

Amendment



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Cabozantinib

Dossierbewertung vom 1. Oktober 2021

Datum des Amendments: 18. November 2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund	5
2 Fragestellung	6
3 Liste der verwendeten Quellen.....	6
4 Ergebnisse.....	6
4.1 Sicherheit.....	6
Referenzen	14

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der Studiendauer der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 28. August 2014 (Sicherheitspopulation).....	6
Tabelle 2:	UE mit Inzidenz ≥ 10 % in der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 28. August 2014 (Sicherheitspopulation)	7
Tabelle 3:	SUE mit Inzidenz ≥ 5 % in der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 28. August 2014 (Sicherheitspopulation)	11
Tabelle 4:	Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 5 % in der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 28. August 2014, aus Modul 4 (Sicherheitspopulation)	12

Abkürzungsverzeichnis

CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mRECIST	modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
MW	Mittelwert
N	Anzahl
PT	Preferred Term/s
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomisierte kontrollierte Studie/n (randomized controlled trial/s)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TEAE	Treatment-emergent adverse events
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung

1 Hintergrund

Cabozantinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Behandlung eines progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC).

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 30. Juni 2021 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studien wurden die pivotale Studie XL184-301 (EXAM) für die Nutzenbewertung und die Phase IV-Studie XL184-401 (EXAMINER) ergänzend herangezogen. Bei Studie XL184-301 handelt es sich um eine randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde, internationale, multizentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign, in der Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 auf die 2 Behandlungsgruppen Cabozantinib und Placebo randomisiert wurden. Bei Studie XL184-401 (EXAMINER) handelt es sich um eine multizentrische, randomisiert-kontrollierte, doppelblinde Phase-IV-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von oral verabreichtem Cabozantinib (XL184) in einer täglichen Dosierung von 60 mg (Tabletten) im Vergleich zu 140 mg (Kapseln) bei Personen mit progressivem, metastasiertem medullärem Schilddrüsenkrebs unter Verwendung eines Nicht-Unterlegenheits-Studiendesigns.

Die Nutzenbewertung wurde am 01. Oktober 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 08. November 2021 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Es fanden sich für die Studie XL184-301 (EXAM) zwischen Studienbericht Addendum 2 und Dossier numerisch geringe Abweichungen in der Anzahl (ca. 1-4 Personen) an Personen mit UE, SUE, schweren UE und UE, die zum Therapieabbruch führten. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer klargestellt, dass es sich bei den Sicherheitsdaten aus dem Dossier um „treatment emergent adverse events“ handelt, während im Studienbericht auch UE erfasst wurden, bei denen zusätzlich eine Verbesserung im Schweregrad beobachtet werden sollte. Bei einzelnen spezifischen UE, zum Therapieabbruch führend, wurden für das Dossier alle UE bei Patienten bzw. Patientinnen, die die Therapie aufgrund von UE abgebrochen haben, dargestellt. Im Studienbericht wurden jedoch nur die UE aufgeführt, die als Grund für den Therapieabbruch eingestuft wurden.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel, um Darstellung der Ergebnisse für UE, SUE, schweren UE auf SOC- und PT-Ebene aus dem Dossier (Operationalisierung als „treatment emergent adverse events“). Spezifische UE, zum Therapieabbruch führend, wurden aus dem Studienbericht übernommen.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die durch den pU mit dem Herstellerdossier eingereichten Analysen für die Sicherheitsendpunkte zu den UE, schweren UEs und SUEs dargestellt.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Cabozantinib wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 08. November 2021 [4]
- Herstellerdossier [3]
- Studienbericht XL184-301 (EXAM) Addendum 2 [1]
- Nutzenbewertung zu Cabozantinib vom 01.10.2021 [2]

4 Ergebnisse

4.1 Sicherheit

Der pU hat für die Sicherheitsendpunkte Daten zum finalen Datenschnitt des Gesamtüberlebens vom 28. August 2014 dargestellt. Die mediane Expositionszeit im Interventionsarm betrug 329,0 Tage (min; max: 8; 1.808), im Kontroll-Arm 104,0 Tage (11; 1.232). In Modul 4 wurden post hoc Überlebenszeit-Analysen dargestellt.

