TTP	71 36	1% 0%	59% 9%	1.6 1.4	0.64 (0.43–0.94) <i>P</i> = 0.04	6.6 6.2	0.90 (0.57–1.40) <i>P</i> = 0.63
Zhu (2014) EVOLVE-1	III	Sorafenib	Everolimus Placebo	OS	362 184	2.2% 1.6%	71% 52%	3.0 2.6	0.93 (0.75–1.15) <i>P</i> = 0.01	7.6 7.3	1.05 (0.86–1.27) <i>P</i> = 0.68
Kang (2015)	II	Sorafenib (182)	Axitinib Placebo	OS	134 68	NA	82% 38%	3.6 1.9	0.62 (0.44–0.87) <i>P</i> = 0.004	12.7 9.7	0.91 (0.65–1.27) <i>P</i> = 0.287
Zhu (2015) REACH	III	Sorafenib	Ramucirumab Placebo	OS	283 282	6.7% 0.7%	41% 32%	2.8 2.1	0.63 (0.52–0.75) <i>P</i> < 0.0001	9.2 7.6	0.87 (0.72–1.05) <i>P</i> = 0.14
Bruix (2017) RESORCE	III	Sorafenib	Regorafenib Placebo	OS	379 194	10% 4%	67% 39%	3.2 1.5	0.44 (0.36–0.55) <i>P</i> < 0.0001	10.6 7.8	0.63 (0.50–0.79) <i>P</i> < 0.0001

TTP, time-to-progression; OS, overall survival; ORR, overall response rate; Gr, grade; AEs, adverse events; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; NA, not available.

- On April 27, 2017 the FDA approved the use of regorafenib for patients with advanced HCC who have been previously treated with sorafenib. Regorafenib is an oral multi-kinase inhibitor that blocks VEGFR, PDGFR, RET, c-KIT, BRAF, and fibroblast growth factor receptor (FGFR). The approval was based on the RESORCE study of 573 patients with documented disease progression following sorafenib [10]. Patients were randomly allocated to receive regorafenib 160 mg orally once daily plus best supportive care (BSC) or matching placebo with BSC for the first 21 days of each 28-day cycle. The drug significantly increased OS (median 10.6 vs. 7.8 months, HR = 0.63, 95% CI: 0.50–0.79, *P* < 0.0001) and progression-free survival (PFS) (median 3.1 vs. 1.5 months, HR = 0.46, 95% CI: 0.37–0.56, *P* < 0.0001) compared with placebo. The common adverse events observed in 20% or more of patients included pain, handfoot skin reaction, fatigue, diarrhea, decreased appetite, hypertension, infection, dysphonia, elevated bilirubin, fever, mucositis, weight loss, rash, and nausea.
10. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, Yokosuka O, Rosmorduc O, Breder V, Gerolami R, Masi G, Ross PJ, et al, and RESORCE Investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389:56–66

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this meta-analysis indicates that molecular targeted agents have a potential to improve prognosis after failure of first-line treatment with sorafenib in patients with advanced HCC.

Das SR weist einige methodische Mängel auf. So z.B. sind der Recherchezeitraum und die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien nicht angegeben. Weiterhin fehlen Angaben zur Dauer, Menge/ Dosierung der Vorbehandlung mit Sorafenib. Aufgrund der insgesamt geringen Evidenz wurde dieses Review dennoch in die Evidenzsynopse aufgenommen.

3.4 Leitlinien

Alberta Health Services, 2015 [1].

HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Leitlinienorganisation/Fragestellung

GUIDELINE QUESTIONS

What are the goals of therapy and recommendations for the treatment of adult patients with:

- intermediate stage hepatocellular carcinoma?
- advanced stage hepatocellular carcinoma?
- terminal stage hepatocellular carcinoma?

Methodik

This guideline was originally developed in August 2009. This guideline was revised in March 2010, June 2011, October 2013, March 2014, June 2015 and Dec 2017.

The 2015 update did not necessitate a full literature review; recommendations were modified based on a consensus discussion at the 2014 Annual Gastrointestinal Tumour Team Meeting.

