

# Nutzenbewertung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden  
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.  
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Cabozantinib**

Datum der Veröffentlichung: 3. November 2014

## Inhalt

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
Hintergrund .....	8
1. Einführung .....	10
2. Nutzenbewertung.....	11
2.1. Fragestellung .....	11
2.2. Zulassungsbegründende Studien .....	11
2.3. Liste der verwendeten Quellen.....	12
2.4. Studiencharakteristika .....	12
2.5. Endpunkte und Erhebungsinstrumente.....	24
2.6. Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	37
2.7. Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU .....	59
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen .....	61
3.1. Design und Methodik der Studie XL184-301 .....	61
3.2. Endpunkte zur Wirksamkeit.....	62
3.3. Sicherheit.....	67
4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	71
5. Zusammenfassung der Bewertung .....	72
Referenzen.....	74
Anhang.....	75

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie XL184-301

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie XL184-301,  
all-randomized-Population

Tabelle 4: Vom pU im Dossier als relevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung  
berücksichtigte Endpunkte

Tabelle 5: Verzerrungspotential der Endpunkte in Studie XL184-301

Tabelle 6: Beschreibung des Endpunkts der Kategorie Mortalität

Tabelle 7: Beschreibung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben

Tabelle 8: Beschreibung des Endpunkts Morbidität

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 11: Allgemeine Angaben für die verblindete Behandlungsphase  
(Datenschnitt 15.06.2011)

Tabelle 12: Dosisanpassungen: Dosisunterbrechungen und Dosisreduzierungen  
(Safety-Population, Datenschnitt 15.06.2011)

Tabelle 13: Weitere Krebstherapien, die nachfolgend zur Studienmedikation verabreicht wurden  
(Datenschnitt 15.06.2011)

Tabelle 14: Weitere Krebstherapien, die nachfolgend zur Studienmedikation verabreicht wurden  
(Datenschnitt 15.06.2012)

Tabelle 15: Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 16: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zur Gesamtmortalität (nur Faktoren für die  
Hinweise oder Belege für Effektmofifikation vorliegen; Datenschnitt 15.06.2012)

Tabelle 17: Ergebnisse zum Progressionsfreien Überleben

Tabelle 18: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE (Safety-Population)

Tabelle 19: Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (Safety-Population)

Tabelle 20: UE mit Inzidenz  $\geq 10$  % im Cabozantinib-Arm (Safety-Population)

Tabelle 21: UE im Cabozantinib-Arm, die zu Dosismodifikation ( $> 2$  %) oder zum permanenten  
Abbruch der Studienmedikation (alle) führten

Tabelle 22: UE, die im Zusammenhang mit einer VEGF-Hemmung stehen (Safety-Population)

Tabelle 23: Fazit des pU zu positiven und negativen Effekten

Tabelle 24: Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens seitens des pU

Tabelle 25: Zusammenfassende Darstellung der relevanten Studienergebnisse

---

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Cabozantinib**

Tabelle 26: Veränderung von Symptomen und Beeinträchtigung von Baseline zu Woche 12 und Woche 24 für die 19 Symptom-Fragen des MDASI-THY-Fragebogeninstruments

Tabelle 27: Veränderung der Beeinträchtigungen des alltäglichen Lebens von Baseline zu Woche 12 und Woche 24 für die 6 Fragen zu den „interference items“ des MDASI-THY-Fragebogeninstruments

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema zur Dosismodifikation

Abbildung 2: Patientenfluss in der Studie XL184-301 und Gründe für den Abbruch der Studienmedikation zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 15.06.2011

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Tod in Monaten (ITT-Population; Datenschnitt 15.06.2011, a priori geplante Analyse)

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Tod in Wochen (ITT-Population; Datenschnitt 15.06.2012, Post-hoc-Analyse)

Abbildung 5: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (RET-M918T-Mutationsstatus) des Gesamtüberlebens (ITT-Population; Datenschnitt 15.06.2012, Post-hoc-Analyse)

Abbildung 6: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Anschließende Krebstherapie und Dosisreduktion ja/nein) des Gesamtüberlebens (ITT-Population; Datenschnitt 15.06.2012, Post-hoc-Analyse)

Abbildung 7: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Dosisreduktion auf 125 mg/d oder 75 mg/d und Zeit bis Dosisreduktion) des Gesamtüberlebens (ITT-Population; Datenschnitt 15.06.2012, Post-hoc-Analyse)

Abbildung 8: Forest Plot zu Subgruppenanalyse (RET-M918T-Mutationsstatus, Post-hoc-Analyse) des primären Endpunkts PFS (ITT-Population; Datenschnitt 06.04.2011)

## Abkürzungsverzeichnis

BOR	bestes Gesamtansprechen (best overall response)
CEA	Carcinoembryonic antigen
CHMP	Committees for Medicinal Products for Human Use
CR	vollständiges Ansprechen (complete response)
CSR	Klinischer Studienbericht
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
CTN	Calcitonin
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie.
DSR	Erkrankungsstabilisierungsrate (disease stabilization rate)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EOT	Ende der Behandlung mit Studienmedikation
EPAR	european public assessment report
FI	Fachinformation
FT4	free thyroxine
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Unabhängige Bewertungskommission (independent review committee)
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
MDASI-THY	MD Anderson Symptom Inventory Thyroid Module
mITT	modifiziertes Intention-to-Treat
mRECIST	modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
OR	objektives Ansprechen (objective response)
ORR	objektive Ansprechrage (objective response rate)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PD	Krankheitsprogression (progressive disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression free survival)
PR	teilweises Ansprechen (partial response)
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer

RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RET	rearranged during transfection
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	stabile Erkrankung (stable disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TKI	Thyrosinkinase-Inhibitor
TSH	thyroid stimulating hormone
UE	unerwünschte/s Ereignis/se
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VerfO	Verfahrensordnung

## 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 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

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

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

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cabozantinib zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Cabozantinib in seiner Sitzung am 28. Oktober 2014 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 22. Juli 2014 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 3. November 2014 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. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1. Einführung

### Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary thyroid cancer [MTC])

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom, das etwa 5 % aller Schilddrüsenkarzinome ausmacht, ist gekennzeichnet durch eine maligne Entartung der medullären Zellen (C-Zellen) der Schilddrüse. Diese produzieren Calcitonin, weshalb erhöhte Werte im Blut auftreten können. Rund 75 % der MTCs treten sporadisch (d.h. nicht-erblich) auf mit einem Altersgipfel zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Ein Viertel dagegen tritt familiär gehäuft (d.h. erblich) auf mit je nach Typ unterschiedlichen, jedoch jüngeren Altersgipfeln. Bei der familiären Form liegen Mutationen im RET (rearranged during transfection)-Protoonkogen vor, das für eine transmembranöse Rezeptor-Tyrosinkinase kodiert. RET-Gen-Mutationen können auch bei den sporadischen Formen vorhanden sein (Herold et al., 2014). Die aktivierende RET M918 Mutation auf Exon 16 gilt als die häufigste beobachtete Mutationsvariante und gilt als assoziiert mit dem MEN-2B-Syndrom.

Die Überlebensraten aller MTC-Fälle zusammen betragen 86 % nach 5 Jahren und 50-65 % nach 10 Jahren. Prognostisch ungünstige Faktoren sind fortgeschrittenes Stadium, höheres Alter, bereits notwendigerweise am Hals erfolgte chirurgische Intervention und das assoziierte Syndrom der Multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) Typ 2B. Im fortgeschrittenen metastasierten Stadium beträgt die mediane Überlebenszeit nur noch 2 bis 3 Jahre. Patienten können unter lokalen Symptomen wie Schluckstörungen oder Schmerzen und aufgrund systemischer Störungen an Symptomen wie Durchfall, Hitze-Kältegefühle, Schmerzen, Fisteln oder geringer Belastbarkeit leiden. Eine Radioiodtherapie ist nicht geeignet, da die medullären Zellen nicht am Jodstoffwechsel teilnehmen. Bei inoperablen und progredienten MTC existieren derzeit keine kurativen Therapien (Herold et al., 2014; National Cancer Institute, 2014).

## 2. Nutzenbewertung

### 2.1. Fragestellung

Cabozantinib (COMETRIQ®, XL184) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus folgende Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

Cabozantinib ist indiziert für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.<sup>1</sup>

Cabozantinib ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der Tyrosinkinase-Inhibitoren, der multiple Rezeptor-Tyrosinkinasen inhibiert, und entsprechend der Fachinformation in der empfohlenen Dosierung von 140 mg einmal täglich zugelassen ist (140 mg freebase equivalent weight, lt. EPAR: entsprechend 175 mg L-malate-Salz).<sup>2</sup>

### 2.2. Zulassungsbegründende Studien

#### Pivotal Studie

- XL184-301 (“EXAM”): An international, randomized, double-blinded, phase 3 efficacy study of XL184 versus placebo in subjects with unresectable, locally advanced, or metastatic medullary thyroid cancer. Die Studie ist eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, internationale, multizentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign zur Feststellung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cabozantinib bei Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom (medullary thyroid cancer [MTC]).

#### Supportive Studien

- Dosisfindungsstudie XL184-001: Non-randomized, dose escalation study: Multiple doses of cabozantinib; N=85 Patients with solid tumours, including MTC [12 patients with MTC enrolled in the escalation phase of the study]. Nach Bestimmung der maximal tolerierten Dosis Durchführung einer Expansionskohortenstudie mit der empfohlenen Dosis von 175 mg Cabozantinibsalz unter Einschluss weiterer 25 Patienten mit MTC.

---

<sup>1</sup> In der FI wird angemerkt, dass bei Patienten, deren Rearranged during Transfection (RET-) Mutationsstatus unbekannt oder negativ ist, vor der Entscheidung über die individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden sollte.

<sup>2</sup> In der FI wird angemerkt, dass damit zu rechnen ist, dass die Mehrzahl der Patienten eine oder mehrere Dosisanpassungen (Dosisreduktion und/oder Dosisunterbrechung) aufgrund von Toxizitäten benötigt. Die Patienten müssen deshalb in den ersten acht Wochen der Behandlung engmaschig überwacht werden.

### 2.3. Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Cabozantinib wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Cabozantinib
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere European Public Assessment Report (EPAR) des Committees for Medicinal Products for Human Use (CHMP, 2014)
- Studienbericht (CSR) inkl. Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan (SAP) der Studie XL184-301

### 2.4. Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Cabozantinib basieren auf der Zulassungsstudie XL184-301. Die Studie XL184-301 wird in Tabelle 1 beschrieben.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie XL184-301

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design</b>	<p>Bei der Studie XL184-301 handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, internationale, multizentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign, in der Patienten im 2:1-Verhältnis auf die 2 Behandlungsgruppen Cabozantinib und Placebo randomisiert wurden. Die Randomisierung wurde nach Alter (<math>\leq 65</math> / <math>&gt; 65</math> Jahre) und nach Vorbehandlung mit einem Thyrosinkinase-Inhibitor (TKI) (ja / nein) stratifiziert. Die Studie blieb verblindet bis zum Zeitpunkt der Auswertung des primären Endpunktes (progressionsfreies Überleben, PFS). Die Studie läuft derzeit noch bis die notwendige Anzahl von Ereignissen für die Analyse des Gesamtüberlebens erreicht ist (lt. Fallzahlberechnung im Studienprotokoll nach 217 Todesfällen geplant).</p> <p>Die Studie bestand aus Screening-Phase, Behandlungsphase und Nachbeobachtungsphase.</p> <p><u>Screening-Phase:</u></p> <p>Die Screening Phase (bis zu 28 Tage vor Randomisierung) diente zur Feststellung der Eignung der Patienten.</p> <p>Sie schloss eine mittels Bildgebung (Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Knochenszintigraphie oder Röntgenaufnahmen) dokumentierte Krankheitsprogression gemäß modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST-) Kriterien (Therasse et al., 2000) ein, im Vergleich zu einer vorigen bildgebenden Untersuchung, die nicht mehr als 14 Monate zurückliegen durfte (gleiches bildgebendes Verfahren). Die Tumorbewertung wurde von einem Vertreter des Independent (Radiology) Review Committees (IRC) vorgenommen (für 295 Patienten, die unter Protokoll-Amendment 1 eingeschlossen wurden (ca. 89 % der Studienpopulation; Amendment 1 vor Einschluss des ersten Patienten beschlossen)). Nach Protokoll-Amendment 2 wurde die gleiche Tumorbewertung zur Feststellung der Eignung des Patienten durch den Prüfarzt und nicht mehr durch das IRC vorgenommen (ca. 11 % der Studienpopulation; Begründung im CSR: weniger logistische Hürden für Patienteneinschluss).</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Lag das Screening länger als sieben Tage vor der ersten Dosis der Prüfmedikation zurück, so mussten einige Untersuchungen wiederholt werden (körperliche Untersuchung, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-) Leistungsstatus, Blutbild- und Urinuntersuchungen, Schwangerschaftstest).</p> <p><u>Behandlungsphase:</u></p> <p>Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen Cabozantinib (175 mg XL184 (= L-malate salt weight; entsprechend der empfohlenen Dosis von 140 mg freebase equivalent weight<sup>1)</sup> einmal täglich oral) oder Placebo zufällig zugeteilt und in 4-wöchigen Zyklen behandelt bis eine Krankheitsprogression oder nicht akzeptable Toxizität auftrat.</p> <p>Eine bildgebende Tumorbeurteilung anhand von Leber-MRT und MRT oder CT von Hals, Brust und Bauchraum wurde alle 12 Wochen (<math>\pm</math> 5 Tage) bis zur Krankheitsprogression durch den Prüfarzt vorgenommen. Hämatologie und Serum-Laboruntersuchung bzw. körperliche Untersuchungen wurden während Zyklus 1 und 2 alle 2 Wochen und ab Zyklus 3 alle 4 Wochen durchgeführt. Während jeder Visite wurden unerwünschte Ereignisse (UE) und Komedikationen erfasst.</p> <p>Die Studienbehandlung wurde abgebrochen, wenn eine Krankheitsprogression (dokumentiert durch den Prüfarzt gemäß mRECIST-Kriterien)<sup>2)</sup>, eine nicht akzeptable Toxizität oder ein anderes protokollspezifisches Kriterium, wie z.B. zurückgezogene Einverständniserklärung, eintrat (danach traten die Patienten in die Nachbeobachtungsphase über; siehe unten). Ab diesem Zeitpunkt konnten die Patienten weitere (Krebs-)Behandlungen nach Einschätzung des Arztes erhalten.</p> <p>Wenn die Behandlung aufgrund anderer Gründe als der Krankheitsprogression abgebrochen worden war, wurden – außer bei zurückgezoener Einverständniserklärung – folgenden Wirksamkeits- bzw. Sicherheitserhebungen bis zur dokumentierten Krankheitsprogression weiterhin alle 12 Wochen (<math>\pm</math> 15 Tage) fortgesetzt: (i) Tumorbeurteilung gemäß mRECIST, (ii) MD Anderson Symptome Inventory Schilddrüsen-Modul (MDASI-THY), (iii) Calcitonin (CTN-), Carcinoembryonic antigen (CEA-), thyroid stimulating hormone (TSH-), free thyroxine (FT4-) Messungen und (iv). Blutproben für Pharmakodynamik.</p> <p><u>Nachbeobachtungsphase:</u></p> <p>30 Tage (+7 Tage) nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfolgten umfassende Nachbehandlungsuntersuchungen (körperliche Untersuchungen, Laboruntersuchungen, Erfassung von UE und Komedikationen usw.). Darüber hinaus soll das Studienpersonal alle 12 Wochen (<math>\pm</math> 15 Tage) anhand umfassender geeigneter Maßnahmen Information zur Mortalität und den nachfolgenden Behandlungen zur Krebserkrankung der Patienten ermitteln.</p> <p>Die Nachbeobachtung der Mortalität wird noch solange durchgeführt, bis die notwendige Anzahl von Ereignissen für die Analyse des Gesamtüberlebens erreicht ist (217 Todesfälle; erwartet erst für 2014).</p> <p><u>Besonderheiten:</u></p> <p>Das Tumoransprechen und die Krankheitsprogression wurden im Rahmen der Primäranalysen zu den bildgebenden Studienendpunkten durch das verblindete IRC bewertet (2 unabhängige Radiologen, die gemäß mRECIST bewerten, unter Hinzuziehung eines 3. Radiologen, falls notwendig).</p> <p>Entblindung der gesamten Studie mit Amendment 3 (16.11.2011): nach der Analyse des primären Endpunktes (PFS, Datenschnitt 06.04.2011) wurde die Studie für Prüfarzte und Patienten entblindet. Dadurch wurde gewährleistet, dass Patienten in der Placebogruppe die Studienmedikation auch vor Erreichen einer Progression abbrechen und eine Anschlusstherapie gegen die Krebserkrankung beginnen</p>