In Tabelle 1 wurden die Ergebnisse zu den zusammenfassenden UE mit und ohne Erfassung der Grunderkrankung dargestellt. Für schwere UE, SUE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation (Angaben aus Modul 4) führten, konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Intervention gezeigt werden.

Tabelle 1: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der Studiendauer der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 28. August 2014 (Sicherheitspopulation)

Studie XL184-301 (EXAM) Zusammenfassung der UE	Cabozantinib¹⁾ N = 214 n (%)	Placebo¹⁾ N = 109 n (%)	HR [95%-KI]²⁾; p-Wert²⁾
Ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung³⁾			
<i>Personen mit mindestens einem ...</i>			
UE	214 (100)	104 (95,4)	
UE CTCAE-Grad ≥3	189 (88,3)	45 (41,3)	2,75 [1,97; 3,83]; < 0,0001
SUE	114 (53,3)	24 (22,0)	1,87 [1,19; 2,95]; 0,006
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ⁴⁾⁵⁾	50 (23,4)	10 (9,2)	2,71 [1,37; 5,35]; 0,002

Studie XL184-301 (EXAM) Zusammenfassung der UE	Cabozantinib¹⁾ N = 214 n (%)	Placebo¹⁾ N = 109 n (%)	HR [95%-KI]²⁾; p-Wert²⁾
Mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung			
UE	214 (100)	104 (95,4)	
UE CTCAE-Grad $\geq 3^6)$	189 (88,3)	46 (42,2)	2,69 [1,94; 3,73]; < 0,0001
SUE	114 (53,3)	26 (23,9)	1,72 [1,11; 2,67]; 0,015
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ⁴⁾⁵⁾	50 (23,4)	10 (9,2)	2,71 [1,37; 5,35]; 0,002

¹⁾ Die Expositionszeit (berechnet als: Datum der letzten Dosis – Datum der ersten Dosis + 1) betrug im Interventionsarm im Median 329,0 Tage (8; 1.808) und im Kontrollarm 104,0 Tage (11; 1.232).

²⁾ Gemäß Cox-Regressionsmodell post hoc berechnet. Der p-Wert für den Log-Rank-Test ist stratifiziert nach: Alter (≤ 65 ; > 65) und vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein).

³⁾ Es wurden in Modul 4 Angaben zu SOC („Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ und PT vorgenommen, die mit einer Progression der Grunderkrankung zusammenhängen. Gemäß Modul 4 wurden diese für die zusammenfassenden Sicherheitsendpunkte herausgerechnet.

⁴⁾ Ein Abbruch war aufgrund folgender Bedingungen möglich: u. a. Krankheitsprogression (per mRECIST: Interventionsarm vs. Kontroll-Arm: 47,5 vs. 59,5 % bzw. durch das ärztliche Prüfpersonal definiert: 52,1 vs. 65,8 %), aufgrund von UE (21,9 vs. 9,0 %), Entscheidung der/s Teilnehmenden nicht durch UE bedingt (7,3 vs. 15,3 %), Tod (5,9 vs. 4,5 %), klinische Progression (4,6 vs. 6,3 %), keine Behandlung erhalten (2,3 vs. 1,8 %).

⁵⁾ Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptabler UE, oder der Rücknahme der Einverständniserklärung, je nachdem, was früher auftrat. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar. Aus diesem Grund ist, neben dem hohen Verzerrungspotential, die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt.

⁶⁾ Post-hoc für die schriftliche Stellungnahme berechnet.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; mRECIST: modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

In Tabelle 2 sind die UE (dargestellt als TEAE) mit Inzidenz ≥ 10 % der Studie XL184-301 (EXAM) inklusive der post-hoc berechneten Effektschätzer aus Modul 4 dargestellt. Überwiegend war der Anteil an Personen mit UE in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe entweder statistisch signifikant oder numerisch höher als im Kontrollarm. Nur beim SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ konnte ein statistisch signifikanter Vorteil der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe gezeigt werden (HR: 0,20; 95% KI: [0,07; 0,54], p-Wert: 0,001).