Grundlage der Leitlinie

This guideline was developed to promote evidence-based practice in Alberta. It was compiled from the results of randomized controlled trials and systematic reviews, derived from an English language and relevant term search of PubMed and MEDLINE from 1990 forward. It takes into consideration related information presented at local, national, and international meetings as well as the Alberta Provincial Gastrointestinal Tumour Team's interpretation of the data.

Suchzeitraum: This guideline was developed to promote evidence-based practice in Alberta. It was compiled from the results of randomized controlled trials and systematic reviews, derived from an English language and relevant term search of PubMed and MEDLINE from 1990 forward. It takes into consideration related information presented at local, national, and international meetings as well as the Alberta Provincial Gastrointestinal Tumour Team's interpretation of the data. The 2015 update did not necessitate a full literature review; recommendations were modified based on a consensus discussion at the 2014 Annual Gastrointestinal Tumour Team Meeting.

Recherche/Suchzeitraum:

- From 1990; Update 2015

LoE/ GoR

Level	Description of Evidence
1a	Systematic reviews of randomized controlled trials
1b	Individual randomized controlled trials
1c	All or none randomized controlled trials
2a	Systematic reviews of cohort studies
2b	Individual cohort study or low quality randomized controlled trial
2c	Outcomes research
3a	Systematic review of case-control studies
3b	Individual case-control study
4	Case series
5	Expert opinion without explicit critical appraisal or based on physiology, bench research, or "first principles"

Empfehlungen

Table 1. Barcelona Clinic Liver Cancer Staging System.^{7*}

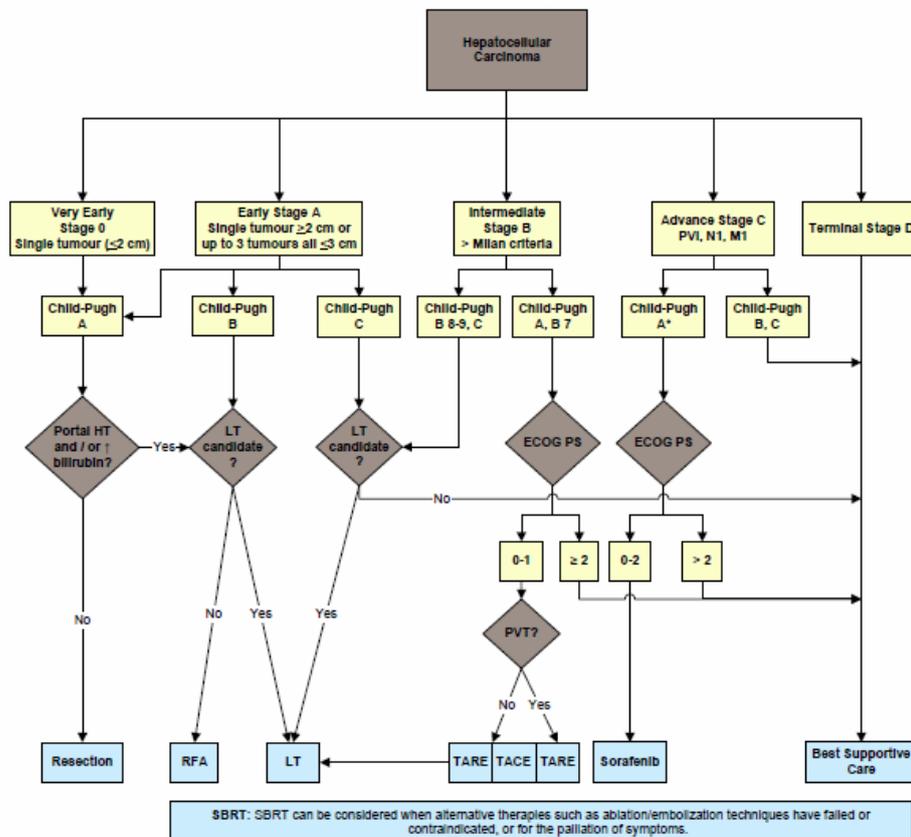
BCLC Stage	Tumour Stage	Child-Pugh Class	ECOG PS	Therapy options recommended by Sherman et al. 2011 ⁷
Very early (0)	Single ≤ 2cm	A	0	Resection or Transplantation or RFA
Early (A)	Single ≤ 5cm Or up to three all ≤ 3cm	A or B	0	
Intermediate (B)	Multinodular	A or B	0	TACE
Advanced (C)	PVI, N1, M1	A or B	1-2	Sorafenib
End-stage (D)**	Any	C	>2	Symptomatic treatment