Charakteristikum	Beschreibung				
	<p>konnten (jedoch nicht mit Cabozantinib).</p> <p>Mit diesem Amendment wurde vorgegeben, dass die ursprünglich zugeteilten Behandlungen auch nach der primären Analyse zum PFS aufrecht erhalten bleiben sollten, um – lt. Rationale im Studienprotokoll – eine mögliche Ergebnisverzerrung bei der Analyse des Gesamtüberlebens gering zu halten. D.h., dass nach der Entblindung in der Placebogruppe den Patienten erlaubt wurde, eine alternative antikanzeröse Behandlung <u>außer</u> Cabozantinib zu wählen (kein Cross-over zu Cabozantinib), und dass Patienten in der Verum-Gruppe weiterhin Cabozantinib gemäß den Vorgaben des Studienprotokoll erhalten sollen.</p>				
<b>Population</b>	<p>Erwachsene Patienten mit Diagnose eines nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten (Stadium IV) medullären Schilddrüsenkarzinoms, die eine Krankheitsprogression gemäß mRECIST-Kriterien (aufgrund Bildgebung) aufweisen, im Vergleich zu einer bildgebenden Untersuchung, die nicht mehr als 14 Monate zurückliegen durfte.</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologisch bestätigte Diagnose eines nicht-resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms. Die Erkrankung ist messbar oder nicht messbar gemäß mRECIST (Anteil der Patienten mit nicht-messbarer Erkrankung wurde auf 10 % begrenzt).</li> <li>• Eine beim Screening mittels Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Knochenszintigraphie oder Röntgenaufnahmen dokumentierte progressive Erkrankung gemäß mRECIST im Vergleich zu einer zuvor in den letzten 14 Monaten gemachten Bildgebung.</li> <li>• Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus <math>\leq 2</math></li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit einer systemischen Anti-Tumor-Therapie (z.B. Chemotherapie, Biomodulatoren oder anti-angiogenetische Therapie) innerhalb 4 Wochen vor der Randomisierung (6 Wochen für Nitrosoharnstoffe und Mitomycin C)</li> <li>• Bestrahlung von <math>\geq 25</math> % des Knochenmarks</li> <li>• Hirnmetastasen oder Rückenmarkskompression, sofern die Bestrahlung nicht <math>\geq 4</math> Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen und der Patient ohne Steroide und ohne antikonvulsive Therapie <math>\geq 10</math> Tage lang stabil ist.</li> <li>• Relevante zwischenzeitlich aufgetretene Erkrankung wie Hypertonie trotz optimaler Behandlung (zwei oder mehr beim Screening durchgeführte Blutdruckmessungen <math>&gt; 140</math> mmHg systolisch oder <math>&gt; 90</math> mmHg diastolisch), unverheilte Operationswunden oder Herzrhythmusstörungen; bekannte Vergangenheit einer ernsten Erkrankung wie symptomatische Herzinsuffizienz oder instabile Angina pectoris innerhalb der letzten drei Monate, oder Myokardinfarkt, Apoplex oder transitorische ischämische Attacke (TIA) innerhalb der letzten sechs Monate.</li> </ul>				
<b>Interventionen und Zahl der Patienten</b>	<table border="1" data-bbox="464 1738 1353 1962"> <thead> <tr> <th data-bbox="464 1738 906 1816"><b>Cabozantinib N=219</b></th> <th data-bbox="911 1738 1353 1816"><b>Placebo N=111</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="464 1823 906 1962">Cabozantinib, 175 mg (L-malate salt weight) einmal täglich, oral (zusätzlich zu erlaubter supportiver Begleittherapie)</td> <td data-bbox="911 1823 1353 1962">Placebo einmal täglich, oral (zusätzlich zu erlaubter supportiver Begleittherapie)</td> </tr> </tbody> </table>	<b>Cabozantinib N=219</b>	<b>Placebo N=111</b>	Cabozantinib, 175 mg (L-malate salt weight) einmal täglich, oral (zusätzlich zu erlaubter supportiver Begleittherapie)	Placebo einmal täglich, oral (zusätzlich zu erlaubter supportiver Begleittherapie)
<b>Cabozantinib N=219</b>	<b>Placebo N=111</b>				
Cabozantinib, 175 mg (L-malate salt weight) einmal täglich, oral (zusätzlich zu erlaubter supportiver Begleittherapie)	Placebo einmal täglich, oral (zusätzlich zu erlaubter supportiver Begleittherapie)				

Charakteristikum	Beschreibung
	Insgesamt wurden 548 Patienten für den Studieneinschluss beurteilt (davon 4 Patienten auf eigenen Wunsch ausgeschieden und 214 entsprachen nicht den Einschlusskriterien) und 330 in die Studie aufgenommen und randomisiert.
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p>90 Studienzentren in 23 Ländern in Europa, Nordamerika, Südamerika, Mittlerer Osten und Asien (USA, Frankreich, Belgien, Dänemark, Niederlande, Schweden, Schweiz, Großbritannien, Portugal, Spanien, Kanada, Deutschland, Polen, Österreich, Italien, Griechenland, Russland, Indien, Südkorea, Chile, Peru, Brasilien, Saudi Arabien).</p> <p>10.09.2008 (erster Patient aufgenommen) bis voraussichtlich 2014.</p> <p><b>Datenschnitte und Auswertungen</b></p> <p>Datenschnitt 15.06.2011: für alle geplanten Auswertungen (inkl. 1. Interimsanalyse für Gesamtüberleben), außer für PFS Datenschnitt 06.04.2011.</p> <p>Datenschnitt 15.06.2012: aktualisierte Auswertung des Gesamtüberlebens (2. Interimsanalyse, nicht präspezifiziert).</p>
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <p>Dauer des PFS definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten einer Krankheitsprogression gemäß mRECIST oder des Todes aufgrund jeglicher Ursache (bewertet durch das verblindete IRC).</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <p>Sekundäre Endpunkte mit Schlüsselfunktion (key secondary endpoints) waren (i) Dauer des Gesamtüberlebens und (ii) die objektive Ansprechrate. Nur für diese beiden sekundären Endpunkte wurden inferenzstatistische Tests durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauer des Gesamtüberlebens (overall survival [OS]) definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache</li> <li>• Objektive Ansprechrate (objective response rate [ORR]) definiert als Anteil von Patienten mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn, deren bestes Gesamtansprechen (best overall response [BOR]) zum Zeitpunkt des Datenschnitts entweder vollständiges Ansprechen (complete response [CR]) oder teilweises Ansprechen (partial response [PR]) gemäß mRECIST-Kriterien war (mit Bestätigung nach <math>\geq 28</math> Tagen).</li> <li>• Erkrankungsstabilisierungsrage (disease stabilization rate [DSR]) definiert als Anteil von Patienten, deren bestes Gesamtansprechen entweder bestätigtes vollständiges Ansprechen, bestätigtes teilweises Ansprechen oder stabile Erkrankung für <math>\geq 24</math> Wochen (stable disease [SD]) war.</li> <li>• Dauer des objektiven Ansprechens (objective response [OR]) definiert als Zeit vom ersten dokumentierten (und nach <math>\geq 28</math> Tagen bestätigten) Auftreten eines objektiven Ansprechens bis zum Eintreten einer Krankheitsprogression (progressive disease [PD]) gemäß mRECIST oder Tod aufgrund jeglicher Ursache.</li> <li>• Dauer der stabilen Erkrankung definiert als Anzahl der Tage zwischen Datum der Randomisierung und Datum der Krankheitsprogression gemäß mRECIST oder Tod aufgrund jeglicher Ursache</li> <li>• Änderung des CTN-Wertes im Serum</li> <li>• Änderung des CEA-Wertes im Serum</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung der Werte des MDASI-THY-Scores zur Erfassung der Symptomlast, die mit der Krebserkrankung (bzw. deren Behandlung) assoziiert ist, sowie deren Einfluss auf das Leben der Patienten („patient reported outcome“ (PRO))</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung																																																									
	<p><b>Sicherheitsendpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jegliche UE</li> <li>• schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4)</li> <li>• jegliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</li> <li>• UE, die mit der Behandlung in Zusammenhang stehen</li> <li>• schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4), die mit der Behandlung in Zusammenhang stehen</li> <li>• SUE, die mit der Behandlung in Zusammenhang stehen</li> <li>• UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen</li> <li>• UE, die zum Tod führen</li> <li>• UE, die zu einer Dosismodifikation geführt haben (Dosisreduktion oder Dosisverzögerung)</li> <li>• UE, die zu einer Dosisreduktion geführt haben</li> <li>• UE, die zu einer Dosisunterbrechung geführt haben</li> <li>• Sponsor-definierte UE-Kategorie (mit VEGF-Inhibition assoziierte UE): hypertension, hemorrhage, venous thrombosis, GI perforation, GI Fistula, abdominal / pelvic abscess, non-GI fistula, arterial thrombosis, proteinuria, wound complication, osteonecrosis, reversible posterior Leukoencephalopathy [RPLS], infections, lung abscess</li> <li>• chemische Laborparameter (CTCAE-Grad 1 bis 4)</li> </ul>																																																									
<b>Subgruppenanalysen</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Subgruppenmerkmal</th> <th>SAP</th> <th>Dossier</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>a priori definierte Subgruppenmerkmale</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Age (<math>\leq 45</math> years, age 45-65, age <math>&gt; 65</math> years)</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Gender (Male, Female)</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Race (White, Non-white)</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>ECOG status (0, <math>\geq 1</math>)</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Prior tyrosine kinase inhibitor status (Yes, No, Unknown)</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Geographic region (U.S., Europe, Rest of World)</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>RET mutation status (Positive, Negative, Unknown)</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>MTC disease type (sporadic, hereditary, or unknown)</td> <td>-</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>RET M918T mutation status (positive, negative, unknown)</td> <td>-</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Best response to prior therapy (CR/PR, SD, PD, Unknown)</td> <td>X</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Prior anti-cancer regimens (no prior regimens, 1 prior regimen, <math>\geq 2</math> prior regimens)</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Prior radiotherapy (Yes, No)</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Disease stage at current diagnosis (Locally-advanced, Metastatic)</td> <td>X</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Bone metastasis at baseline per IRC (Bone metastasis only, Bone metastasis and soft tissue metastasis, No bone metastasis)</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td><b>Vorgelegte post-hoc-Subgruppenanalysen</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Alter (<math>\leq 65</math> / <math>&gt; 65</math> Jahre)</td> <td>-</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>MDASI Thyroid Symptom Score at baseline (1 [high], 0 [low])<sup>3)</sup></td> <td>-</td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table>	Subgruppenmerkmal	SAP	Dossier	<b>a priori definierte Subgruppenmerkmale</b>			Age ( $\leq 45$ years, age 45-65, age $> 65$ years)	X	X	Gender (Male, Female)	X	X	Race (White, Non-white)	X	X	ECOG status (0, $\geq 1$ )	X	X	Prior tyrosine kinase inhibitor status (Yes, No, Unknown)	X	X	Geographic region (U.S., Europe, Rest of World)	X	X	RET mutation status (Positive, Negative, Unknown)	X	X	MTC disease type (sporadic, hereditary, or unknown)	-	X	RET M918T mutation status (positive, negative, unknown)	-	X	Best response to prior therapy (CR/PR, SD, PD, Unknown)	X	-	Prior anti-cancer regimens (no prior regimens, 1 prior regimen, $\geq 2$ prior regimens)	X	X	Prior radiotherapy (Yes, No)	X	X	Disease stage at current diagnosis (Locally-advanced, Metastatic)	X	-	Bone metastasis at baseline per IRC (Bone metastasis only, Bone metastasis and soft tissue metastasis, No bone metastasis)	X	X	<b>Vorgelegte post-hoc-Subgruppenanalysen</b>			Alter ( $\leq 65$ / $> 65$ Jahre)	-	X	MDASI Thyroid Symptom Score at baseline (1 [high], 0 [low]) <sup>3)</sup>	-	X
Subgruppenmerkmal	SAP	Dossier																																																								
<b>a priori definierte Subgruppenmerkmale</b>																																																										
Age ( $\leq 45$ years, age 45-65, age $> 65$ years)	X	X																																																								
Gender (Male, Female)	X	X																																																								
Race (White, Non-white)	X	X																																																								
ECOG status (0, $\geq 1$ )	X	X																																																								
Prior tyrosine kinase inhibitor status (Yes, No, Unknown)	X	X																																																								
Geographic region (U.S., Europe, Rest of World)	X	X																																																								
RET mutation status (Positive, Negative, Unknown)	X	X																																																								
MTC disease type (sporadic, hereditary, or unknown)	-	X																																																								
RET M918T mutation status (positive, negative, unknown)	-	X																																																								
Best response to prior therapy (CR/PR, SD, PD, Unknown)	X	-																																																								
Prior anti-cancer regimens (no prior regimens, 1 prior regimen, $\geq 2$ prior regimens)	X	X																																																								
Prior radiotherapy (Yes, No)	X	X																																																								
Disease stage at current diagnosis (Locally-advanced, Metastatic)	X	-																																																								
Bone metastasis at baseline per IRC (Bone metastasis only, Bone metastasis and soft tissue metastasis, No bone metastasis)	X	X																																																								
<b>Vorgelegte post-hoc-Subgruppenanalysen</b>																																																										
Alter ( $\leq 65$ / $> 65$ Jahre)	-	X																																																								
MDASI Thyroid Symptom Score at baseline (1 [high], 0 [low]) <sup>3)</sup>	-	X																																																								

Charakteristikum	Beschreibung		
	Prior progression interval at study entry (<6 months, >= 6 months)	-	X
	Subsequent anti cancer status (none, any)	-	X
	Prior systemic therapy for MTC (yes, no)	-	X
	RAS mutation status (positive, negative, unknown)	-	X
	RET/RAS mutation status (Neg-Pos, Neg-Neg, Neg-Unk)	-	X
	<b>Sensitivitätsanalysen zur Dosisanpassung</b>		
	Subjects with dose reduction (yes, no)	-	X
	Subjects with dose level reduction (none, 1 level, 2 level)	-	X
	Subjects with first dose reduction (non, < 21 days, >= 21 days)	-	X
	<i>Grau markiert: Subgruppenmerkmal im SAP (S. 27) nicht präspezifiziert (d.h. post-hoc-Auswertung)</i>		

<sup>1)</sup> Lt. EPAR Seite 43: "175 mg L-malate salt weight entsprechend 138 mg freebase equivalent weight. The proposed cabozantinib dose for registration is 140 mg freebase equivalent weight."

<sup>2)</sup> Zur primären Analyse des Endpunkts PFS wurde die Krankheitsprogression durch das IRC bewertet.

<sup>3)</sup> Im Dossier keine Werte für die Grenzen der Kategorien hoch und tief angegeben.

Die Auswertung des primären Endpunktes (Dauer des PFS) war ereignisgetrieben und geplant für den Zeitpunkt, an dem mindestens 315 Patienten randomisiert und mindestens 138 Ereignisse (Krankheitsprogression oder Tod) beobachtet sein sollten. Der Datenschnitt für diese Analyse war der 06. April 2011, an dem Ereignis 138 und 139 auftraten (der Datenschnitt für alle anderen geplanten Auswertungen war der 15. Juni 2011). Für den sekundären Endpunkt Dauer des Gesamtüberlebens (OS) war eine primäre Auswertung geplant, für die 217 Todesfälle notwendig waren. In Modul 4 des Dossiers legt der pharmazeutische Unternehmer (pU) anhand einer zweiten Interimsanalyse eine aktualisierte Auswertung des Gesamtüberlebens zum Datenschnitt 15. Juni 2012 vor. Diese Auswertung bzw. der Auswertungszeitpunkt waren im Studienprotokoll nicht präspezifiziert. Der pU begründet die Vorlage dieser zusätzlichen Auswertung mit der Feststellung, dass die benötigte Anzahl der Todesfälle für die finale (geplante) Auswertungen des Gesamtüberlebens noch nicht erreicht wurde.

Der pU legt Subgruppenauswertungen zu fast allen im SAP präspezifizierten Merkmalen vor (außer zu 2 Merkmalen, die nicht betrachtet wurden [siehe Tabelle 1]). Außerdem legt er post-hoc-Auswertungen zu weiteren Subgruppen hinsichtlich des RET-Mutationsstatus vor (MTC disease type; RET M918T mutation status), die im Studienbericht zusätzlich zum im SAP präspezifizierten „RET mutation status“ betrachtet wurden. Darüber hinaus legt der pU weitere post-hoc-Subgruppenanalysen zu Merkmalen vor, die laut pU auf Basis der Kommentare des CHMP im Rahmen des Zulassungsprozesses durchgeführt wurden. Ebenso nachträglich legt der pU Sensitivitätsanalysen zu Dosisanpassungen der Patienten vor, um Effektmodifikationen zu untersuchen, die durch eine mögliche Dosisreduktion im Studienverlauf entstanden. Alle benannten Subgruppenanalysen wurden für alle Endpunkte durchgeführt.

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention

Prüfarm	Kontrollarm
<p><b>Intervention:</b> Cabozantinib 175 mg (L-malate salt weight; entsprechend 140 mg freebase equivalent weight)<sup>1)</sup>            Formulierung: Kapseln mit 20 mg oder 80 mg freebase equivalent weight zur oralen Einnahme            Anwendung: Einmal täglich (zusätzlich zu erlaubter Begleittherapie)</p>	<p><b>Intervention:</b> Placebo            Formulierung: Kapseln zur oralen Einnahme; identisch im Aussehen zu Cabozantinib            Anwendung: Einmal täglich (zusätzlich zu erlaubter Begleittherapie)</p>
<p><b>Dauer der Intervention</b>            Die mediane Dauer der Studienmedikationsexposition war 203 Tage (6,7 Monate) für den Cabozantinib-Arm gegenüber 105 Tagen (3,4 Monate) für den Placebo-Arm, entsprechend einer mittleren Anzahl von 9,4 vs. 5,6 Behandlungszyklen pro Patient (Zyklen definiert als 4-wöchige Phasen trotz kontinuierlicher Behandlung).</p> <p><b>Dosisaussetzung bzw.-anpassung und Abbruch der Studienmedikation (siehe Abb. 2)</b>            Bei Dosisreduzierungen galten folgende Definitionen: Erste Dosismengenreduktion: von 175 mg/Tag auf 125 mg/Tag Cabozantinib oder Placebo; zweite Dosismengenreduktion: von 125 mg/Tag auf 75 mg/Tag Cabozantinib oder Placebo            Die Behandlung wurde ausgesetzt, wenn eine nicht akzeptable Toxizität auftrat, die wie folgt definiert war:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unverträgliche Grad 2 Toxizität, die nicht angemessen kontrolliert werden konnte</li> <li>• ≥ Grad 3 nicht-hämatologische Toxizität (inkl. Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall trotz optimaler Behandlung)</li> <li>• Urin-Protein/Kreatinin-Verhältnis &gt; 2</li> <li>• Grad 4 hämatologische Toxizität</li> </ul> <p>Trat eine o.g. nicht akzeptable Toxizität auf, wurde nach der Behandlungsunterbrechung dann wie folgt fortgesetzt bzw. abgebrochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Innerhalb von 6 Wochen trat keine Erholung ein (Toxizität steht im Zusammenhang mit der Studienmedikation): Abbruch der Studienmedikation.</li> <li>• Innerhalb von 6 Wochen trat eine Erholung ein (Toxizität steht möglicherweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation): Wiederbeginn der Studienmedikation mit protokollspezifizierter reduzierter Dosis (125 mg bei erster Dosisreduktion, 75 mg bei zweiter Dosisreduktion) mit möglicher nachfolgender Re-Eskalation zur Ausgangsdosis nach ärztlichem Ermessen). Bei Unverträglichkeit von 75mg wird die Behandlung abgebrochen.</li> <li>• Innerhalb von 6 Wochen trat eine Erholung ein (Toxizität steht nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation): Wiederbeginn der Studienmedikation ohne Änderung der Dosis.</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitmedikation</b>            Antiemetika und Antidiarrhoika konnten nach Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation und bei Symptomen (aber auch prophylaktisch) gegeben werden.            Koloniestimulierende Faktoren (z.B. Erythropoetin- oder Granulozyten-stimulierende Faktoren) und Schmerzmedikamente konnten gegeben werden.</p> <p><b>Unerlaubte Begleitmedikation</b>            andere Prüfpräparate</p> <p><b>Chemotherapie, Radiotherapie und unterstützende Behandlung</b>            Alternative Antikrebstherapien sollten nicht eingeleitet werden bis bei dem Patienten eine Krankheitsprogression gemäß mRECIST auftrat und die Studienmedikation abgebrochen wurde.            Benötigte ein Patient eine zusätzliche systemische Antikrebstherapie wurde die Studienmedikation abgebrochen. Lokale Interventionen (inkl. Strahlentherapie) sollten nicht durchgeführt werden, außer</p>	

Prüfarm	Kontrollarm
sie waren medizinisch unvermeidbar. Patienten, die eine lokale Intervention erhalten hatten, konnten nach Ermessen des Prüfarztes mit der Studienmedikation weiterbehandelt werden.	