Tabelle 2: UE mit Inzidenz ≥ 10 % in der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 28. August 2014 (Sicherheitspopulation)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Cabozantinib¹⁾ N = 214 n (%)	Placebo¹⁾ N = 109 n (%)	HR [95%-KI]²⁾; p-Wert²⁾
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	56 (26,2)	18 (16,5)	1,18 [0,69; 2,04] 0,544
Kardiologische Erkrankungen	38 (17,8)	11 (10,1)	1,16 [0,58; 2,33] 0,673
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	25 (11,7)	2 (1,8)	4,50 [1,05; 19,26] 0,027

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Cabozantinib¹⁾ N = 214 <i>n (%)</i>	Placebo¹⁾ N = 109 <i>n (%)</i>	HR [95%-KI]²⁾; p-Wert²⁾
Endokrine Erkrankungen	34 (15,9)	4 (3,7)	2,57 [0,90; 7,40] 0,069
Hypothyreose	26 (12,1)	1 (0,9)	9,21 [1,24; 68,39] 0,008
Augenerkrankungen	40 (18,7)	8 (7,3)	2,04 [0,95; 4,40] 0,064
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	203 (94,9)	67 (61,5)	2,99 [2,25; 3,97] <0,0001
Abdominale Schmerzen	46 (21,5)	8 (7,3)	2,40 [1,12; 5,13] 0,019
Obere abdominale Schmerzen	23 (10,7)	8 (7,3)	0,96 [0,42; 2,20] 0,921
Obstipation	60 (28,0)	6 (5,5)	5,28 [2,28; 12,25] <0,0001
Diarrhö	148 (69,2)	39 (35,8)	2,24 [1,57; 3,19] <0,0001
Mundtrockenheit	31 (14,5)	9 (8,3)	1,35 [0,63; 2,87] 0,433
Dyspepsie	33 (15,4)	2 (1,8)	6,09 [1,44; 25,69] 0,005
Dysphagie	33 (15,4)	8 (7,3)	1,67 [0,76; 3,65] 0,196
Glossodynie	25 (11,7)	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.] -
Übelkeit	100 (46,7)	23 (21,1)	2,18 [1,38; 3,44] 0,001
Mundschmerzen	30 (14,0)	1 (0,9)	14,48 [1,97; 106,45] 0,001
Stomatitis	64 (29,9)	3 (2,8)	11,95 [3,75; 38,07] <0,0001
Erbrechen	56 (26,2)	2 (1,8)	13,72 [3,34; 56,33] <0,0001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	178 (83,2)	66 (60,6)	1,78 [1,34; 2,37] <0,0001
Asthenie	52 (24,3)	16 (14,7)	1,36 [0,77; 2,41] 0,292
Fatigue	91 (42,5)	33 (30,3)	1,47 [0,99; 2,20] 0,055
Schleimhautentzündung	53 (24,8)	4 (3,7)	6,78 [2,45; 18,79] <0,0001
Periphere Ödeme	35 (16,4)	14 (12,8)	0,64 [0,33; 1,24] 0,185
Fieber	26 (12,1)	7 (6,4)	1,37 [0,58; 3,22] 0,467