*This table is adapted from Sherman et al. 2011⁷ Please see Figure 2 for Alberta specific recommendations for the management of HCC

**Patients who are PVI, N1, M1 and Child-Pugh B or C may be treated as end-stage.

BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer; PS = performance status; PVI = portal vein invasion; N1 = lymph node metastasis; M1 = distant metastasis; PS = Performance Status; RFA = radiofrequency ablation; TACE = transarterial chemoembolization

Figure 2. Algorithm for the Management of HCC According to the Updated AHS Clinical Practice Guidelines (adapted from the Alberta⁸ and Canadian⁷ HCC algorithms).



Abbreviations / Notes: Milan criteria = single HCC ≤ 5 cm or 3 HCC largest ≤ 3 cm; PVI = portal vein invasion; N1 = lymph node metastasis; M1 = metastasis; portal HT = portal hypertension (splenomegaly, esophageal varices, ascites, platelets < 100 or hepatic venous pressure gradient > 10 mmHg); LT candidate = liver transplant candidate = total tumour volume < 115 mm³ AND alpha-fetoprotein < 400 ng/mL, age < 70 (if age 65-69 no major comorbidities), good social support and appropriate abstinence and rehabilitation if addiction issues; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; PVT = portal vein thrombosis (bland); RFA = radiofrequency ablation; LT = liver transplantation; TACE = transarterial chemoembolization; TARE = transarterial radioembolization with yttrium-90 microspheres; SBRT = stereotactic body radiotherapy.

* Consider enrollment of patients with Child-Pugh A, B 7 in a clinical trial

Definitions, Goals, and Recommendations for Management of Hepatocellular Carcinoma (Tab. 2)

Advanced Stage Hepatocellular Carcinoma

Patient Requirements: Good performance status (ECOG 0, 1, or 2). Well-compensated liver function (Child-Pugh class A).

Tumour Requirements: · Disease ineligible for, or that progressed after, surgical or locoregional therapy.

Goals: To maintain or to improve the patient's quality of life (to control or to delay the onset of tumour-related symptoms). To prolong life, if possible.

Recommendations: First-line treatment: Sorafenib or participation in a clinical trial,³⁶ if available.

· Second-line treatment: participation in a clinical trial [36], if available.

[36] Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009 Jan;10(1):25-34.

NCCN, 2017 [3].

National Comprehensive Cancer Network; Version 1.2018 – February 14, 2018

Hepatobiliary Cancers

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The NCCN Guidelines for Hepatobiliary Cancers are the work of the members of the NCCN Hepatobiliary Cancers Guidelines Panel. The types of hepatobiliary cancers covered in these guidelines include: HCC, gallbladder cancer, and intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. Guidelines for HCC are consistent with those offered by the European Association for the Study of the Liver/European Organization for Research and Treatment of Cancer and the consensus statement from the 2009 Asian Oncology Summit.² However, some discrepancies exist regarding treatment and surveillance, largely due to geographical differences such as available resources. By definition, the NCCN Guidelines cannot incorporate all possible clinical variations and are not intended to replace good clinical judgment or individualization of treatments. Although not explicitly

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Vorher bestehende NCCN-Leitlinie

Recherche/Suchzeitraum:

- Update der vorher bestehenden NCCN-Leitlinie; Suchzeitraum 26.08.2015-25.08.2016