<sup>1)</sup> Lt. EPAR Seite 43: „175 mg L-malate salt weight entsprechend 138 mg freebase equivalent weight. The proposed cabozantinib dose for registration is 140 mg freebase equivalent weight.“

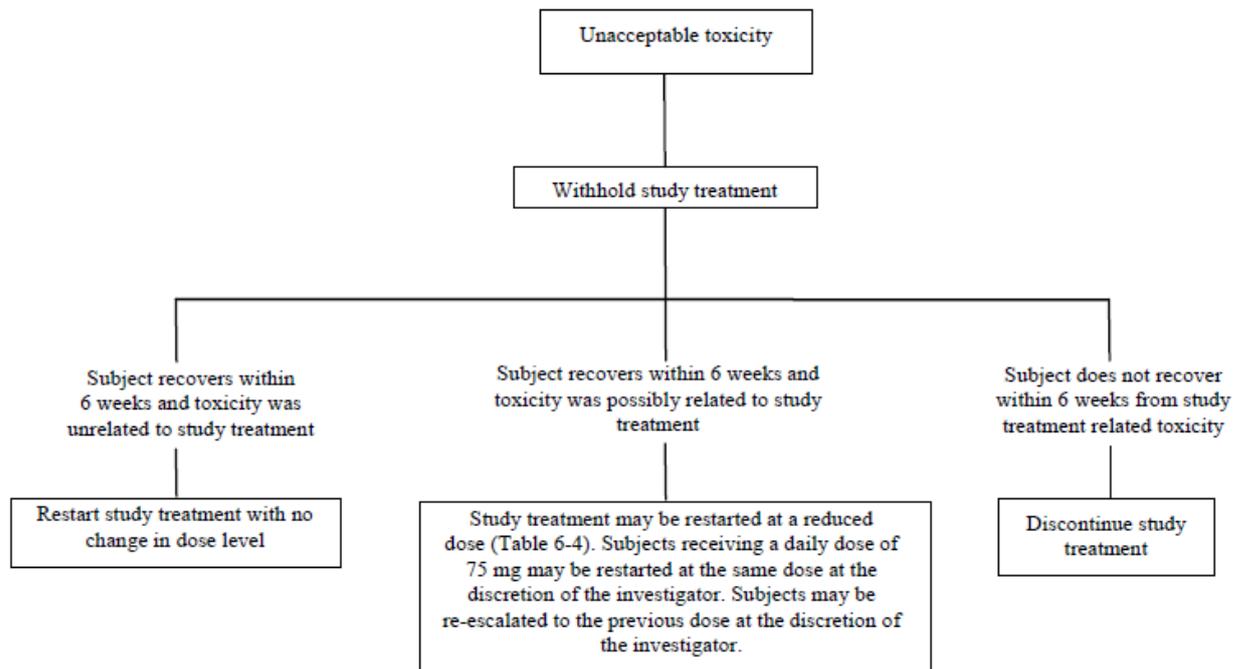


Abbildung 1: Schema zur Dosismodifikation

Die Studie wurde nach Erreichen des primären Endpunktes (Datenschnitt für Primäranalyse 6. April 2011) mit dem Amendement 3 zum Studienprotokoll (16. November 2011) für Prüfarzte und Patienten entblindet, um Patienten in der Placebogruppe Anschlusstherapien gegen die Krebserkrankung zu ermöglichen.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die übrigen Endpunkte am 15. Juni 2011 erhielten noch 98 Patienten (44,7 %) des Cabozantinib-Arms und 15 Patienten (13,5 %) des Placebo-Arms die Studienmedikation. Abbildung 2 zeigt den Patientenfluss der Studie XL184-301 sowie die Gründe für den Abbruch der Studienmedikation.

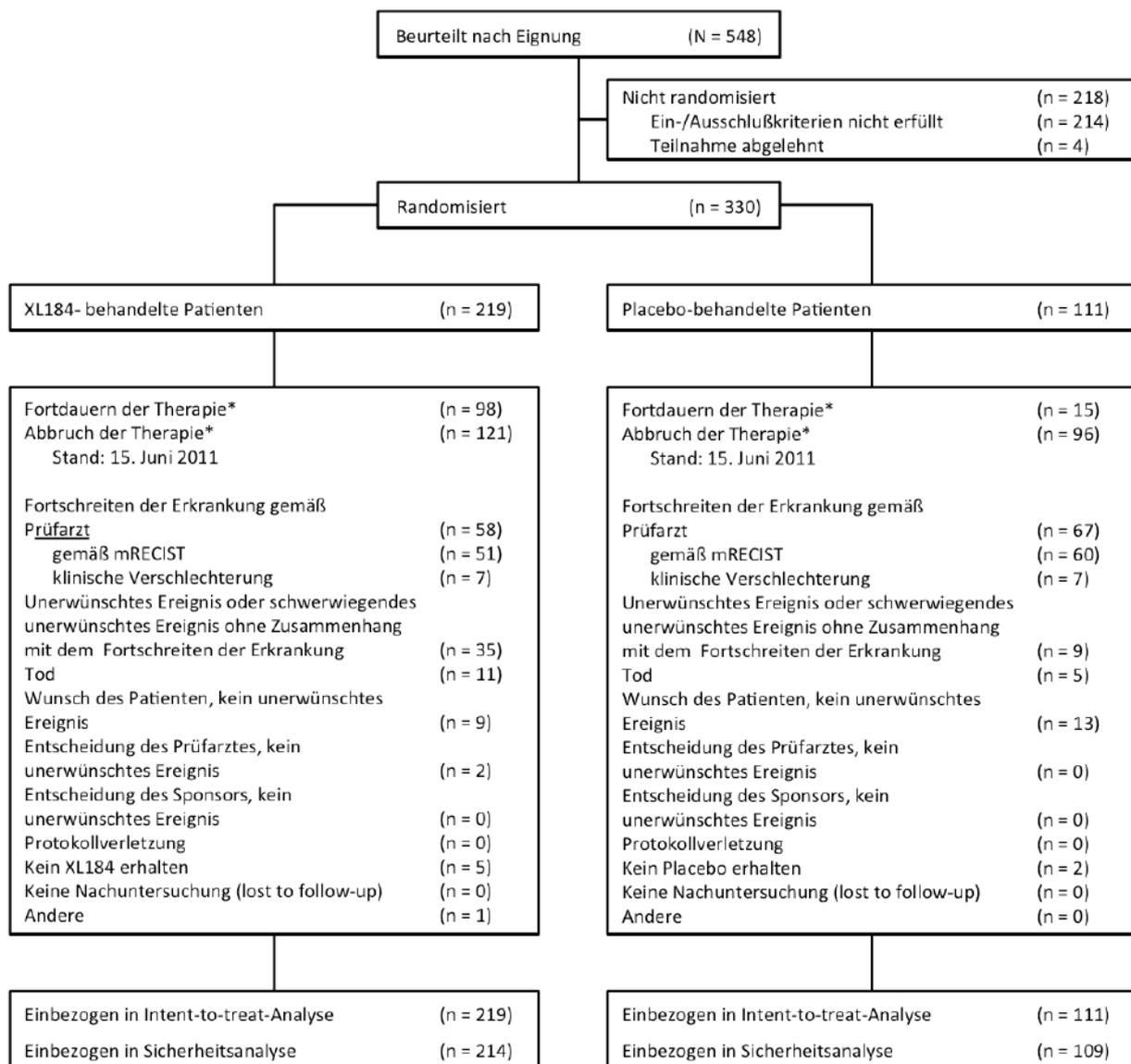


Abbildung 2: Patientenfluss in der Studie XL184-301 und Gründe für den Abbruch der Studienmedikation zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 15.06.2011 (Quelle: Dossier des pU)

Die Safety Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosierung einer Studienmedikation erhielten.

**Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie XL184-301, all-randomized-Population**

<b>XL184-301 Studie</b>	<b>Cabozantinib N=219</b>	<b>Placebo N=111</b>
<i>Alter (in Jahren)</i> Mittelwert (SD) Median (Min-Max)	54,4 (13,3) 55,0 (20-86)	53,8 (13,39) 55,0 (21-79)
<i>Alter nach Kategorie n (%)</i> ≤ 65 Jahre ≤ 45 Jahre > 45 bis ≤ 65 Jahre > 65 Jahre	172 (78,5) 54 (24,7) 118 (53,9) 47 (21,5)	86 (77,5) 33 (29,7) 53 (47,7) 25 (22,5)
<i>Geschlecht n (%)</i> Männer Frauen	151 (68,9) 68 (31,1)	70 (63,1) 41 (36,9)
<i>Ethnizität n (%)</i> Kaukasisch/weiß Schwarz Asiatisch Andere Nicht erfasst	196 (89,5) 2 (0,9) 9 (4,1) 5 (2,3) 7 (3,2)	99 (89,2) 1 (0,9) 6 (5,4) 1 (0,9) 4 (3,6)
<i>Geographische Region n (%)</i> Europa Nordamerika Restliche Welt	124 (56,6) 69 (31,5) 26 (11,9)	60 (54,1) 33 (29,7) 18 (16,2)
<i>Raucherstatus n (%)</i> Nichtraucher Ehemalige Raucher Raucher	112 (51,1) 85 (38,8) 22 (10,0)	74 (66,7) 34 (30,6) 3 (2,7)
<i>Gewicht (in kg)</i> Mittelwert (D) Median (Min-Max)	72,97 (17,93) 71,45 (30,4-137,9)	74,77 (19,67) 73,20 (41,0-135,9)
<i>Jahre seit Initialdiagnose eines MTC</i> Mittelwert (SD) Median (Min-Max)	5,88 (6,37) 3,59 (0,1-33,7)	7,27 (7,94) 4,41 (0,2-48,4)
<i>Jahre seit Metastasierung</i> N Mittelwert (SD) Median (Min-Max)	218 3,64 (4,74) 1,94 (0,0-33,7)	110 4,64 (5,86) 2,04 (0,0-29,2)
<i>AJCC-Status n (%)</i> III IVa IVb IVc Unbekannt	0 4 (1,8) 2 (0,9) 210 (95,9) 3 (1,4)	1 (0,9) 1 (0,9) 1 (0,9) 105 (94,6) 3 (2,7)

<b>XL184-301 Studie</b>	<b>Cabozantinib N=219</b>	<b>Placebo N=111</b>
<i>Summe der längsten Durchmesser der Tumorläsionen – IRC (mm)</i>		
N	208	104
Mittelwert (SD)	116,26 (73,76)	103,62 (67,72)
Median (Min-Max)	106,15 (10,7-420,2)	88,80 (10,6-329,5)
<i>ECOG-Performance-Status</i>		
0 (normale Aktivität, asymptomatisch)	123 <sup>1)</sup> (56,2)	56 (50,5)
1 (symptomatisch, fully ambulatory)	86 <sup>1)</sup> (39,3)	44 (39,6)
2 (symptomatisch, in bed < 50% of the time)	9 <sup>1)</sup> (4,1)	11 (9,9)
<i>Vorangegangene Thyreoidektomie n (%)</i>	201 (91,8)	104 (93,7)
<i>Vorangegangene Behandlung n (%)</i>		
Krebstherapie <sup>2)</sup>	37 (16,9)	23 (20,7)
Strahlentherapie	56 (25,6)	27 (24,3)
Krebs- + Strahlentherapie	48 (21,9)	25 (22,5)
keine Therapie	78 (35,6)	36 (32,4)
<i>Anzahl der vorangegangenen Antikrebstherapien pro Patient</i>		
N (%)	85 (38,8)	48 (43,2)
Mittelwert (SD)	1,7 (1,07)	1,9 (1,24)
Median (Min-Max)	1,0 (1-6)	1,0 (1-7)
<i>Vorangegangene systemische Behandlung für MTC n (%)</i>	81 (37,0)	47 (42,3)
<i>Vorangegangene Einnahme von Tyrosinkinase-Inhibitoren<sup>3)</sup> n (%)</i>		
ja	44 (20,1)	24 (21,6)
nein	171 (78,1)	86 (77,5)
unbekannt	4 (1,8)	1 (0,9)
<i>Begleittherapie vor Studienbeginn<sup>4)</sup></i>		
Arzneimittel gegen Durchfall	54 (25,2)	33 (30,3)
Arzneimittel gegen Erbrechen	10 (4,7)	8 (7,3)
Antihypertensive Medikation	57 (26,6)	23 (21,1)
Bisphosphonate	22 (10,3)	7 (6,4)
Calzium	78 (36,4)	34 (31,2)
Opiate gegen Schmerzen	59 (27,6)	28 (25,7)
Schilddrüsenhormone	190 (88,8)	100 (91,7)
Vitamin D und Analoga	69 (32,2)	36 (33,0)
<i>Begleittherapie während Studienmedikation<sup>4)</sup></i>		
Arzneimittel gegen Durchfall	133 (62,1)	43 (39,4)
Arzneimittel gegen Erbrechen	60 (28,0)	17 (15,6)
Antihypertensive Medikation	103 (48,1)	27 (24,8)
Bisphosphonate	27 (12,6)	14 (12,8)
Calzium	111 (51,9)	38 (34,9)
Opiate gegen Schmerzen	101 (47,2)	40 (36,7)
Schilddrüsenhormone	198 (92,5)	102 (93,6)
Vitamin D und Analoga	98 (45,8)	40 (36,7)
<i>RET-Mutationsstatus<sup>5)</sup> n (%)</i>		
Positiv	101 (46,1)	58 (52,3)
Negativ	31 (14,2)	10 (9,0)
Unbekannt	87 (39,7)	43 (38,7)

<b>XL184-301 Studie</b>	<b>Cabozantinib N=219</b>	<b>Placebo N=111</b>
<i>RET-M918T-Mutationsstatus<sup>6)</sup> n (%)</i>		
Positiv	75 <sup>7)</sup> (34,2)	43 <sup>7)</sup> (38,7)
Negativ	67 <sup>7)</sup> (30,6)	30 <sup>7)</sup> (27,0)
Unbekannt	77 <sup>7)</sup> (35,2)	38 <sup>7)</sup> (34,2)
<i>MTC-Unterform<sup>8)</sup></i>		
Hereditär	12 (5,5)	8 (7,2)
Sporadisch	191 (87,2)	94 (84,7)
Unbekannt	16 (7,3)	9 (8,1)

<sup>1)</sup> Zahlen lt. Studienbericht nur N=218 Patienten für Einteilung in ECOG-PS.

<sup>2)</sup> Prior anticancer therapy includes systemic treatment and chemoembolization but not radiation therapy.

<sup>3)</sup> Based on information collected on the Prior Tyrosine Kinase Inhibitor Exposure CRF page.

<sup>4)</sup> Daten nur für Safety Population und die ausgewählten Therapien angegeben.

<sup>5)</sup> RET-Mutation positiv: Nachweis einer funktionellen RET-Mutation im Blut oder in einer Tumorprobe. RET-Mutation negativ: Adäquate Sequenz der Tumorprobe ohne Nachweis einer RET-Mutation.

<sup>6)</sup> RET-M918T-Mutation positiv: Vorhandensein einer RET M918T-Mutation entweder im Blut oder in einer Tumorprobe. RET-M918T-Mutation negativ: Adäquate RET Exon 16 Sequenzdaten einer Tumor-DNA-Probe ohne Anzeichen einer M918T-Mutation.

<sup>7)</sup> Die Fallzahlen zu den Kategorien des RET-M918T-Mutationsstatus (positiv/negativ/unbekannt) in den Subgruppenanalysen aus Modul 4 in Tabelle 16 stimmen nicht mit den Fallzahlen zu den Kategorien in dieser Tabelle überein (diese Angaben stammen aus dem CSR).

<sup>8)</sup> Hereditär: Nachweis einer funktionellen RET-Mutation in einer Blut-DNA-Probe. Sporadisch: Adäquate Sequenz einer Blut oder Tumorprobe ohne Nachweis einer RET-Mutation.

Abkürzungen: AJCC: American Joint Committee on Cancer, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ICR: Independent Review Committee, Max: Maximum, Min: Minimum, MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom, RET: Rearranged during Transfection, SD: Standardabweichung

Die eingeschlossene Patientenpopulation der pivotalen Studie XL 184-301 entspricht der Zielpopulation des Anwendungsgebiets (progredientes, nicht resektables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes MTC).

Die überwiegende Mehrheit der Patienten wies ein metastasiertes Stadium des MTC auf (95 % AJCC-Status IVc), im Median rund 4 Jahre seit Diagnosestellung und 2 Jahre seit Metastasierung. Die Baselinecharakteristika der Patienten des Cabozantinib-Arms und des Placebo-Arms waren im Wesentlichen vergleichbar. Bezogen auf die ethnische Zugehörigkeit gab es in beiden Behandlungsarmen keine Unterschiede. Sowohl im Cabozantinib-Arm als auch im Placebo-Arm wurden am häufigsten kaukasische – davon mehrheitlich europäische – Patienten aufgenommen (89,5 % vs. 89,2 %). Das mediane Alter der eingeschlossenen Patienten war in beiden Armen 55 Jahre. Im Cabozantinib-Arm waren etwas mehr männliche Patienten (68,9 % vs. 63,1 %), im Placebo-Arm entsprechend mehr weibliche Patienten (36,9 % vs. 31,1 %). Der Anteil der Nichtraucher war im Cabozantinib-Arm geringer als im Placebo-Arm (51,1 % vs. 66,7 %), ebenso wie der Anteil von Patienten mit ECOG-Status  $\geq 1$ . Die mediane Zeit seit Diagnosestellung war im Cabozantinib-Arm mit 3,6 Jahren kürzer als im Placebo-Arm mit 4,4 Jahren. Ein kleiner Unterschied bestand in der Größe der Tumorkläsionen, da die mediane Summe der jeweils längsten Durchmesser aller definierten Tumorkläsionen im Cabozantinib-Arm größer war als im Placebo-Arm (106,2 vs. 88,8 mm). Inwieweit dies auf ein möglicherweise fortgeschrittenes Stadium und/oder einen aggressiveren Verlauf hinweist, kann nicht beurteilt werden.

Bei 159 Studienteilnehmern lagen RET-positive Tumore vor, wobei im Placebo-Arm häufiger ein positiver Nachweis einer RET-Mutation vorlag als im Cabozantinib-Arm (52,3 % vs. 46,1 %). Als

weitaus häufigste Mutation wurde die RET-M918T-Mutation in 118 der 159 RET-positiven Patienten bestimmt. Entsprechend lag wie bei der RET-Mutation auch diese im Placebo-Arm häufiger vor als im Cabozantinib-Arm (38,7 % vs. 34,2 % von allen Studienteilnehmern). Bei nur rund 6 % der Studienteilnehmer ist von einer hereditären Form auszugehen, mit einem Nachweis einer funktionalen RET-Mutation in der DNA-Probe im Blut. In beiden Armen konnte bei 39 % der Patienten der Mutationsstatus nicht bestimmt werden.