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Cabozantinib ¹⁾ N = 214 n (%)	Placebo ¹⁾ N = 109 n (%)	HR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ²⁾
Erkrankungen der Leber und Galle	26 (12,1)	5 (4,6)	1,92 [0,73; 5,08] 0,182
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	134 (62,6)	37 (33,9)	1,67 [1,16; 2,41] 0,0057
Harnwegsinfektion	22 (10,3)	3 (2,8)	1,91 [0,56; 6,58] 0,295
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	43 (20,1)	12 (11,0)	0,98 [0,50; 1,92] 0,959
Untersuchungen	175 (81,8)	44 (40,4)	2,51 [1,80; 3,50] <0,0001
Alanin-Aminotransferase erhöht	52 (24,3)	6 (5,5)	4,13 [1,77; 9,65] 0,0004
Aspartat-Aminotransferase erhöht	51 (23,8)	6 (5,5)	4,11 [1,76; 9,61] 0,0004
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	23 (10,7)	3 (2,8)	2,98 [0,88; 10,11] 0,066
Amylase erhöht	17 (7,9)	11 (10,1)	0,58 [0,27; 1,27] 0,170
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	42 (19,6)	3 (2,8)	7,47 [2,31; 24,12] <0,0001
Thyreotropin im Blut erhöht	36 (16,8)	3 (2,8)	4,56 [1,39; 14,92] 0,006
Lipase erhöht	29 (13,6)	13 (11,9)	0,87 [0,45; 1,70] 0,690
Gewicht erniedrigt	124 (57,9)	12 (11,0)	5,49 [3,03; 9,95] <0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	143 (66,8)	34 (31,2)	2,53 [1,74; 3,68] <0,0001
Appetit vermindert	104 (48,6)	17 (15,6)	3,38 [2,02; 5,65] <0,0001
Hypokalzämie	51 (23,8)	5 (4,6)	4,52 [1,80; 11,37] 0,0004
Hypokaliämie	31 (14,5)	4 (3,7)	2,63 [0,91; 7,55] 0,063
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	144 (67,3)	53 (48,6)	1,23 [0,89; 1,70] 0,197
Arthralgie	34 (15,9)	8 (7,3)	1,70 [0,77; 3,72] 0,183
Rückenschmerzen	48 (22,4)	16 (14,7)	0,87 [0,48; 1,58] 0,651
Muskelspasmen	32 (15,0)	5 (4,6)	2,04 [0,78; 5,32] 0,139
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	23 (10,7)	5 (4,6)	1,55 [0,58; 4,15] 0,383

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Cabozantinib ¹⁾ N = 214 n (%)	Placebo ¹⁾ N = 109 n (%)	HR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ²⁾
Schmerz in einer Extremität	45 (21,0)	13 (11,9)	1,24 [0,66; 2,32] 0,507
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	7 (3,3)	11 (10,1)	0,20 [0,07; 0,54] 0,001
Erkrankungen des Nervensystems	148 (69,2)	35 (32,1)	2,55 [1,76; 3,70] <0,0001
Schwindelgefühl	33 (15,4)	9 (8,3)	1,33 [0,63; 2,84] 0,455
Dysgeusie	75 (35,0)	6 (5,5)	6,96 [3,03; 15,99] <0,0001
Kopfschmerzen	42 (19,6)	10 (9,2)	1,85 [0,92; 3,73] 0,078
Psychiatrische Erkrankungen	61 (28,5)	15 (13,8)	1,57 [0,89; 2,80] 0,118
Schlaflosigkeit	28 (13,1)	9 (8,3)	0,91 [0,42; 1,97] 0,806
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	44 (20,6)	4 (3,7)	3,69 [1,30; 10,43] 0,008
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	31 (14,5)	5 (4,6)	2,51 [0,97; 6,52] 0,050
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	144 (67,3)	48 (44,0)	1,63 [1,17; 2,26] 0,003
Husten	35 (16,4)	17 (15,6)	0,65 [0,35; 1,19] 0,156
Dysphonie	46 (21,5)	11 (10,1)	2,02 [1,04; 3,93] 0,033
Dyspnoe	41 (19,2)	20 (18,3)	0,68 [0,39; 1,19] 0,176
Epistaxis	25 (11,7)	12 (11,0)	0,84 [0,42; 1,70] 0,630
Schmerzen im Oropharynx	38 (17,8)	6 (5,5)	3,04 [1,28; 7,21] 0,008
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	186 (86,9)	46 (42,2)	3,91 [2,81; 5,44] <0,0001
Alopezie	37 (17,3)	2 (1,8)	9,13 [2,20; 37,94] 0,0002
Trockene Haut	43 (20,1)	3 (2,8)	7,37 [2,28; 23,80] <0,0001
Erythem	25 (11,7)	2 (1,8)	5,20 [1,22; 22,14] 0,013
Änderungen der Haarfarbe	73 (34,1)	1 (0,9)	42,10 [5,85; 302,97] <0,0001
Palmar-plantare Erythrodyssästhesie	113 (52,8)	2 (1,8)	35,84 [8,86; 145,00] <0,0001