LoE/ GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus

Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

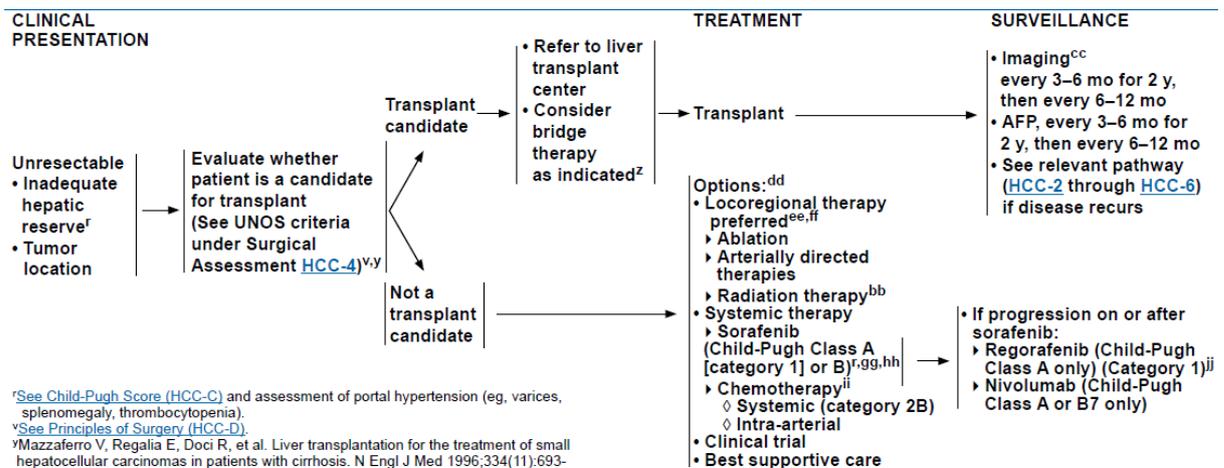
Treatment Options

All patients with HCC should be carefully evaluated for the many available treatment options. It is important to reiterate that the management of patients with HCC is complicated by the presence of underlying liver disease. Furthermore, it is possible that the different etiologies of HCC and their effects on the host liver may impact treatment response and outcome. The treatment of patients with HCC often necessitates multidisciplinary care with the involvement of hepatologists, cross-sectional radiologists, interventional radiologists, transplant surgeons, pathologists, medical oncologists, and surgical oncologists, thereby requiring careful coordination of care.³¹

Sonstige methodische Hinweise

Diese Leitlinie erfüllt nicht die methodischen Anforderungen einer S3-Leitlinie. Hier fehlen unter anderem die Darstellung der Recherche, der Bewertungs- und Konsensbildungsprozess sowie die Regeln für die Überleitung der Evidenzbewertung in die Festlegung der Empfehlungsgrade. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz wurde diese Leitlinie jedoch ergänzend dargestellt.

Empfehlungen



^rSee Child-Pugh Score (HCC-C) and assessment of portal hypertension (eg, varices, splenomegaly, thrombocytopenia).

^vSee Principles of Surgery (HCC-D).

^yMazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334(11):693-700.

^zMany transplant centers consider bridge therapy for transplant candidates. (See [Discussion](#)).

^{bb}Case series and single-arm studies demonstrate safety and efficacy of radiation therapy in selected cases. See Principles of Locoregional Therapy (HCC-E).

^{cc}Multiphasic abdominal/pelvic MRI or multi-phase CT scans for liver assessment are recommended. Consider chest CT. See Principles of Imaging (HCC-A).

^{dd}Order does not indicate preference. The choice of treatment modality may depend on extent/location of disease, hepatic reserve, and institutional capabilities.

^{ee}See Principles of Locoregional Therapy (HCC-E).