Hinsichtlich vorangegangener Therapien waren beide Gruppen vergleichbar, über 90 % hatten eine Thyreoidektomie, knapp die Hälfte eine Strahlentherapie und/oder andere Krebstherapie und 20 % eine vorherige Behandlung mit Tyrosinkinasehemmern.

## 2.5. Endpunkte und Erhebungsinstrumente

### 2.5.1. In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

In der Nutzenbewertung wurden folgende vom pU als relevant eingestuft Endpunkte berücksichtigt:

*Tabelle 4: Vom pU im Dossier als relevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte (die Eingruppierung in die jeweiligen Endpunktkategorien ist hier dargestellt wie vom pU vorgeschlagen)*

<b>Endpunkte innerhalb der jeweiligen Endpunktkategorien</b>
<b>Mortalität</b>
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bei 1. Interimsanalyse (a priori geplant, Datenschnitt 15.06.2011)
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bei 2. Interimsanalyse (post hoc, Datenschnitt 15.06.2012)
<b>Morbidität</b>
<u>Progressionsfreies Überleben</u> Zeit bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression (Tumorläsionen anhand bildgebender Verfahren gemäß der mRECIST Kriterien) oder Tod jeglicher Ursache (primärer Endpunkt der Studie XL184-301; vom pU als Teilaspekt von Morbidität bewertet)
<u>Symptomlast, mit Krebserkrankung assoziiert</u> Veränderung des MDASI-THY-Wertes vom Basiswert bis zu den Zeitpunkten 12 Wochen und 24 Wochen (erhoben bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression bzw. bis zum primären Analysezeitpunkt (Fragen 1 bis 19))
<b>Lebensqualität</b>
<u>Beeinträchtigung im alltäglichen Leben</u> Veränderung des MDASI-THY-Wertes vom Basiswert bis zu den Zeitpunkten 12 Wochen und 24 Wochen (erhoben bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression bzw. bis zum primären Analysezeitpunkt (Fragen 20 bis 25))
<b>Sicherheit</b>
Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse <sup>1)</sup> und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse <sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Gemessen bis zu 30 Tagen nach Ende der Behandlung mit Studienmedikation.

Abkürzungen: MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventory Thyroid Module

Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben besteht aus den beiden Komponenten Mortalität und Tumorläsionen aufgrund bildgebender Verfahren. Erstere ist bereits durch den Endpunkt Gesamtüberleben abgebildet. Die zweite Komponente wird in dieser Nutzenbewertung nicht als patientenrelevant angesehen (siehe Kapitel 2.5.3. und Tabelle 7). Da das PFS der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie war, wird dieser Endpunkt trotzdem in der Nutzenbewertung berücksichtigt und die Ergebnisse ergänzend dargestellt.

Die Fragen des PRO-Instruments MDASI-THY wurden vom pU im Dossier der Endpunktkategorie Morbidität (Fragen 1 bis 19 zu Symptomen) und der Endpunktkategorie Lebensqualität zugeordnet (Fragen 20 bis 25).

Von weiteren, nicht als hauptsächlich definierten sekundären Endpunkten, wie ORR oder Serum-Laborparameter, werden im Modul 4 des Dossiers vom pU keine Ergebnisse berichtet und vom pU auch nicht zur Einschätzung des Zusatznutzens herangezogen, weil als nicht patientenrelevant eingeschätzt. Da diese Endpunkte auch in dieser Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant bewertet werden, sind sie nicht weiter berücksichtigt.

## **2.5.2. Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene**

Bei der XL184-301-Studie handelt es sich um eine randomisiert-kontrollierte Studie. Die Zuteilung auf die Behandlungsgruppen erfolgte durch ein zentralisiertes Randomisierungssystem mithilfe eines Interactive Voice Response oder Interactive Web Response Systems. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Alter und vorherigem TKI-Gebrauch. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, d.h. Patienten, Untersucher, Studienzentren und Angestellte des pU und des Auftragsunternehmens waren während der Studiendauer bis nach der Analyse des primären Endpunkts verblindet. Die Studienmedikationen in beiden Behandlungsarmen waren nicht unterscheidbar und in gleicher Weise verpackt. Nach Auftreten einer Krankheitsprogression oder einer nicht-akzeptablen Toxizität wurde die Gabe der Studienmedikation abgebrochen und ab diesem Zeitpunkt konnten die Patienten weitere Krebsbehandlungen nach Einschätzung des Arztes erhalten. Hiervon hatten zum Zeitpunkt der Primäranalyse 40 Patienten (18,3 %) im Cabozantinib- und 48 (43,2 %) im Placebo-Arm Gebrauch gemacht. Zum Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse für das Gesamtüberleben waren dies 72 Patienten (32,9 %) im Cabozantinib- und 58 (52,3 %) im Placebo-Arm. Falls bei Abbruch der Studienbehandlung noch kein Progress eingetreten war, wurden die Tumorläsionen und der MDASI-THY-Fragebogen weiter alle 90 Tage bis zur Tumorprogression bzw. zum Datenschnitt der Primäranalyse erhoben.

Ein IRC bewertete für die primäre Analyse des PFS die auf bildgebenden Verfahren beruhenden Studienendpunkte. Außer für den Endpunkt Gesamtmortalität erfolgte die primäre Analyse für die anderen Endpunkte mit dem Datenschnitt vom 15. Juni 2011. Mit dem Amendment 3 vom 16. November 2011 wurde 5 Monate nach diesem ersten Datenschnitt die Studie entblindet. Nach der Entblindung wurde denjenigen Patienten in der Placebo-Gruppe, die noch Studienmedikation erhielten, erlaubt, eine andere Krebsbehandlung außer Cabozantinib zu wählen (kein Cross-over zu Cabozantinib) und Patienten in der Verum-Gruppe sollten weiterhin Cabozantinib gemäß den Vorgaben des Studienprotokolls erhalten, um die ursprünglich zugeordneten Behandlungsgruppen auch nach der primären Analyse zum PFS aufrecht zu erhalten.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Zwar war nach Abbruch der Studienbehandlung eine andere Behandlung mit Krebstherapien für beide Gruppen möglich, jedoch blieb die Gruppenzugehörigkeit für alle Endpunkte bis zur im Amendment beschlossenen Entblindung verblindet (außer für die 2. Interimsanalyse des Gesamtüberlebens). Ein klassisches Cross-over zwischen Placebo- und Verum-Arm war aber in der Studie nicht vorgesehen. Weitere Aspekte, die das Verzerrungspotential der Endpunkte beeinflussen können, wie unterschiedliche Anteile an weiteren nachfolgenden Krebsbehandlungen oder unterschiedliche Behandlungsdauer, werden auf Endpunktebene adressiert. Das Verzerrungspotential der berücksichtigten Endpunkte wird in Tabelle 5 dargestellt.

*Tabelle 5: Verzerrungspotential der Endpunkte in Studie XL184-301*

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotential Endpunkt
<b>Primärer Endpunkt:</b> Progressionsfreies Überleben	Ja	Ja	Ja	Ja <sup>1)</sup>	Niedrig
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bei 1. Interimsanalyse (a priori geplant)	Ja	Ja	Ja	Nein <sup>2)</sup>	Unklar
Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache bei 2. Interimsanalyse (post hoc)	Nein <sup>3)</sup>	Ja	Unklar <sup>4)</sup>	Nein <sup>5)</sup>	Hoch
Symptomlast, mit Krebs-erkrankung assoziiert	Ja	Nein <sup>6)</sup>	Ja	Ja	Hoch
Beeinträchtigung im alltäglichen Leben	Ja	Nein <sup>6)</sup>	Ja	Ja	Hoch
Unerwünschte Ereignisse	Ja	Ja	Ja	Nein <sup>7)</sup>	Unklar

<sup>1)</sup> Vor Auftreten des Endpunkts Progressionsfreies Überleben hatten 21 Patienten (9,6%) im Cabozantinib- und 19 (17,1%) im Placebo-Arm weitere nachfolgende Krebstherapien erhalten (außer Studienmedikation).

<sup>2)</sup> Zum Analysezeitpunkt hatten 40 Patienten (18,3%) im Cabozantinib- und 48 (43,2%) im Placebo-Arm weitere nachfolgende Krebstherapien erhalten (außer Studienmedikation).

<sup>3)</sup> Nach Analyse des PFS erfolgte mit Amendment 3 vom 16.11.2011 die Entblindung: Es bleibt unklar, wie viele Ereignisse nach diesem Zeitpunkt entblindet erhoben wurden. Zur Feststellung, ob ein Todesfall eingetreten ist, blieb es dem Prüfarzt/-zentrum überlassen, alle entsprechend notwendigen und erlaubten Maßnahmen zu ergreifen, um den Vitalstatus des Patienten zu erheben.

<sup>4)</sup> Es wird keine Rationale für die nicht präspezifizierte zweite Interimsanalyse und den gewählten Zeitpunkt angegeben.

<sup>5)</sup> Zum Analysezeitpunkt hatten 72 Patienten (32,9%) im Cabozantinib- und 58 (52,3%) im Placebo-Arm weitere nachfolgende Krebstherapien erhalten (außer Studienmedikation).

<sup>6)</sup> Die Analysen basieren auf denjenigen Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben. Da der Endpunkt bis zur Progression erhoben wurde und die mediane Dauer der Behandlung mit der Studienmedikation für den Cabozantinib-Arm mit 6,7 Monaten fast doppelt so lange wie für den Placebo-Arm mit 3,4 Monate war und damit der Beobachtungszeitraum in den beiden Gruppen unterschiedlich war, variieren die verfügbaren Angaben. Zudem wurden keine geeigneten Imputationsmethoden verwendet, um die fehlenden Werte adäquat zu ersetzen. Das ITT-Prinzip ist nicht adäquat umgesetzt. Außerdem haben einige Patienten nicht alle Fragen beantwortet, die Größe der jeweiligen Analyse-Population variiert zusätzlich. Die genaue Anzahl der jeweils beantworteten Fragen bzw. Anzahl der fehlenden Werte für den Gruppenvergleich ist nicht nachvollziehbar.

<sup>7)</sup> Zu beachten ist, dass die Ergebnisse der Berechnungen der naiven, zeitlich unadjustierten Risiken aufgrund der unterschiedlichen Expositionszeit hoch verzerrt sind (mediane Dauer der Behandlung mit der Studienmedikation 6,7 Monate für den Cabozantinib-Arm und 3,4 Monate für den Placebo-Arm), bei den Überlebenszeitanalysen könnte der Abbruch der Beobachtung aufgrund der Krankheitsprogression zu einer informativen (differenziellen) Zensurierung führen und somit einer unklaren Verzerrung führen.

### 2.5.3. Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut VerfO des G-BA gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, die zugehörigen Studienberichte und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ferner wurden eigene Recherchen zur Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte durchgeführt. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in Tabelle 6 bis Tabelle 10.

Tabelle 6: Beschreibung des Endpunkts der Kategorie Mortalität

Mortalität	
Endpunkt	Gesamtmortalität (Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache)
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Das Gesamtüberleben war definiert als Zeitpunkt ab der Randomisierung bis zum Versterben aufgrund jeglicher Ursache. Zensiert wurden alle Patienten, die die Studie beendet hatten und zum letzten Erhebungszeitpunkt (15.06.2011 bzw. 15.06.2012) noch gelebt hatten. Patienten, die nicht mehr nachverfolgt werden konnten (lost to follow-up), wurden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert. Die Ergebnisse werden mittels Hazard Ratios (HR) und der zugehörigen p-Werte, medianem Überleben und zugehöriger 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt.</p> <p><u>Subgruppenanalysen:</u> die Ergebnisse der Gesamtüberlebensanalysen wurden hinsichtlich potentieller Effektmodifikatoren anhand der Subgruppenanalysen untersucht (a priori bzw. post hoc berücksichtigte Subgruppen), wobei ein Hinweis auf Effektmodifikation bei einem p-Wert (Interaktion) <math>\leq 0,2</math> definiert wird.</p> <p><u>Post-hoc-Sensitivitätsanalysen:</u> um den Effekt der anschließenden Krebstherapie und der Dosisreduzierung auf das Gesamtüberleben zu untersuchen, wurden post-hoc-Sensitivitätsanalysen durchgeführt.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU führt aus, dass in der Onkologie das Gesamtüberleben als ein gesicherter und relevanter Endpunkt für die Patienten gilt. In einem Rapid Report des IQWiG, in dem Surrogatendpunkte in der Onkologie bewertet werden, wird das Gesamtüberleben als herausragendes Therapieziel dargelegt.</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der <u>Verlängerung des Überlebens</u>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

Tabelle 7: Beschreibung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben

Endpunkt	Progressionsfreies Überleben (primärer Endpunkt)
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung:</u>  Progressionsfreies Überleben (PFS) ist definiert als die Zeit (in Wochen) von der Randomisierung bis zum Auftreten der Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Nach der Randomisierung wurden alle bekannten Tumorerkrankungen bis zur Progression anhand MRT der Leber und MRT oder CT des Halses, des Thorax und des Abdomen alle 12 Wochen (<math>\pm 5</math> Tage) bestimmt. Die Beurteilung der Krankheitsprogression (Tumorerkrankungen anhand bildgebender Verfahren) erfolgte anhand der mRECIST-Kriterien durch das verblindete IRC. Eine Übersicht über die Modifikationen, die bei den einzelnen RECIST-Kriterien vorgenommen wurden, ist im Appendix C des Studienprotokolls hinterlegt. Durch den Prüfarzt festgestellte Verschlechterung oder radiographische Progression wird nicht als Ereignis gewertet. Für alle Patienten wurden die Tumoren routinemäßig in den Prüfcentren beurteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zum Screening wurden die Tumoren durch ein Knochenszintigramm, MRT der Leber und MRT oder CT des Halses, des Thorax und des Abdomen anhand mRECIST beurteilt. Lebermetastasen konnten anhand eines Dreiphasen-CT beurteilt werden, wenn ein MRT nicht möglich war. Wurden Läsionen im Knochen-Scan gesehen oder vermutet, wurde eine Röntgenaufnahme, CT oder MRT der entsprechenden Region der Läsion angefertigt.</li> <li>• Fanden sich Knochenläsionen beim Screening oder zur Baseline, wurde eine Röntgenaufnahme, CT oder MRT der Knochenläsion(en) alle 12 Wochen (<math>\pm 5</math> Tage) bis zur Progression der Erkrankung gemäß mRECIST angefertigt. Knochen-Scans wurden, wenn klinisch indiziert (z.B. Verdacht auf neue Metastasen), nur zur Follow-up-Untersuchung durchgeführt. Zur Beurteilung von Läsionen zum Screening und nach der Randomisierung wurden die gleichen radiologischen Methoden angewandt. Eine Zusammenfassung der Radiotherapie, die vor der Screening-Untersuchung stattfand, wurde dem IRC zum Zeitpunkt des Screenings übergeben. Zusätzlich wurden zum Zeitpunkt der Tumorbeurteilung alle zur Verfügung stehenden klinischen Informationen wie z.B. Frakturen/Traumata, Infektionen, Zytologie und Pathologie, die einen Einfluss auf die Interpretation der radiographischen Bilder haben können, dokumentiert.</li> </ul> <p>Die Analyse war geplant, nach dem Auftreten des 138. Ereignisses, bei dem ein Datenschnitt erfolgte (06.04.2011). Neben einer Zensurierung aufgrund des Nichteintretens des Endpunkts PFS am Ende des Beobachtungszeitraums oder eines loss to follow-up wurden Patienten, die noch keinen definierten Progress aufwiesen und nach der Studienmedikation eine darauffolgende anti-kanzeröse Therapie erhielten, mit dem Datum der letzten Tumorüberprüfung vor Beginn dieser Therapie zensiert. Die mediane Dauer des PFS und das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels Kaplan-Meier-Methode, die Hazard Ratios wurden mittels Cox-Regression geschätzt.</p> <p><u>Subgruppenanalysen:</u> die Ergebnisse der Gesamtüberlebensanalysen wurden hinsichtlich potentieller Effektmotifikatoren anhand der Subgruppenanalysen untersucht (a priori bzw. post hoc berücksichtigte Subgruppen), wobei ein Hinweis auf Effektmotifikation bei einem p-Wert (Interaktion) <math>\leq 0,2</math> definiert wird.</p> <p><u>Post-hoc-Sensitivitätsanalysen:</u> um den Effekt der anschließenden Krebstherapie und der Dosisreduzierung auf das Gesamtüberleben zu untersuchen, wurden post-hoc-Sensitivitätsanalysen durchgeführt.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u>  PFS ist nach Angaben des IQWiG als Surrogatendpunkt zu bewerten, sofern es als Endpunkt nicht validiert ist. Da das Gesamtüberleben als eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt in der Studie untersucht wurde, dient PFS in diesem Nutzen-</p>

Endpunkt	Progressionsfreies Überleben (primärer Endpunkt)
	dossier nicht als Surrogatparameter, sondern als eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt, da das MTC lange nicht progredient ist und eine Progression das verbleibende Gesamtüberleben für den Patienten sichtlich limitiert. Der RECIST ist ein Standardtool zur Erfassung des Tumorsprechens. Diese Einteilung basiert auf einer zweidimensional gemessenen Veränderung der Größe der Summe der Durchmesser anhand von 5-10 nicht die Knochen betreffende Metastasen (Eisenhauer, 2009). Progression ist definiert als $\geq 20\%$ Zunahme der Tumorgöße in der Summe der längsten Durchmesser verglichen mit dem besten Ansprechen oder Auftreten einer neuen Läsion.
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung des kombinierten Endpunkts PFS ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Der Endpunkt PFS in dieser Studie besteht aus den beiden Komponenten Mortalität und Tumorkläsionen anhand bildgebender Verfahren. Die erste Komponente ist bereits durch den Endpunkt Gesamtüberleben abgebildet und wird als patientenrelevanter Endpunkt unter der Endpunktkategorie Mortalität separat bewertet. Die zweite Komponente ist als rein morphologische bildgebende Zielgröße des Tumorausmaßes nicht patientenrelevant und stellt somit einen Surrogatparameter dar. Dieser müsste hinsichtlich eines patientenrelevanten Endpunkts validiert werden, um als validierter Surrogatendpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden zu können. Der pU legt keine Studien und Nachweise zu einer Validierung des Surrogats vor. Der pU führt hingegen aus, dass das PFS durch die separate Betrachtung des Gesamtüberlebens einen eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt darstellt, da das MTC lange nicht progredient ist und eine Progression das verbleibende Gesamtüberleben für den Patienten sichtlich limitiert. Der Argumentation des pU kann aus folgenden Gründen nicht gefolgt werden: Zum einen werden keine Daten oder Untersuchungen angeführt, die diesen Zusammenhang begründen. Zum anderen ist aufgrund der Ergebnisse dieser Zulassungsstudie zu hinterfragen, ob das MTC, wie vom pU argumentiert, lange nicht progredient ist, da die Zeit bis Progression (PFS) bei dieser Patientengruppe im Placebo-Arm auf nur rund 4 Monate berechnet wurde (siehe Kapitel Ergebnisse dieser Nutzenbewertung). Der pU legt auch keine Studien und Nachweise zu einer Validierung des kombinierten Surrogatendpunkts PFS vor. Somit kann das PFS nicht als validiertes Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt eingestuft werden und ist folglich nicht als patientenrelevant anzusehen.</p>