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Cabozantinib ¹⁾ N = 214 n (%)	Placebo ¹⁾ N = 109 n (%)	HR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ²⁾
Ausschlag	49 (22,9)	11 (10,1)	1,94 [1,00; 3,75] 0,046
Gefäßkrankungen	114 (53,3)	16 (14,7)	3,55 [2,09; 6,02] <0,0001
Hypertonie	68 (31,8)	5 (4,6)	6,95 [2,79; 17,29] <0,0001

¹⁾ Die Expositionszeit (berechnet als: Datum der letzten Dosis – Datum der ersten Dosis + 1) betrug im Interventionsarm im Median 329,0 Tage (8; 1808) und im Kontrollarm 104,0 Tage (11; 1232).

²⁾ Gemäß Cox-Regressionsmodell post-hoc für Modul 4 berechnet. Der p-Wert für den Log-Rank-Test ist stratifiziert nach: Alter (≤ 65 ; > 65) und vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein).

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht bestimmbar; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In Tabelle 3 sind die SUE (dargestellt als TEAE) mit Inzidenz $\geq 5\%$ der Studie XL184-301 (EXAM) für den Datenschnitt 28. August 2014 inklusive der post-hoc berechneten Effektschätzer aus Modul 4 dargestellt. Überwiegend war der Anteil an UE im Interventionsarm entweder statistisch signifikant oder numerisch höher als im Kontrollarm. Beim SUE PT „Dyspnoe“ konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe gezeigt werden (HR [95% KI]: 0,11 [0,02; 0,58]; p-Wert: 0,002).

Tabelle 3: SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ in der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 28. August 2014 (Sicherheitspopulation)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Cabozantinib ¹⁾ N = 214 n (%)	Placebo ¹⁾ N = 109 n (%)	HR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ²⁾
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	34 (15,9)	4 (3,7)	3,36 [1,18; 9,56] 0,016
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	28 (13,1)	6 (5,5)	1,36 [0,54; 3,39] 0,514
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	36 (16,8)	7 (6,4)	1,60 [0,70; 3,66] 0,263
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	17 (7,9)	1 (0,9)	6,90 [0,91; 52,38] 0,030
Erkrankungen des Nervensystems	13 (6,1)	1 (0,9)	5,25 [0,68; 40,67] 0,076
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	29 (13,6)	7 (6,4)	1,69 [0,73; 3,92] 0,213
Dyspnoe	3 (1,4)	6 (5,5)	0,11 [0,02; 0,58] 0,002
Gefäßkrankungen	11 (5,1)	1 (0,9)	5,15 [0,66; 40,02] 0,081

¹⁾ Die Expositionszeit (berechnet als: Datum der letzten Dosis – Datum der ersten Dosis + 1) betrug im Interventionsarm im Median 329,0 Tage (min; max: 8; 1.808) und im Kontrollarm 104,0 Tage (11; 1.232).

²⁾ Gemäß Cox-Regressionsmodell post hoc berechnet für Modul 4. Der p-Wert für den Log-Rank-Test ist stratifiziert nach: Alter (≤ 65 ; > 65) und vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein).

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3

In Tabelle 4 sind schwere UE (dargestellt als TEAE) mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz $\geq 5\%$ der Studie XL184-301 (EXAM) für den Datenschnitt 28. August 2014 inklusive der post-hoc berechneten Effektschätzer aus Modul 4 dargestellt. Überwiegend war der Anteil an Personen mit UE CTCAE-Grad ≥ 3 im Interventionsarm entweder statistisch signifikant oder numerisch höher als im Kontrollarm. Beim UE CTCAE-Grad ≥ 3 „Dyspnoe“ konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe gezeigt werden (HR [95% KI]: 0,17 [0,06; 0,47]; p-Wert: 0,0001).