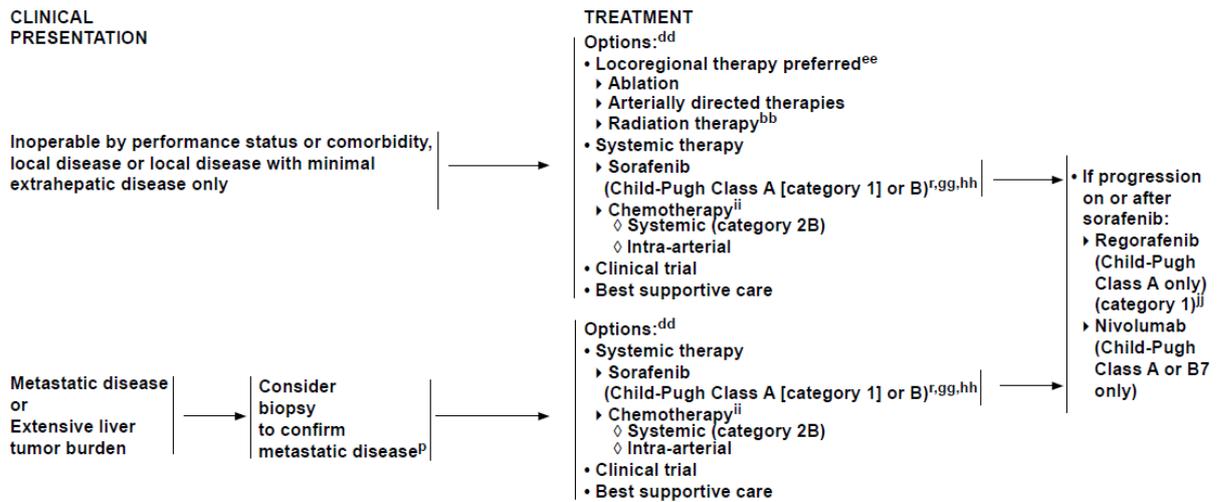
^{ff}Use of chemoembolization has also been supported by randomized controlled trials in selected populations over best supportive care. (Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-1171) and (Llovet JM, Real MI, Montaña X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-1739).

^{gg}For selected patients, two randomized phase 3 clinical trials have demonstrated survival benefits. (Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New Engl J Med* 2008;359(4):378-390) and (Cheng A, Kang Y, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34).

^{hh}Caution: There are limited safety data available for Child-Pugh Class B or C patients and dosing is uncertain. Use with extreme caution in patients with elevated bilirubin levels. (Miller AA, Murry K, Owzar DR, et al. Phase I and pharmacokinetic study of sorafenib in patients with hepatic or renal dysfunction: CALGB 60301. *J Clin Oncol* 2009;27:1800-1805). The impact of sorafenib on patients potentially eligible for transplant is unknown.

ⁱⁱThere are limited data supporting the use of chemotherapy, and its use in the context of a clinical trial is preferred.

^{jj}Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. *Lancet* 2017;389:56-66.



^pSee Principles of Biopsy (HCC-B).

^rSee Child-Pugh Score (HCC-C) and assessment of portal hypertension (eg, varices, splenomegaly, thrombocytopenia).

^{bb}Case series and single-arm studies demonstrate safety and efficacy of radiation therapy in selected cases. See Principles of Locoregional Therapy (HCC-E).

^{dd}Order does not indicate preference. The choice of treatment modality may depend on extent/location of disease, hepatic reserve, and institutional capabilities.

^{ee}See Principles of Locoregional Therapy (HCC-E).

^{gg}For selected patients, two randomized phase 3 clinical trials have demonstrated survival benefits. (Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New Engl J Med* 2008;359(4):378-390) and (Cheng A, Kang Y, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34).

^{hh}Caution: There are limited safety data available for Child-Pugh Class B or C patients and dosing is uncertain. Use with extreme caution in patients with elevated bilirubin levels. (Miller AA, Murry K, Owzar DR, et al. Phase I and pharmacokinetic study of sorafenib in patients with hepatic or renal dysfunction: CALGB 60301. *J Clin Oncol* 2009;27:1800-1805). The impact of sorafenib on patients potentially eligible for transplant is unknown.

ⁱⁱThere are limited data supporting the use of chemotherapy, and its use in the context of a clinical trial is preferred.

^{jj}Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. *Lancet* 2017;389:56-66.

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

NICE, 2017 [4].

Sorafenib for treating advanced hepatocellular carcinoma Recommendations

1.1 Sorafenib is recommended as an option for treating advanced hepatocellular carcinoma only for people with Child-Pugh grade A liver impairment, only if the company provides sorafenib within the agreed commercial access arrangement.