Tabelle 8: Beschreibung des Endpunkts Morbidität

Morbidität	
Endpunkt	Symptomlast, mit der Krebserkrankung assoziiert
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Das schilddrüsen-spezifische MDASI-THY ist ein Selbstbeurteilungsinstrument für Patienten (Patient reported Outcome). Alle Items beziehen sich auf die letzten 24 Stunden. Mit diesem Instrument beurteilt der Patient die Symptome, die mit der Erkrankung einhergehen und die damit einhergehenden Auswirkungen auf das tägliche Leben.</p> <p>Der MDASI-THY besteht aus zwei Teilen. Beim ersten Teil wird der Schweregrad von 19 Symptomen abgefragt. Davon beziehen sich 13 Fragen auf allgemeine Symptome bei Patienten mit Krebserkrankungen. Sechs Fragen sind spezifisch für Schilddrüsenkrebs. Der Schweregrad der Symptome wird eingeschätzt auf einer Skala von 0 (Symptom ist nicht aufgetreten) bis 10 (Symptom war in der schlimmsten</p>

<b>Morbidität</b>	
	<p>ten vorstellbaren Ausprägung vorhanden). Der zweite Teil besteht aus sechs Fragen zur Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben, die der Patient durch die Symptome in den letzten 24 Stunden erlebt hat. Diese werden von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (totale Beeinträchtigung) bewertet.</p> <p>Mittelwerte und Änderungen vs. Baseline-Angaben wurden für folgende Subskalen des MDASI-THY berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittelwert der primären Symptome Diarrhö, Fatigue, Schlafstörungen, Leid (Bestürzung und Verzweiflung) und Einschränkungen im Erinnerungsvermögen</li> <li>• Mittelwert aller 19 Symptom-ITEMs</li> <li>• Mittelwert für die Beeinträchtigung der Lebensqualität des Patienten (6 ITEMS)</li> </ul> <p>Die Befragung erfolgte bei der Erstuntersuchung und alle 12 Wochen (<math>\pm 5</math> Tage) seit Randomisierung bis zur Krankheitsprogression. Mittelwerte wurden dann gebildet, wenn der Patient mindestens 50 % der Fragen beantwortet hatte. Höhere Werte bedeuten hierbei das Auftreten mehrerer Symptome. Die Mittelwerte der von den Patienten ausgefüllten Fragebögen wurden zusammengefasst und analysiert.</p> <p><u>Aus dem Studienprotokoll:</u> "Patients will be assessed (including assessments of pain and diarrhea) using the MDASI module for thyroid cancer. The MDASI Thyroid Module consists of 13 "core" cancer and treatment related symptoms (Cleeland 2000) and six additional items developed for the specific symptoms of persons with thyroid cancer (Trask 2008). For this study, the primary severity score of the MDASI Thyroid Module is the mean symptom score defined as the average of a subject's responses to the following items: diarrhea, fatigue, sleep disturbance, distress, and difficulty remembering."</p> <p><u>Aus dem Statistischen Analyseplan:</u> "Descriptive statistics for each of the mean scores and associated change from baseline scores at each visit will be presented by treatment group. Mean scores can be obtained when subjects answer more than half of the items for that score using the following formula:</p> <p>Sum of Items Answered / Number of Items Answered.</p> <p>The minimum number of non-missing items required to calculate each mean score includes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Core Score: 7 items</li> <li>- Thyroid-Specific Score: 4 items</li> <li>- Interference Score: 4 items</li> <li>- Symptom Score: 3 items"</li> </ul> <p>Fehlende Werte von Patienten wurden nicht imputiert.</p> <p>In Modul 4 gibt der pU an, dass die Auswertungen auf Grundlage der modifizierten Intention-to-Treat (mITT)-Population durchgeführt wurden. Bei der Analyse wurden nur beantwortete Fragen berücksichtigt. Da einige Patienten nicht alle Fragen beantwortet haben, variiert die Größe der mITT-Population.</p> <p><u>Sugruppenanalysen:</u> die Ergebnisse der Analysen zu MDASI-THY Morbidität wurden hinsichtlich potentieller Effektmotifikatoren anhand der Subgruppenanalysen untersucht, (a priori bzw. post hoc berücksichtigte Subgruppen), wobei ein Hinweis auf Effektmotifikation bei einem p-Wert (Interaktion) <math>\leq 0,2</math> definiert wird.</p> <p><u>Post-hoc-Sensitivitätsanalysen:</u> um den Effekt der Dosisreduzierung auf die Ergebnisse des MDASI-THY-Fragebogens zu untersuchen, wurden post-hoc-Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese werden der Vollständigkeit halber dargestellt, sind jedoch nicht aussagekräftig.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU führt aus, dass zur Darstellung des medizinischen Zusatznutzens von Cabozantinib die Analyseergebnisse des vom Patienten selbst auszufüllenden Frage-</p>

<b>Morbidität</b>	
	<p>bogens MDASI-THY herangezogen wurden. Die Angaben zu den Fragen 1 bis 19 wurden bei der Bewertung der Morbidität berücksichtigt. In diesem Zusammenhang argumentiert der pU, dass die 19 Fragen des MDASI-THY für Morbidität gemäß Gning et al. (2009) validiert wurden. Auch die deutsche Übersetzung der Fragen des MDASI-THY wurde validiert (The University of Texas MD Anderson Cancer Center, 2014).</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Den Endpunkt Symptomlast, die mit der Krebserkrankung assoziiert ist, anhand eines vom Patienten auszufüllenden Fragebogens zu einzelnen Symptomen und Beeinträchtigungen zu erfassen, kann nachvollzogen werden. Hierzu soll der Patient innerhalb der letzten 24 Stunden jeweils das Ausmaß der schlimmsten Ausprägung angeben. Diese Erhebung erfolgte mittels dem schilddrüsen-spezifischen MDASI-THY, bestehend aus dem MDASI-Kernmodul zu Krebserkrankungen allgemein und weiteren schilddrüsenkrebsspezifischen Fragen.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Der MDASI-THY ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erhebung von Symptomen und Beeinträchtigungen von Patienten mit Schilddrüsenkarzinom. Der Fragebogen beinhaltet 25 Fragen und ist aus zwei Komponenten aufgebaut. Der Fragebogen umfasst 19 Fragen zu Symptomen und Beeinträchtigungen, davon 13 Fragen zu allgemeinen Symptomen und Beeinträchtigungen für Patienten mit Krebserkrankungen und sechs Symptomen spezifisch für Schilddrüsenkrebs. Beim allgemeinen Teil handelt es sich um 13 Fragen zu Schmerzen, Fatigue, Übelkeit, Schlafstörungen, Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung, Kurzatmigkeit, Vergesslichkeit, Appetitlosigkeit, Schläfrigkeit, Mundtrockenheit, Gefühl der Traurigkeit, Erbrechen, Taubheitsgefühl oder Kribbeln. Die sechs abgefragten krankheitsspezifischen Symptome für Schilddrüsenkrebs umfassen Heiserkeit, Hitzegefühle, Herzrasen, Frösteln, Schluckbeschwerden und Durchfall.</p> <p>In der Gesundheitspolitischen Schriftenreihe der DGHO zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln in der Onkologie und Hämatologie heißt es, dass es sich bei dem MDASI um ein gut standardisiertes, basierend auf Selbstbeurteilung und validiertes Erhebungsinstrument handelt, welches sich an der Symptomatik spezifischer Krankheitsentitäten von Krebspatienten orientiert (DGHO, 2013). In der Validierungsstudie des MDASI, der für Krebspatienten allgemein ohne zusätzliche Fragen zu jeweils spezifischen Krebsarten entwickelt wurde, beschreibt Cleeland et al (2000), dass der ursprünglich entworfene Fragebogen aus 26 Fragen bestand. Redundante Items wurden im Rahmen der Validierung ausgeschlossen, sodass der finale Fragebogen insgesamt 19 Fragen, mit 13 Fragen zu sogenannten „core items“ und 6 Fragen zu „interference items“ beinhaltet. Die Studienpopulation bestand aus 651 Patienten, die an Karzinomen unterschiedlichster Art erkrankt waren. In dieser vom pU eingereichten Validierungsstudie konnte eine gute interne Konsistenz und Reliabilität gezeigt werden. In beiden Subskalen, „core items“ und „interference items“, lag Cronbach alpha in einem Bereich von 0,82 bis 0,91. Eine Sensitivität des Fragebogens in Hinblick auf eine Unterscheidung bezüglich der Krankheitsschwere der Patienten, gemessen mittels ECOG-Performance-Status, konnte gezeigt werden. Die Studie von Gning et al. (2009) stellt eine Validierungsstudie des um die 6 schilddrüsenkrebsspezifischen Fragen ergänzten MDASI-THY-Erhebungsbogen dar. Die Studienpopulation bestand aus 60 Patienten, die an Schilddrüsenkarzinomen unterschiedlicher Schweregrade erkrankt waren (keine Patienten mit ECOG 3/4).</p> <p>In der Validierungsstudie zeigte der MDASI-THY in den untersuchten Subskalen eine gute interne Konsistenz und Reliabilität. Die interne Konsistenz als Maß dafür, wie die Items einer Skala miteinander zusammenhängen wurde durch Cronbach alpha angegeben. In der Subskala, welche die krankheitsspezifischen Symptome</p>

<b>Morbidität</b>	
	<p>für Schilddrüsenkrebs umfasste, wurde ein Cronbach alpha von 0,76 ermittelt, während in der Subskala der allgemeinen Symptome ein Cronbach alpha von 0,85 ermittelt wurde. Die Autoren der Studie weisen auf einige Limitationen hin, wie z.B. der kleinen Stichprobengröße, den Einschluss von Patienten mit keinem hohen Schweregrad sowie auf die Tatsache, dass die Untersuchung nicht geeignet war die Sensitivität hinsichtlich der Änderung über die Zeit zu untersuchen. Die vom pU als primär wichtig eingestuft Symptome Diarrhö, Fatigue, Schlafstörungen, Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung sowie Einschränkungen im Erinnerungsvermögen entsprechen, mit der Ausnahme von Diarrhö, nicht den in der Validierungsstudie krankheitsspezifischen Symptomen für Schilddrüsenkrebs (Heiserkeit, Hitzegefühle, Herzrasen, Frösteln, Schluckbeschwerden und Durchfall). Zudem gibt der pU keine medizinische Rationale für die Auswahl der primären Symptome an. Weiterhin beschreibt der pU in seinem statistischen Analyseplan, dass die Berechnung von Subskalen, Gesamtsummenscores sowie Mittelwerten und Änderungen vs. Baseline-Angaben vorgesehen sind, allerdings wurden diese Daten im Dossier nicht dargestellt.</p> <p>Durch die vom pU eingereichte Studie, kann der MDASI-THY-Fragebogen trotz der Limitationen als hinreichend validiert angesehen werden. Allerdings bleibt unklar, ob das Instrument änderungssensitiv ist hinsichtlich der Erfassung von Therapieeffekten. Die 19 Items, die vom pU als Subskala zur „Symptomschwere“ bezeichnet werden, beinhalten Aspekte der Endpunktkategorie Morbidität, sind aber wie z.B. Traurigkeit nicht alle als Symptome im engeren Sinne anzusehen.</p>

*Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität*

<b>Lebensqualität</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Beeinträchtigung im alltäglichen Leben</b>
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Veränderung des MDASI-THY-Wertes vom Basiswert bis zu den Zeitpunkten 12 Wochen und 24 Wochen (erhoben bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression bzw. bis zum primären Analysezeitpunkt).</p> <p>Die Erhebung des Endpunktes Beeinträchtigung im alltäglichen Leben erfolgte mit dem Fragebogen MDASI-THY. Ein Teil besteht aus sechs Fragen zu Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben, die der Patient in den letzten 24 Stunden erlebt hat. Diese werden von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (totale Beeinträchtigung) bewertet. Da die Erhebung des Endpunktes Symptomlast ebenfalls auf dem MDASI-THY basiert und die Angaben zur Operationalisierung übereinstimmen, sind diese hier nicht noch einmal im einzelnen aufgeführt und der Tabelle 8 zu entnehmen.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU führt aus, dass zur Darstellung des medizinischen Zusatznutzens von Cabozantinib die Analyseergebnisse des vom Patienten selbst auszufüllenden Fragebogens MDASI-THY herangezogen wurden. Die Angaben zu den Fragen 20 bis 25 wurden bei der Bewertung der Lebensqualität berücksichtigt. Hierzu führt der pU aus, dass die sechs Fragen des MDASI-THY für Lebensqualität gemäß Gning et al. validiert wurden. Auch die deutsche Übersetzung der Fragen des MDASI-THY wurde validiert.</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Den Endpunkt Beeinträchtigung im alltäglichen Leben, die mit der Krebserkrankung assoziiert ist, anhand eines vom Patienten auszufüllenden Fragebogens zu einzelnen Beeinträchtigungen zu erfassen, kann nachvollzogen werden. Hierzu soll der</p>

<b>Lebensqualität</b>	
	<p>Patient jeweils das Ausmaß der schlimmsten Ausprägung innerhalb der letzten 24 Stunden angeben. Diese Erhebung erfolgte mittels des schilddrüsenkrebspezifischen MDASI-THY-Erhebungsinstruments, welches einen Teil, bestehend aus 6 Fragen zu Beeinträchtigungen des alltäglichen Lebens („interference items“), aus dem allgemeinen MDASI-Modul zu Krebserkrankungen beinhaltet.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Die allgemeinen Angaben zur Validität des MDASI-THY-Fragebogens stimmen mit den Angaben zur Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes Symptomlast in Tabelle 8 überein. Die vom pU eingereichte Validierungsstudie des MDASI-THY von Gning et al. (2009) schloss 60 Patienten ein, die an Schilddrüsenkarzinomen unterschiedlicher Schweregrade erkrankt waren. Zur Erhebung des Endpunktes Beeinträchtigung im alltäglichen Leben diente die Domäne „interference items“. In dieser Subskala werden sechs Fragen gestellt, die zur Erfassung der Lebensqualität dienen. Bei den sechs Fragen handelt es sich um Fragen zur generellen Aktivität, Stimmung, Arbeit (einschließlich Hausarbeit), Beziehungen zu anderen Menschen, Gehen und Lebensfreude.</p> <p>Der MDASI-THY zeigte in der untersuchten Subskala („interference items“) eine gute interne Konsistenz und Reliabilität. In der Subskala, welche die Items zur Lebensqualität umfasste, wurde ein Cronbach alpha von 0,92 ermittelt. Die Autoren der Studie weisen auf einige Limitationen hin, wie z.B. der kleinen Stichprobengröße, den Einschluss von Patienten mit keinem hohen Schweregrad sowie die Tatsache, dass die Untersuchung nicht geeignet war, die Sensitivität hinsichtlich der Änderung über die Zeit zu untersuchen.</p> <p>Der Fragebogen MDASI-THY kann durch die vom pU eingereichte Studie trotz der Limitationen als hinreichend validiertes Erhebungsinstrument angesehen werden. Die sechs Items der Subskala „interference items“ zu Beeinträchtigungen des alltäglichen Lebens beinhalten Aspekte, die auch der Lebensqualität zugerechnet werden können. Inwieweit die Subskala jedoch geeignet ist, das Konstrukt Lebensqualität wiederzuspiegeln bleibt offen, da in den Validierungsstudien das allgemeine MDASI-Instrument und das spezifischere MDASI-THY-Instrument nicht mit anderen Lebensqualitätsinstrumenten angewandt, verglichen oder ausreichend als Konstrukt entwickelt und validiert wurde.</p>

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Unerwünschte Ereignisse

<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Unerwünschte Ereignisse</b>
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Alle Sicherheitsanalysen wurden mit Daten der Sicherheitspopulation durchgeführt. In die Sicherheitspopulation wurden alle Patienten aufgenommen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. UE wurden von der erstmaligen Verabreichung der Studienmedikation bis zu 30 Tage nach Verabreichung der letzten Studienmedikation bzw. bis zum cut off am 15.06.2011 berichtet.</p> <p>Der Schweregrad der UE wurde vom Prüfarzt anhand Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0 (CTCAE) klassifiziert. Die Erhebung der UE erfolgte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) unter Verwendung der Systemorganklasse (SOC) und den Preferred Terms (PT).</p> <p>Für jeden Behandlungsarm wurde der Anteil von Patienten, bei denen mindestens ein UE, SUE, UE des CTCAE-Grades 3/4 oder ein Therapieabbruch bzw. eine Therapieunterbrechung auftrat berichtet. Post hoc wurden im Dossier Odds Ratio (OR), Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) als auch die mediane Zeit bis</p>

<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	
	<p>zum ersten Auftreten und Hazard Ratios (HR) berichtet.</p> <p>Als UE von besonderem Interesse wurden im Studienbericht Nebenwirkungen untersucht, die im Zusammenhang mit VEGF-Inhibitoren stehen. Diese UE waren Hypertonie, Blutungen, Venenthrombose, gastrointestinale Perforation, gastrointestinale Fistel, abdominale/Beckenabszesse, nicht-gastrointestinale Fistel, arterielle Thrombose, Proteinurie, Wundkomplikation, Osteonekrose, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom.</p> <p><u>Subgruppenanalysen:</u> die Ergebnisse der Analysen zu Verträglichkeit wurden hinsichtlich potentieller Effektmodifikatoren anhand der Subgruppenanalysen untersucht. Post hoc wurden Interaktionstest durchgeführt und ein Beleg für Subgruppeneffekte wurde bei <math>p \leq 0,05</math> und ein Hinweis bei <math>p \leq 0,2</math> angenommen.</p> <p><u>Post-hoc-Sensitivitätsanalysen:</u> um den Effekt der Dosisreduzierung auf die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE zu untersuchen, wurden post-hoc-Sensitivitätsanalysen durchgeführt.</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar. Von den post hoc errechneten und im Dossier dargestellten Effektschätzer wurden die RR für die Nutzenbewertung übernommen sowie die HR für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE. Diese Berechnung war nicht im SAP vorgesehen und eine weitergehende Beschreibung der mathematischen Berechnung wird nicht angegeben.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der <u>Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

## 2.5.4. Statistische Methoden

### Fallzahlberechnung

Für den primären Endpunkt (Dauer des PFS) wurden unter der Annahme eines exponentiellen PFS, proportionaler Hazards und beim Zuteilungsverhältnis von 2:1 auf die Behandlungsgruppen 138 notwendige Ereignisse berechnet, um mit einer Power von 90 % ein HR von 0,571 mithilfe eines zweiseitigen Log-Rank-Tests mit einem Signifikanzniveau von 5 % zu ermitteln. Dies entspricht einer 43 %-igen Reduktion des Progressions- oder Sterberisikos oder einer 75 %-igen Verbesserung des medianen PFS von 8 auf 14 Monaten.