Tabelle 4: Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz $\geq 5\%$ in der Studie XL184-301 (EXAM); Datenschnitt: 28. August 2014, aus Modul 4 (Sicherheitspopulation)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Cabozantinib ¹⁾ N = 214 n (%)	Placebo ¹⁾ N = 109 n (%)	HR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ²⁾
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12 (5,6)	3 (2,8)	1,48 [0,41; 5,38] 0,547
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	86 (40,2)	6 (5,5)	6,28 [2,73; 14,42] <0,0001
Diarrhö	43 (20,1)	2 (1,8)	7,84 [1,89; 32,57] 0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	54 (25,2)	11 (10,1)	1,99 [1,03; 3,85] 0,037
Asthenie	14 (6,5)	2 (1,8)	2,83 [0,63; 12,71] 0,155
Fatigue	21 (9,8)	3 (2,8)	2,69 [0,79; 9,16] 0,099
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	41 (19,2)	7 (6,4)	1,82 [0,80; 4,14] 0,147
Untersuchungen	69 (32,2)	18 (16,5)	1,33 [0,78; 2,27] 0,289
Alanin-Aminotransferase erhöht	11 (5,1)	2 (1,8)	1,50 [0,32; 7,04] 0,606
Amylase erhöht	9 (4,2)	8 (7,3)	0,42 [0,16; 1,14] 0,081
Lipase erhöht	21 (9,8)	9 (8,3)	0,84 [0,37; 1,88] 0,669
Gewicht erniedrigt	20 (9,3)	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.] -
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	52 (24,3)	9 (8,3)	2,16 [1,05; 4,43] 0,031
Appetit vermindert	15 (7,0)	1 (0,9)	4,88 [0,63; 37,71] 0,093
Hypokalzämie	23 (10,7)	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.] -
Hypokaliämie	13 (6,1)	3 (2,8)	1,36 [0,37; 4,99] 0,637

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Cabozantinib¹⁾ N = 214 <i>n (%)</i>	Placebo¹⁾ N = 109 <i>n (%)</i>	HR [95%-KI]²⁾; p-Wert²⁾
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	25 (11,7)	5 (4,6)	1,81 [0,68; 4,82] 0,225
Erkrankungen des Nervensystems	23 (10,7)	1 (0,9)	10,30 [1,39; 76,47] 0,005
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	31 (14,5)	13 (11,9)	0,87 [0,44; 1,68] 0,669
Dyspnoe	7 (3,3)	11 (10,1)	0,17 [0,06; 0,47] 0,0001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	39 (18,2)	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.] -
Palmar-plantare Erythrodyästhesie	28 (13,1)	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.] -
Gefäßerkrankungen	27 (12,6)	2 (1,8)	6,11 [1,44; 25,83] 0,005
Hypertonie	17 (7,9)	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.] -

¹⁾ Die Expositionszeit (berechnet als Datum der letzten Dosis – Datum der ersten Dosis + 1) betrug im Interventionsarm im Median 329,0 (8; 1808) und im Kontrollarm 104,0 (11; 1232) Tage.

²⁾ gemäß Cox-Regressionsmodell post hoc für Modul 4 berechnet. Der p-Wert für den Log-Rank-Test ist stratifiziert nach: Alter (≤ 65 ; > 65) und vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht bestimmbar; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Im Studienbericht Addendum 2 wurden nur die UE aufgeführt, die als Grund für den Therapieabbruch eingestuft wurden. Es wurde nur für die SOC „Untersuchungen“ bei der Kontrollgruppe ein Anteil an Personen mit Inzidenz $> 5\%$ berichtet (Intervention vs. Kontrolle: 3,7 vs. 5,5 %).

Referenzen

1. **Exelixis.** An international, randomized, double-blinded, phase 3 efficacy study of xl184 versus placebo in subjects with unresectable, locally advanced, or metastatic medullary thyroid cancer (XL184-301); clinical study report - addendum 2 [unveröffentlicht]. 30.03.2015.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Cabozantinib [online]. Berlin (GER): G-BA; 01.10.2021. [Zugriff: 16.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4926/2021-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Cabozantinib_D-698.pdf.
3. **IPSEN Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Cabozantinib (COMETRIQ) [online]. 30.06.2021. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/710/#dossier>.
4. **IPSEN Pharma.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V; Wirkstoff: Cabozantinib [unveröffentlicht]. 21.10.2021.