1.2 This recommendation is not intended to affect treatment with sorafenib that was started in the NHS before this guidance was published. People having treatment outside this recommendation may continue without change to the funding arrangements in place for them before this guidance was published, until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.

Evidence:

3.1 The appraisal committee (section 6) considered evidence submitted by Bayer and a review of this submission by the evidence review group. This appraisal was a Cancer Drugs Fund reconsideration of the published NICE technology appraisal guidance on sorafenib for treating advanced hepatocellular carcinoma.

3.2 The company's original submission presented clinical effectiveness data from the SHARP study. SHARP was a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial in patients with advanced hepatocellular carcinoma who had not received previous systemic treatment. The study

included 602 patients and assessed the effect of sorafenib plus best supportive care (n=299) compared with placebo plus best supportive care (n=303). The primary outcomes in SHARP were overall survival and time to symptomatic progression

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 27.04.2018

#	Suchfrage
1	[mh "Carcinoma, Hepatocellular"] or [mh "Liver Neoplasms"]
2	(hepatoma or HCC or hepatocarcinoma* or (hepatocellular next carcinom*) or (liver cell carcinoma*)):ti,ab,kw
3	(liver or hepatic or hepatocellular or hepatobiliary):ti
4	(cancer* or tumor* or tumour* or neoplas* or carcinoma* or adenocarcinoma* or malignan*):ti
5	#3 and #4
6	#1 or #2 or #5
7	#6 Publication Year from 2013 to 2018

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 27.04.2018

#	Suchfrage
1	(Carcinoma, Hepatocellular/TH) OR Liver Neoplasms/TH[mh:noexp]
2	((hepatocarcinoma*[ti]) OR hepatoma*[ti]) OR HCC[ti]
3	((liver[ti]) OR hepatic[ti] OR hepatocellular[ti]) OR hepatobiliary[ti]
4	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour[tiab]) OR tumors*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplasm*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]
5	((((((((((treatment*[tiab]) OR therapy[tiab]) OR therapies[tiab]) OR therapeutic[tiab]) OR monotherap*[tiab]) OR polytherap*[tiab]) OR pharmacotherap*[tiab]) OR effect*[tiab]) OR efficacy[tiab]) OR treating[tiab]) OR treated[tiab]) OR management[tiab]) OR drug*[tiab]) OR chemotherap*[tiab]
6	(#2 OR (#3 AND #4))
7	#1 OR (#5 AND #6)
8	(#7) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))
9	((#8) AND ("2013/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 27.04.2018

#	Suchfrage
1	(Carcinoma, Hepatocellular[mh]) OR Liver Neoplasms[mh:noexp]
2	((hepatocarcinoma*[ti]) OR hepatoma*[ti]) OR HCC[ti]
3	((liver[ti]) OR hepatic[ti] OR hepatocellular[ti]) OR hepatobiliary[ti]

4	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour[tiab]) OR tumors*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplasm*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]
5	#1 OR #2 OR (#3 AND #4)
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
7	((#6) AND ("2013/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]))
8	(#7) NOT retracted publication[ptyp]
9	((#6) AND ("2017/10/01"[CRDT] : "3000"[CRDT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]))

Referenzen

1. **Alberta Health Services (AHS).** Hepatocellular carcinoma [online]. Edmonton (CAN): AHS; 2015. [Zugriff: 04.05.2018]. (Clinical Practice guideline; Band GI 007 Version 7). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi007-hepatocellular-carcinoma.pdf>.
2. **Kim JH, Kim BJ, Jang HJ, Lee J.** Molecular targeted agents as second-line treatment for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis and review. *Oncotarget* 2017;8(60):102321-102327.
3. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Hepatobiliary Cancers: Version 3.2017 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2017. [Zugriff: 04.05.2018]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
4. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Sorafenib for treating advanced hepatocellular carcinoma [online]. London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff: 04.05.2018]. (Technology appraisal guidance; Band 474). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta474>.