Für den sekundären Endpunkt Dauer des Gesamtüberlebens (OS) war eine finale Auswertung geplant, für die 217 Todesfälle notwendig waren, um mit einer Power von 80 % ein HR von 0,667 mithilfe eines zweiseitigen Log-Rank-Tests mit einem Signifikanzniveau von 4 % zu ermitteln. Dies entspricht einer 33,3 %-igen Reduktion des Sterberisikos oder einer 50 %-igen Verbesserung des medianen Überlebens von 22 Monaten auf 33 Monaten. Zum Zeitpunkt der Auswertung des primären Endpunktes war eine Interimsanalyse des Gesamtüberlebens geplant.

### Auswertungspopulationen

Für die Endpunktauswertungen wurden folgende Auswertungspopulationen verwendet:

- **Intention-to-Treat (ITT)-Population:** Alle randomisierten Patienten unabhängig davon, ob sie Studienmedikation erhielten (N=330). Die in der Nutzenbewertung berücksichtigten Wirksamkeitsendpunkte wurden anhand der ITT-Population ausgewertet (außer den Auswertungen des MDASI-THY-Scores).
- **Modifizierte Intention-to-Treat (mITT)-Population:** Diese Patientenpopulation wurde für die Analysen des explorativen patientenberichteten Endpunkts mittels des MDASI-THY verwendet. Sie basiert auf den Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben. Es wurden keine geeigneten Imputationsmethoden verwendet, um die fehlenden Werte adäquat zu ersetzen, womit das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt wurde. Da einige Patienten nicht alle Fragen beantwortet haben, variiert die Größe der mITT-Population.
- **Safety-Population:** Die Safety-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosierung einer Studienmedikation erhielten (N=323). Die Analyse der unerwünschten Ereignisse wurde mit der Safety-Population durchgeführt.

### Methoden zur Analyse der Endpunkte

Die Auswertung des primären Endpunkts PFS erfolgte anhand des stratifizierten Log-Rank-Tests mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$ . Stratifiziert wurde für die gleichen Faktoren wie bei der Randomisierung, Alter ( $\leq 65$  /  $> 65$  Jahre) und für frühere Gabe eines TKIs (Ja / Nein). Das mediane PFS jedes Behandlungsarms wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode und der HR mittels Cox-Regressionsmodell mit den gleichen Stratifizierungsfaktoren geschätzt. Neben einer Zensierung aufgrund des Nichteintretens des Endpunkts PFS am Ende des Beobachtungszeitraums oder eines Ausscheidens aus der Studie wurden diejenigen Patienten, die nach der Studienmedikation eine darauffolgende anti-kanzeröse Therapie erhielten und noch keinen definierten Progress aufwiesen, mit dem Datum der letzten Tumorüberprüfung vor Beginn dieser Therapie zensiert. Der sekundäre Endpunkt OS wurde gleichermaßen analysiert und getestet, eine Zensierung erfolgte bei noch zum Zeitpunkt des Datenschnitts lebenden Patienten oder bei Patienten mit loss to follow-up. Zu den einzelnen Items des MDASI-THY-Fragebogens wurden die mittleren Veränderungen und eine Effektstärke (gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline) innerhalb der beiden Studienarme von Baseline zu Woche 12 und Woche 24 und der abhängige t-Test berechnet. Als Größe für den Unterschied zwischen beiden Armen wurde ebenso eine Effektstärke (Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung) und der unabhängige t-Test berechnet.

Multiples Testen: Zusätzlich sollten die beiden hauptsächlichen sekundären Endpunkte (ORR und OS) und das Gesamtüberleben zusätzlich noch mittels einer Interimsanalyse getestet werden, sodass für Multiple Tests anhand einer hierarchischen Testabfolge, eines aufgeteilten  $\alpha$ -Fehlerniveaus und einer alpha-spending-Funktion folgendermaßen adjustiert wurde: falls für

das PFS die Nullhypothese (kein Unterschied) zum 5 %-Fehlerniveau abgelehnt werden konnte, sollten die beiden sekundären Endpunkte parallel mit aufgeteiltem Fehlerniveau getestet werden (ORR zum Niveau  $\alpha=0,01$  und OS zum Niveau  $\alpha=0,04$ ). Für die geplante Interimsanalyse des OS zum Datenschnitt am 15. Juni 2011 wurde anhand der Lan-De Mets O'Brien-Fleming alpha-spending function für das Typ I Gesamtehlerniveau von  $\alpha=0,04$  kontrolliert. Allerdings wurde für die ungeplante zweite Interimsanalyse zum OS nicht adjustiert, sodass das  $\alpha$ -Gesamtehlerniveau für die Analysen nicht eingehalten wird.

### Imputation fehlender Werte

Fehlende Daten wurden laut SAP nicht ersetzt und daher als fehlende Daten behandelt. Die Auswertung der Ergebnisse für den Endpunkt MDASI-THY für Morbidität erfolgte auf Basis der mITT-Population, d.h. nur auf Basis derjenigen Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt hatten. Es wurden keine geeigneten Imputationsmethoden verwendet, um die fehlenden Werte adäquat zu ersetzen.

### Subgruppenanalyse

Laut SAP waren explorative Subgruppenanalysen zu den Endpunkten PFS, OS und ORR für die in Tabelle 1 beschriebenen Subgruppenfaktoren zum Zeitpunkt der primären Analyse für den jeweiligen Endpunkt geplant. Die Auflistung der Faktoren weicht teilweise von derjenigen in Modul 4 ab (zusätzlich in Modul 4: MTC-Unterform (erblich, sporadisch, unbekannt/nein), RET-Mutationsstatus (sporadisch, hereditär, unbekannt), RET-M918T-Mutationsstatus (positiv, negativ, unbekannt)). Zusätzlich nennt der pU weitere Faktoren für post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen, die sich nach Angaben des pU auf Basis der Kommentare und Fragen des CHMP im Rahmen des Zulassungsprozesses ergeben haben: Alter ( $\leq 65$ ,  $> 65$  Jahre), MDASI-THY-Symptomscores (hoch, niedrig), vorangegangenes Progressionsintervall vor Eintritt in die Studie ( $< 6$  Monate,  $\geq 6$  Monate), vorangegangene systemische Behandlung für MTC (ja, nein), RAS-Mutationsstatus (positiv, negativ, unbekannt), RET-RAS-Mutationsstatus (negativ-positiv, negativ-negativ, negativ-unbekannt). Post hoc wurden Interaktionstest durchgeführt und im Dossier berichtet, wobei ein Hinweis auf Effektmodifikation bei einem p-Wert (Interaktion)  $< 0,2$  definiert wurde. Falls nicht anders angegeben, wurden in dieser Nutzenbewertung mögliche Effektmodifikationen bei Subgruppen berichtet, die bei einem Interaktionstest einen p-Wert von  $< 0,2$  aufwiesen.

### Sensitivitätsanalysen

In der finalen Version des SAP vom 7. Februar 2011 wurde eine Sensitivitätsanalyse des PFS ergänzt, in der die Tumorprogression definiert ist aufgrund der Einschätzung des Prüfarztes und nicht der des IRC.

Die folgenden Sensitivitätsanalysen wurden post-hoc definiert und ergänzt:

Dosisanpassung: Um den Effekt der Dosisreduzierung auf die patientenrelevanten Endpunkte zu untersuchen, wurden für alle Endpunkte Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der:

---

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Cabozantinib**

- Dosisreduzierung (ja oder nein),
- Anzahl der Dosisreduzierungen (keine, eine oder zwei) und
- Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung (keine, < 21 Tage oder ≥ 21 Tage) durchgeführt.

Behandlung mit einer anschließenden Krebstherapie: Für das OS wurde auch der Faktor einer anschließenden Krebstherapie (keine, ja) untersucht.

## 2.6. Ergebnisse zum Zusatznutzen

Tabelle 11: Allgemeine Angaben für die verblindete Behandlungsphase (Datenschnitt 15.06.2011)

	<b>Cabozantinib + BSC N=219</b>	<b>Placebo + BSC N=111</b>
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation n (%)	121 (55,3)	96 (86,5)
aufgrund von UE n (%)	35 (16,0)	9 (8,1)
Krankheitsprogression (gemäß Prüfarzt) n (%)	58 (26,5)	67 (60,4)
Entscheidung des Arztes n (%)	2 (0,9)	0
Lost to Follow-up n (%)	0	0
Tod n (%)	11 (5,0)	5 (4,5)
Protokollverletzung n (%)	0	0
randomisiert, aber nicht behandelt mit Studienmedikation	5 (2,3)	2 (1,8)
andere Gründe der Patienten, Entzug der Einverständniserklärung n (%)	10 (4,6)	13 (11,7)
Mediane Behandlungsdauer in Tagen (Min-Max) <sup>1)</sup>	203 (8-911)	105 (11-624)
Abbruch des "Post-Treatment Follow-Up" n (%)	78 (35,6)	45 (40,5)

<sup>1)</sup> Daten für Safety Population angegeben (N= 214/109); zum Zeitpunkt 15.06.2011.

Wie Tabelle 11 zu entnehmen, brachen mehr Patienten im Placebo-Arm als im Cabozantinib-Arm die Einnahme der Studienmedikation ab und 44,7 % (98/219) der Studienteilnehmer im Cabozantinib-Arm und 13,5 % (15/111) im Placebo-Arm erhielten noch die Studienmedikation zum Datenschnitt der Primäranalyse.

Die mediane Dauer der Behandlung mit der Studienmedikation war 6,7 Monate für den Cabozantinib-Arm und damit fast doppelt so lange wie für den Placebo-Arm mit 3,4 Monaten.

Dosismodifikationen waren in der Studie zugelassen und aufgrund von Toxizitäten häufig notwendig. Bei Dosisreduzierungen galten folgende Definitionen: erste Dosismengenreduktion auf 125 mg/Tag Cabozantinib oder Placebo; zweite Dosismengenreduktion auf 75 mg/Tag Cabozantinib oder Placebo. Nach einer Unterbrechung der Studienmedikation aufgrund nicht-akzeptabler Toxizität konnten Dosisanpassungen gemäß dem Schema in Abbildung 1 erfolgen. In der Safety-Population erhielten 79 % der Studienteilnehmer im Cabozantinib-Arm mindestens eine Reduktion der Dosis von 175 mg/Tag auf 125 mg/Tag gegenüber 9,2 % im Placebo-Arm. Mindestens eine Reduktion von 125 mg/Tag auf 75 mg/Tag erhielten 41 % gegenüber 1 % der

jeweiligen Patienten. Die letzte eingenommene Dosis betrug bei 51 (23,8 %) der Studienteilnehmer unter Cabozantinib-Medikation noch 175 mg/Tag (gegenüber 99 (90,8 %) unter Placebo), bei 77 (36,0 %) Patienten noch 125 mg/Tag und bei 85 (39,7 %) 75 mg/Tag. Die Häufigkeiten für die entsprechenden vom pU post hoc gebildeten Kategorien für die Sensitivitätsanalysen zur Dosisanpassung (siehe Abschnitt 2.5.4) sind Tabelle 12 zu entnehmen.

*Tabelle 12: Dosisanpassungen: Dosisunterbrechungen und Dosisreduzierungen (Safety-Population, Datenschnitt 15.06.2011; fettgedruckt sind diejenigen Kategorien, die in den Sensitivitätsanalysen verwendet wurden)*

<b>XL184-301 Studie</b>	<b>Cabozantinib N=214</b>	<b>Placebo N=109</b>
Dosisunterbrechungen		
mindestens eine Dosisunterbrechung n (%)	154 (72,0)	31 (28,4)
Anzahl Median (Min-Max)	1,0 (0-61)	0 (0-9)
Zeit bis zu erster Dosisunterbrechung in Tagen		
Median (Min-Max)	33,0 (2-554)	73,0 (10-506)
Dauer der Unterbrechung in Tagen		
Median (Min-Max)	6,0 (1-53)	10,5 (1-84)
<b>Keine Dosisreduzierung</b> n (%)	45 (21,0)	99 (90,8)
<b>Mindestens 1 Dosisreduktion</b> auf 125 mg/d n (%)	169 (79,0)	10 (9,2)
Mindestens 1 Dosisreduktion auf 75 mg/d n (%)	88 (41,1)	1 (0,9)
Anzahl der Dosisreduzierung(en)		
Mittelwert (SD)	1,3 (0,88)	0,1 (0,33)
Median (Min-Max)	1,0 (0-4)	0,0 (0-2)
<b>Eine Dosisreduzierung</b> n (%) <sup>1</sup>	79 (36,9)	9 (8,3)
<b>Zwei Dosisreduzierungen</b> n (%) <sup>1</sup>	90 (42,1)	1 (0,9)
Zeit bis zu erster Dosisreduktion in Tagen <sup>1</sup>		
Mittelwert (SD)	62,1 (67,8)	112,6 (97,3)
Median (Min-Max)	43,0 (2-559)	76,5 (8-301)
<b>&lt; 21 Tage</b> n (%)	21 (9,8)	2 (1,8)
<b>≥ 21 Tage</b> n (%)	148 (69,2)	8 (7,4)
Anzahl der Patienten mit Dosisreduzierungen n (%)		
Gesamt	169/214 (79,0)	10/109 (9,2)
Zyklus 1	45/214 (21,0)	2/109 (1,8)
Zyklus 2	75/196 (38,3)	3/100 (3,0)
Zyklus 4	34/170 (20,0)	1/72 (1,4)
Zyklus 6	7/134 (5,2)	0/36
Zyklus 8	3/109 (2,8)	1/20 (5,0)
Zyklus 10	6/87 (6,9)	0/15
Zyklus 15 oder höher	9/52 (17,3)	0/6

1) Von N=169 mit Reduktion im Cabozantinib-Arm und von N=10 mit Reduktion im Placebo-Arm.

Das "Post-Treatment Follow-Up" brachen 78 Patienten (35,6 %) aus dem Cabozantinib-Arm und 45 Patienten (40,5 %) aus dem Placebo-Arm ab. Die hauptsächlichen Gründe waren Tod (N=62 (28,3 %) vs. N=27 (24,3 %)), Rückzug der Einverständniserklärung (N=13 (5,9 %) vs. N=13 (11,7 %)) und Lost to follow-up (N=3 (1,4 %) vs. N=4 (3,6 %)). Wieviele Patienten zum

Zeitpunkt des 2. Datenschnitts gegebenenfalls noch weiterhin Cabozantinib im Cabozantinib-Arm erhalten ist den vorgelegten Daten nicht zu entnehmen.

Eine weitere nachfolgende Krebstherapie erhielten bis zum Datenschnitt der Primäranalyse vom 15. Juni 2011 43 % im Placebo-Arm und 18 % im Cabozantinib-Arm (Tabelle 13), zum Datenschnitt ein Jahr später am 15. Juni 2012 waren es entsprechend 52 % und 33 % (Tabelle 14).

*Tabelle 13: Weitere Krebstherapien, die nachfolgend zur Studienmedikation verabreicht wurden (Datenschnitt 15.06.2011)*

	<b>Cabozantinib N=219</b>	<b>Placebo N=111</b>
Jegliche weitere Krebstherapie	40 (18,3%)	48 (43,2%)
Lokale Therapie	18 (8,2%)	18 (16,2)
Systemische Therapie <sup>1)</sup>	24 (11,0%)	38 (34,2%)
Zytotoxische Stoffe	3 (1,4)	7 (6,3)
TKI – Vandetanib	1 (0,5)	6 (5,4)
TKI (außer Vandetanib) <sup>2)</sup>	14 (6,4)	23 (20,7)
Andere zielgerichtete Therapien <sup>3)</sup>	5 (2,3)	4 (3,6)
Andere Systemische Therapien <sup>4)</sup>	2 (0,9)	5 (4,5)

<sup>1)</sup> Patienten konnten mehr als eine Art von systemischer Therapie erhalten haben und wurden dann in jeder der gelisteten Therapiearten gezählt.

<sup>2)</sup> TKI (außer Vandetanib) beinhalteten: Cediranib, Erlotinib, Lenvatinib, Pazopanib, Sorafenib, Sunitinib.

<sup>3)</sup> Andere zielgerichtete Therapien beinhalteten: Everolimus, Notch Inhibitor labeled PJC-004.

<sup>4)</sup> Andere Systemische Therapien beinhalteten: Interferon, PEG Interferon alpha-2b, Zoledronic acid.

*Tabelle 14: Weitere Krebstherapien, die nachfolgend zur Studienmedikation verabreicht wurden (Datenschnitt 15.06.2012)*

	<b>Cabozantinib N=219</b>	<b>Placebo N=111</b>
Jegliche weitere Krebstherapie	72 (32,9)	58 (52,3)
Lokale Therapie	29 (13,2)	21 (18,9)
Systemische Therapie <sup>1)</sup>	48 (21,9)	50 (45,0)
Zytotoxische Stoffe	5 (2,3)	9 (8,1)
TKI – Vandetanib	21 (9,6)	18 (23,4)
TKI (außer Vandetanib) <sup>2)</sup>	21 (9,6)	26 (23,4)
Andere zielgerichtete Therapien <sup>3)</sup>	6 (2,7)	6 (5,4)
Andere Systemische Therapien <sup>4)</sup>	3 (1,4)	8 (7,2)

<sup>1)</sup> Patienten konnten mehr als eine Art von systemischer Therapie erhalten haben und wurden dann in jeder der gelisteten Therapiearten gezählt.

<sup>2)</sup> TKI (außer Vandetanib) beinhalteten: Cediranib, Erlotinib, Lenvatinib, Pazopanib, Sorafenib, Sunitinib.

<sup>3)</sup> Andere zielgerichtete Therapien beinhalteten: Everolimus, Notch Inhibitor labeled PJC-004, Sirolimus.

<sup>4)</sup> Andere Systemische Therapien beinhalteten: Interferon, PEG Interferon alpha-2b, Pasireotid, Radiomedikation.

## Mortalität

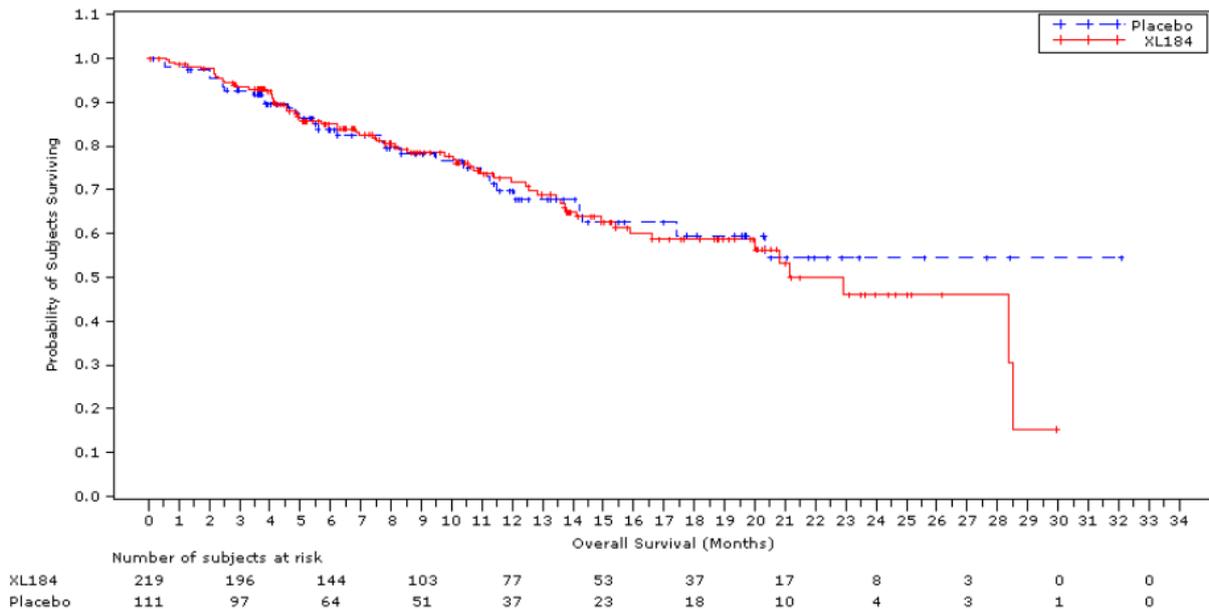
*Tabelle 15: Ergebnisse zur Gesamtmortalität*

Studie XL184-301	Cabozantinib N=219	Placebo N=111	Behandlungseffekt (95 %-KI) p-Wert <sup>1)</sup>
<b>Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Datenschnitt 15.06.2011, a priori geplant)</b>			
Anzahl Ereignisse n (%)	66 (30,1)	30 (27,0)	HR=0,98 (0,63;1,52)
Mediane Zeit in Monaten (95 %-KI)	21,1 (16,6;28,5)	n.d. (17,4;n.d.)	p=0,93
<b>Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Datenschnitt 15.06.2012, Post-hoc-Analyse)</b>			
Anzahl Ereignisse n (%)	103 (47,0)	59 (53,2)	HR=0,83 (0,60;1,14)
Mediane Zeit in Monaten (95 %-KI)	26,0 (23,2;31,2)	20,3 (17,4;39,5)	p=0,24
in Wochen (95 %-KI)	113,1 (99,6;134)	88,4 (71,3;116,0)	

<sup>1)</sup> p-Wert für den stratifizierten Log-Rank-Test. Strata sind: Alter ( $\leq 65$ ;  $> 65$ ) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein).  
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.d.: nicht berechenbar

### Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (a priori geplante Interimsanalyse, Datenschnitt 15. Juni 2011)

Die Analyse des Endpunktes Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Cabozantinib- und dem Placebo-Arm (Tabelle 15 und Abbildung 3). Insgesamt traten 96 Todesfälle auf, entsprechend 44 % der zur präspezifizierten Analyse des Gesamtüberlebens geplanten Fallzahl von 217 Todesfällen. Der mediane Beobachtungszeitraum (von der Randomisierung bis zum 15. Juni 2011) betrug insgesamt 13,9 Monate (Spanne von 3,6 bis 32,5 Monate). Der Anteil an zensierten Beobachtungen ist in beiden Studienarmen ähnlich (70 % im Cabozantinib- und 73 % im Placebo-Arm).



ITT=intent-to-treat

Source: [Figure 14.2.12](#)

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Tod in Monaten (ITT-Population; Datenschnitt 15.06.2011, a priori geplante Analyse)

+ zeigt eine zensierte Beobachtung an

Hinsichtlich der a priori und post hoc definierten Subgruppenanalysen zeigte sich jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei den Faktoren ECOG-Status und hoher / niedriger MDASI-THY-Symptomscore<sup>3</sup> (p-Wert des Interaktionstests = 0,1 (für ECOG) und p=0,08 (für MDASI-THY)). Die Ergebnisse zum stratifizierten OS in diesen Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant (alle p-Werte mindestens > 0,27). Bei der 2. Interimsanalyse des OS (Datenschnitt 15. Juni 2012) beträgt der p-Wert des Interaktionstest für den MDASI-THY 0,37, sodass dieser Faktor in der Nutzenbewertung nicht mehr weiter berücksichtigt wird. Für die Sensitivitätsanalysen zu den Faktoren Anschließende Krebstherapie und Dosisanpassung sind die p-Werte der jeweiligen Tests auf Interaktion > 0,32.

#### Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (2. Interimsanalyse post hoc, Datenschnitt 15. Juni 2012)

Die Analyse des Endpunktes Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Cabozantinib- und dem Placebo-Arm (Tabelle 15 und Abbildung 4). Insgesamt traten 162 Todesfälle auf, entsprechend 75 % der zur präspezifizierten Analyse des OS geplanten Fallzahl von 217 Todesfällen. Der Anteil an zensierten Beobachtungen ist in beiden Studienarmen ähnlich (53 % im Cabozantinib- und 47 % im Placebo-Arm).

<sup>3</sup> Im Dossier sind keine Werte für die Grenzen der Kategorien hoch und tief angegeben

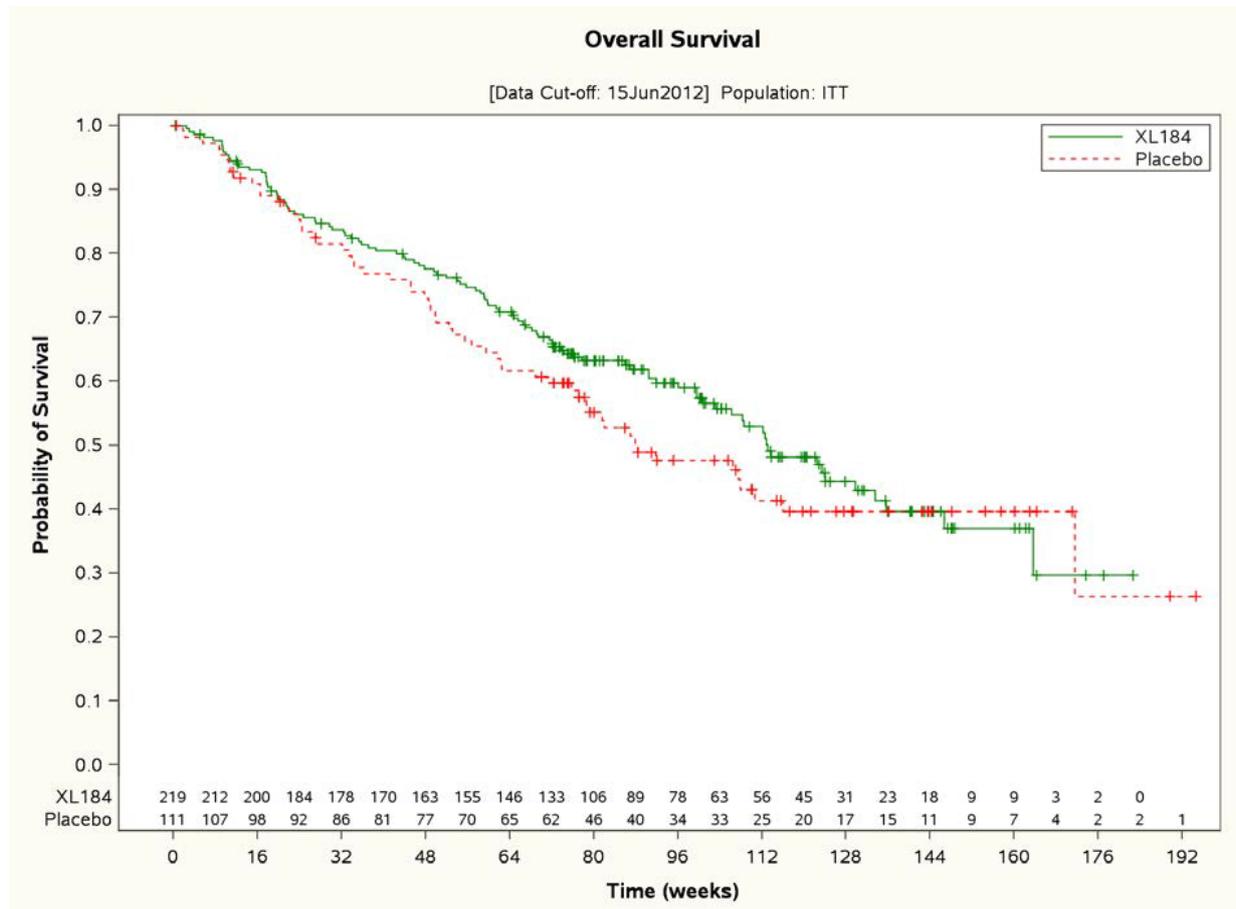


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Tod in Wochen (ITT-Population; Datenschnitt 15.06.2012, Post-hoc-Analyse)

+ zeigt eine zensierte Beobachtung an

### Subgruppenanalysen

Im Folgenden werden diejenigen Subgruppenanalysen betrachtet, die mindestens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation aufwiesen ( $p$  für Interaktion  $< 0,2$ ). Für die beiden Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung Alter ( $\leq 65$  /  $> 65$  Jahre) und Vorbehandlung mit TKI (ja / nein) ergab sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation ( $p$ -Wert für Interaktion = 0,86 und 0,92). Dies war hingegen der Fall für den ECOG-Status ( $p=0,035$ ) und für den nicht zuvor spezifizierten RET-M918T-Mutationsstatus ( $p=0,14$ ) sowie für die Faktoren der Sensitivitätsanalysen: Anschließende Krebstherapie (ja oder nein;  $p=0,002$ ) und Dosisanpassungen: Dosisreduzierung (ja oder nein;  $p<0,001$ ), Anzahl der Dosisreduzierungen (keine, eine oder zwei;  $p<0,001$ ) und Zeit bis zur ersten Dosisreduzierung (keine,  $< 21$  Tage oder  $\geq 21$  Tage;  $p<0,001$ ).

Für den ECOG-Status und für den RET-M918T-Mutationsstatus zeigten sich anhand der Effekt-richtung und der statistischen Signifikanz qualitative Unterschiede (Tabelle 16 und Abbildung 5). Sowohl für den ECOG  $\geq 1$  als auch für den positiven RET-M918T-Mutationsstatus ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil im OS zugunsten von Cabozantinib. Für den übergeordneten

RET-Mutationsstatus und den RAS-Mutationsstatus fanden sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation (Interaktionstests  $p=0,97$  bzw.  $p=0,56$ ).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur anschließenden Krebstherapie und den Dosisanpassungen sind der Abbildung 6 und Abbildung 7 zu entnehmen. Auch hier zeigen sich qualitative Unterschiede bei den Ergebnissen: Patienten *mit* anschließender Krebstherapie ( $N=88$ ; HR: 1,74 (95 %-KI: 1,02;2,96),  $p=0,039$ ) oder Patienten *ohne* eine Dosisreduzierung ( $N=213$ ; HR: 2,02 (95 %-KI: 1,28;3,18),  $p=0,002$ ) hatten ein statistisch signifikant schlechteres Überleben unter Cabozantinib. Hingegen zeigte sich für Patienten *ohne* anschließende Krebstherapie (HR: 0,60 (95 %-KI: 0,40;0,90),  $p=0,013$ ) oder Patienten mit mindestens einer bzw. zwei Dosisreduzierungen (HR: 0,46 (95 %-KI: 0,22;0,99),  $p=0,043$  bzw. HR: 0,10 (95 %-KI: 0,01;0,76),  $p=0,006$ ) ein statistisch signifikanter Vorteil im OS zugunsten von Cabozantinib. Zu beachten ist jedoch, dass die Fallzahlen in den Behandlungsarmen der jeweiligen Subgruppen teilweise sehr klein sind und diese Analysen nicht vorab geplant waren.

*Tabelle 16: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zur Gesamtmortalität (nur Faktoren für die Hinweise oder Belege für Effektmodifikation vorliegen; Datenschnitt 15.06.2012)*

Studie XL184-301	Cabozantinib N=219 <sup>1)</sup>	Placebo N=111	Behandlungseffekt (95 %-KI) p-Wert <sup>2)</sup>
<b>Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (stratifiziert nach ECOG-PS, p für Interaktion = 0,035)</b>			
<i>ECOG = 0 (N=179)</i>			
Anzahl Ereignisse n (%)	46 (37,4)	19 (33,9)	HR=1,27 (0,74;2,17)
Mediane Zeit in Wochen (95 %-KI)	124,0 (106,1;n.d.)	171,6 (106,4;n.d.)	$p=0,38$
<i>ECOG ≥ 1 (N=150)</i>			
Anzahl Ereignisse n (%)	56 (58,9)	40 (72,7)	HR=0,63 (0,42;0,95)
Mediane Zeit in Wochen (95 %-KI)	77,7 (58,4;129,7)	56,7 (33,4;77,1)	$p=0,025$
<b>Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (stratifiziert nach RET-M918T-Mutationsstatus, p für Interaktion = 0,144)</b>			
<i>RET-M918T = positiv (N=126)<sup>3)</sup></i>			
Anzahl Ereignisse n (%)	31 (38,3)	27 (60,0)	HR=0,57 (0,34;0,96)
Mediane Zeit in Wochen (95 %-KI)	146,7 (112,1;n.d.)	81,6 (62,3;n.d.)	$p=0,031$
<i>RET-M918T = negativ (N=107)<sup>3)</sup></i>			
Anzahl Ereignisse n (%)	44 (58,7)	18 (56,3)	HR=1,23 (0,7;2,16)
Mediane Zeit in Wochen (95 %-KI)	99,6 (64,6;122,4)	107,6 (48,6;n.d.)	$p=0,46$
<i>RET-M918T = unbekannt (N=97)<sup>3)</sup></i>			
Anzahl Ereignisse n (%)	28 (44,4)	14 (41,2)	HR=0,96 (0,50;1,82)
Mediane Zeit in Wochen (95 %-KI)	108,6 (74,3;n.d.)	106,4 (50,0;n.d.)	$p=0,89$

<sup>1)</sup> ECOG-PS wurde abweichend bei  $n=218$  Patienten erhoben; a-priori definiertes Subgruppenmerkmal.

<sup>2)</sup> p-Wert für den Log-Rank-Test nicht stratifiziert.

<sup>3)</sup> Die Fallzahlen zu den Kategorien des RET-M918T-Mutationsstatus (positiv/negativ/unbekannt) in den Subgruppenanalysen aus Modul 4 stimmen nicht mit den Fallzahlen zu den Kategorien aus Tabelle 3 überein (die Angaben in Tabelle 3 stammen aus dem CSR).

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.d.: nicht berechenbar

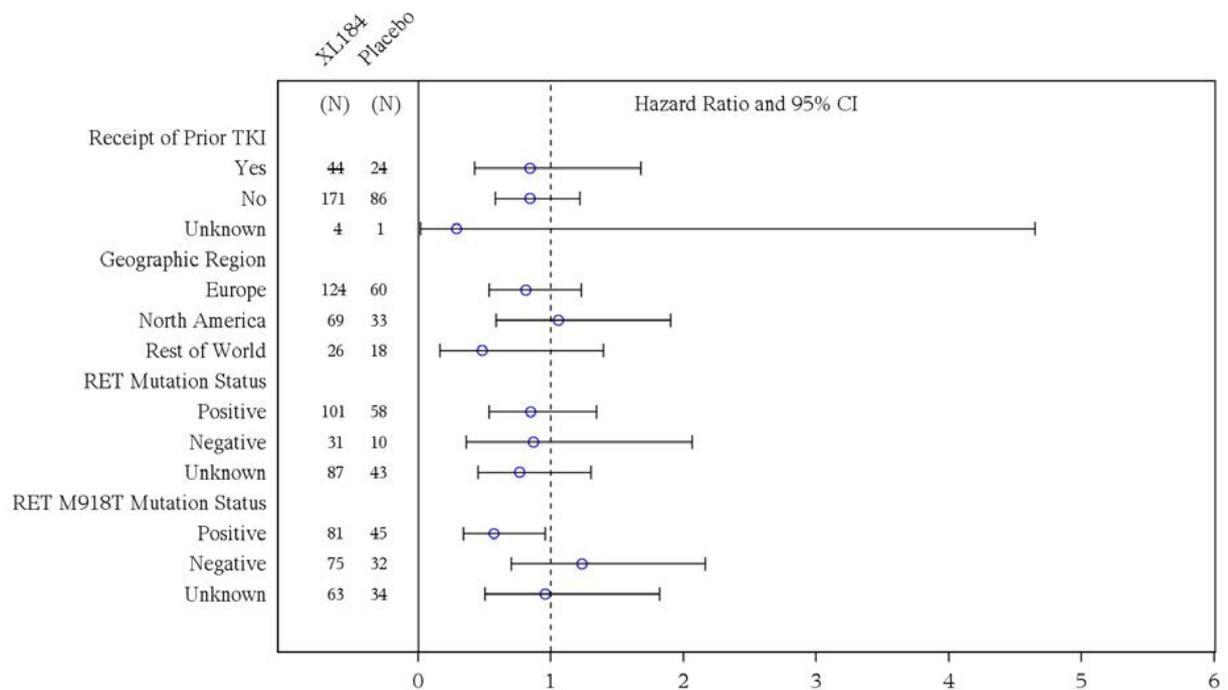


Abbildung 5: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (RET-M918T-Mutationsstatus) des Gesamtüberlebens (ITT-Population; Datenschnitt 15.06.2012, Post-hoc-Analyse, auf x-Achse ist das Hazard Ratio aufgetragen)

Die Fallzahlen zu den Kategorien des RET-M918T-Mutationsstatus (positiv/negativ/unbekannt) in der Subgruppenanalyse aus Modul 4 stimmen nicht mit den Fallzahlen der Kategorien aus Tabelle 3 überein (die Angaben in Tabelle 3 stammen aus dem CSR).

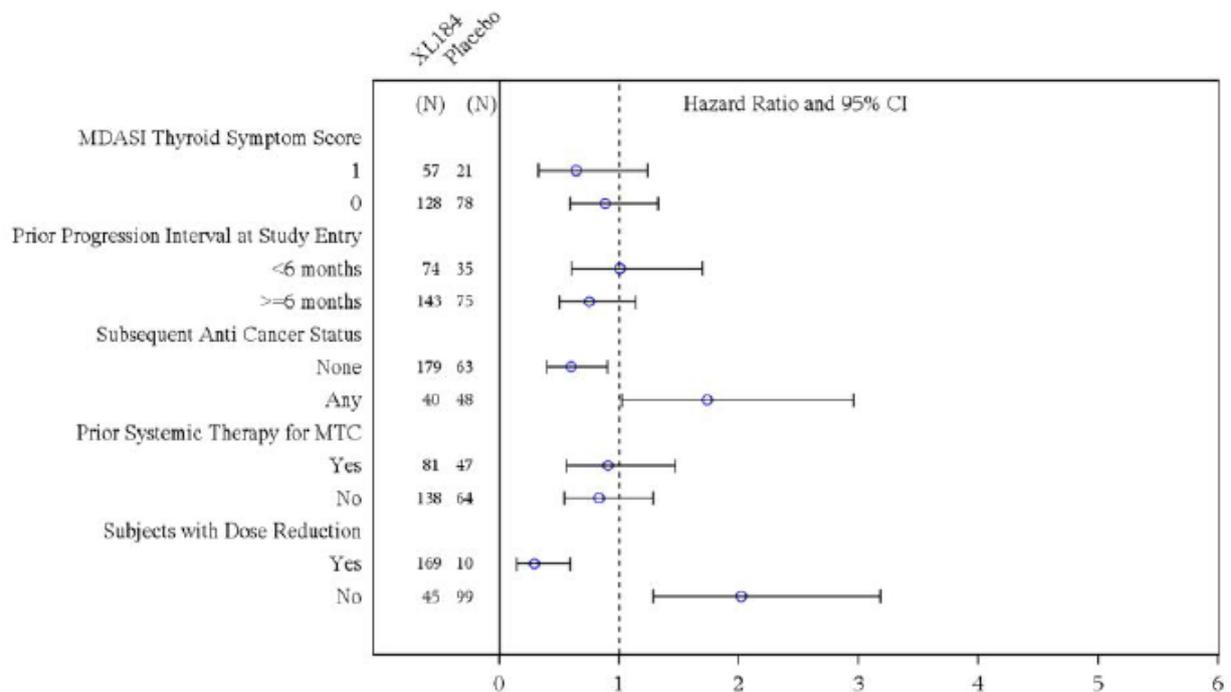


Abbildung 6: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Anschließende Krebstherapie und Dosisreduktion ja/nein) des Gesamtüberlebens (ITT-Population; Datenschnitt 15.06.2012, Post-hoc-Analyse, auf x-Achse ist das Hazard Ratio aufgetragen)

Subsequent Anti Cancer Status: Anschließende Krebstherapien, die nachfolgend zur Studienmedikation verabreicht wurden;  
Subjects with Dose Reduction: Dosisreduzierung (ja oder nein).

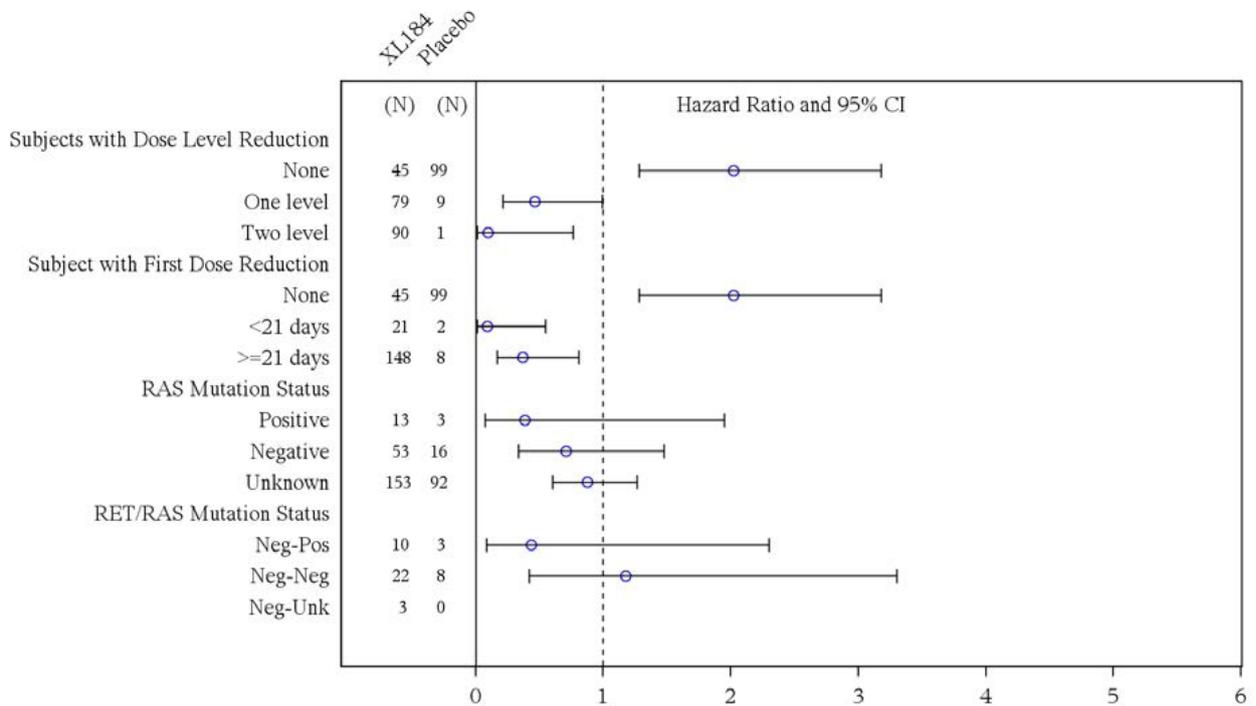


Abbildung 7: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Dosisreduktion auf 125 mg/d oder 75 mg/d und Zeit bis Dosisreduktion) des Gesamtüberlebens (ITT-Population; Datenschnitt 15.06.2012, Post-hoc-Analyse, auf x-Achse ist das Hazard Ratio aufgetragen)

Subjects with Dose Level Reduction: Anzahl der Dosisreduzierungen: Keine Dosisreduzierung, Mindestens 1 Dosisreduzierung auf 125 mg/d, Mindestens 1 Dosisreduzierung auf 75 mg/d; Subjects with First Dose Reduction: Zeit bis zu erster Dosisreduktion (Keine Dosisreduzierung, < 21 Tage, ≥ 21 Tage)

### Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt PFS besteht aus den beiden Komponenten Mortalität, die oben separat dargestellt ist, und Tumorerkrankungen aufgrund bildgebender Verfahren, die in dieser Nutzenbewertung nicht als patientenrelevant angesehen werden. Da das PFS der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie war, werden die Ergebnisse hier dennoch kurz ergänzend dargestellt.

Aus den Daten in Tabelle 17 ergibt sich eine Verlängerung des medianen PFS um 7,2 Monate zugunsten von Cabozantinib. Für keine der präspezifizierten Subgruppenmerkmale ergibt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation (p-Werte für Interaktion > 0,2). Für post hoc untersuchte Subgruppen- oder Sensitivitätsmerkmale zeigt sich ein Hinweis für die MTC-Unterform (p für Interaktion = 0,198) und für den RAS-Mutationsstatus (p=0,17). Für den RET-M918T-Mutationsstatus mit einem signifikanten p für Interaktion von 0,005 sind die Ergebnisse in Abbildung 8 dargestellt, wobei der Effekt am stärksten in der Subgruppe der Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus ausfällt und sich kein statistisch signifikanter Effekt in der Subgruppe mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus zeigte.

Tabelle 17: Ergebnisse zum Progressionsfreien Überleben

Studie XL184-301	Cabozantinib, N=219	Placebo, N=111	Behandlungseffekt (95 %-KI) p-Wert <sup>1)</sup>
<b>Zeit bis Progression oder Tod jeglicher Ursache (Datenschnitt 06.04.2011, a priori geplant)</b>			
Anzahl Ereignisse n (%)	79 (36,1)	60 (54,1)	HR=0,28 (0,19;0,40)
Mediane Zeit in Wochen (95 %-KI)	48,6 (40,1;59,7)	17,4 (12,9;23,6)	p<0,0001

<sup>1)</sup> p-Wert für den Log-Rank-Test stratifiziert. Strata sind: Alter ( $\leq 65$ ;  $> 65$ ) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein).

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall

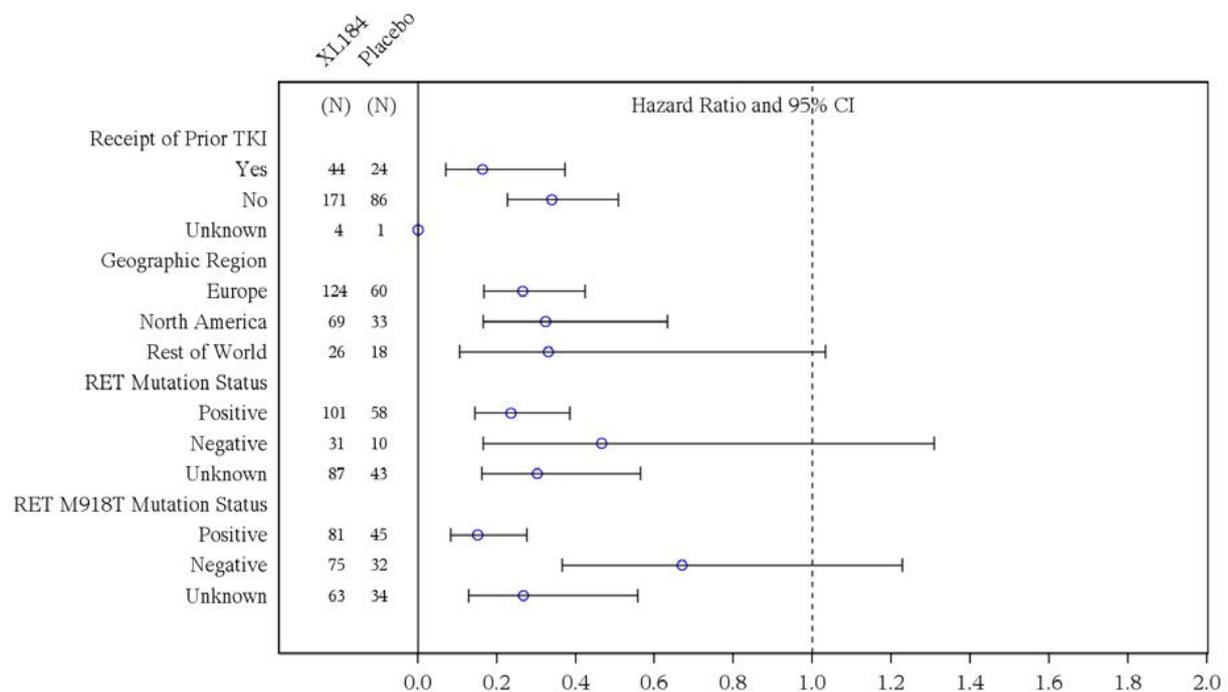


Abbildung 8: Forest Plot zu Subgruppenanalyse (RET-M918T-Mutationsstatus, Post-hoc-Analyse) des primären Endpunkts PFS (ITT-Population; Datenschnitt 06.04.2011, auf x-Achse ist das Hazard Ratio aufgetragen)

## **Morbidität**

### Veränderung der Symptome

Die vom pU dargestellten Ergebnisse für die Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität wurden anhand des MDASI-THY erhoben, in dem krebsübergreifende und schilddrüsenkrebs-spezifische Symptome erfragt wurden. Im Dossier sind die Ergebnisse für jede einzelne Frage des Erhebungsinstruments angegeben. Die Ergebnisse zu den vom pU bei der Operationalisierung beschriebenen drei Subskalen des Fragebogens sind allerdings nicht dargestellt. Für alle 19 Fragen zu den Symptomen und Beeinträchtigungen ist eine Verringerung der Fallzahlen bei der Erhebung der Patientenangaben von Studienbeginn zu Woche 12 und zu Woche 24 zu beobachten. Exemplarisch wird dies im Folgenden anhand der jeweils ersten Frage jeder Subskala (allgemeine Krebs-symptome, krankheitsspezifische Symptome für Schilddrüsenkrebs und Lebensqualität) skizziert. Die erste Frage der Subskala allgemeine Symptome adressiert das Symptom Schmerzen. 195 Patienten im Cabozantinib-Arm und 101 Patienten im Placebo-Arm beantworteten den Fragebogen zu Studienbeginn. In Woche 12 waren dies noch 79 % vs. 74 %. Der Anteil der gültigen Angaben zur Ermittlung der Veränderung zwischen Baseline und Woche 12 war noch geringer (71 % vs. 68 %). In Woche 24 nahm der Rücklauf in beiden Behandlungsarmen weiter ab, wobei der Rücklauf im Placebo-Arm geringer war (62 % vs. 30 %). Auch in Woche 24 fiel der Anteil der gültigen Angaben zur Ermittlung der Veränderung zwischen Baseline und Woche 24 (55 % vs. 28 %) noch geringer aus (siehe Tabelle 26 im Anhang der Nutzenbewertung). Die erste Frage der Subskala, die krankheitsspezifische Symptome für Schilddrüsenkrebs adressiert, betrifft Heiserkeit. Auch hier konnten ähnliche Tendenzen beobachtet werden. Es beantworteten ebenfalls 195 Patienten im Cabozantinib-Arm und 101 Patienten im Placebo-Arm den Fragebogen zu Studienbeginn. Auch in Woche 12 kam es in beiden Behandlungsarmen zu einer Abnahme 77 % vs. 74 %, wobei der Anteil der gültigen Angaben zur Ermittlung der Veränderung zwischen Baseline und Woche 12 noch geringer, jedoch in beiden Behandlungsarmen gleich war (68 % vs. 68 %). In Woche 24 nahm der Rücklauf in beiden Behandlungsarmen weiter ab, wobei ein geringer Rücklauf im Placebo-Arm beobachtet werden konnte (61 % vs. 30 %). Auch in Woche 24 war der Anteil der gültigen Angaben zur Ermittlung der Veränderung zwischen Baseline und Woche 24 (54 % vs. 28 %) noch geringer.

In der Gesamtschau zeigten sich statistisch signifikante Gruppenunterschiede in Hinblick auf die Veränderung der Symptome zugunsten von Cabozantinib für die Items Probleme durch Hitze-gefühle und Herzrasen (von Baseline zu Woche 12) und Kurzatmigkeit (von Baseline zu Woche 12 und zu Woche 24). Statistisch signifikante Gruppenunterschiede zuungunsten von Cabozantinib ergaben sich für die Items Vergesslichkeit und Appetitlosigkeit (jeweils von Baseline zu Woche 12), Übelkeit, Mundtrockenheit und Probleme durch Frösteln (von Baseline zu Woche 12 und zu Woche 24). Für die restlichen Items zur Morbidität konnten keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede nachgewiesen werden (Tabelle 26). Ergebnisse zu Subgruppenanalysen werden aufgrund der eingeschränkten Validität der Daten nicht weiter betrachtet.

## **Lebensqualität**

### Veränderung bei den Fragen zur Beeinträchtigung im alltäglichen Leben

Die vom pU dargestellten Ergebnisse für die Beeinträchtigungen des alltäglichen Lebens, die er der Endpunktkategorie Lebensqualität zuordnet, wurden mit dem gleichen Erhebungsinstrument wie für die Symptome erhoben (MDASI-THY). Im Dossier sind die Ergebnisse für jede einzelne Frage des Erhebungsinstruments („interference items“) angegeben und nicht für die summierte Subskala, die der pU der Lebensqualität zuordnet. Ebenso wie für die Symptome nimmt die Rücklaufquote über die Behandlungszeit stark ab. Generelle Aktivität ist die erste Frage der dritten Subskala, die das Konstrukt Lebensqualität abbilden soll. Es wurden 196 Patienten im Cabozantinib-Arm und 99 Patienten in Placebo-Arm eingeschlossen. Sowohl in Woche 12 (77 % vs. 74 %) als auch in Woche 24 (54 % vs. 31 %) nahm der Rücklauf / die Fallzahlen in beiden Behandlungsarmen ab, wobei der Anteil der gültigen Angaben zur Ermittlung der Veränderung zwischen Baseline und Woche 12 (68 % vs. 67 %) sowie Woche 24 (54 % vs. 27 %) noch geringer war (siehe Tabelle 27 im Anhang der Nutzenbewertung).

Für diese Subskala des MDASI-THY-Fragebogens zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied zuungunsten von Cabozantinib für das Item Beziehungen zu anderen Menschen von Baseline zu Woche 12. Für die restlichen Items konnten keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede nachgewiesen werden (Tabelle 27). Ergebnisse zu Subgruppenanalysen werden aufgrund der eingeschränkten Validität der Daten nicht weiter betrachtet.

## **Sicherheit**

Die mediane Dauer der Exposition mit der Studienmedikation war 203 Tage (6,7 Monate) für den Cabozantinib-Arm gegenüber 105 Tagen (3,4 Monate) für den Placebo-Arm. UE wurden von der erstmaligen Verabreichung der Studienmedikation bis zu 30 Tage nach Verabreichung der letzten Studienmedikation erfasst. Die vorliegende Analyse der UE wurde anhand der Daten bis zum Datenschnitt am 15. Juni 2011 und anhand der Safety-Population durchgeführt, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosierung einer Studienmedikation erhalten hatten (N=323). Die Dosisintensität der Cabozantinib-Gruppe sank während der ersten vier Zyklen rasch und blieb anschließend über die darauffolgenden Zyklen weitgehend stabil (siehe Tabelle 12).

Zu den Nebenwirkungen werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen beschrieben, sofern der Interaktionstest mindestens ein Hinweis ( $p < 0,2$ ) auf eine mögliche Modifikation des Effekts lieferte und sofern sich die Ergebnisse in den Subgruppen in ihrer qualitativen Aussage unterschieden (z.B. eine Gruppe ist statistisch signifikant, die andere nicht bzw. eine Gruppe ist statistisch signifikant in die eine Richtung, die andere ist statistisch signifikant in die andere Richtung).

Tabelle 18: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE (Safety-Population)

Patienten mit mindestens einem...	Cabozantinib N=214	Placebo N=109	Post hoc RR (95 %-KI) p-Wert
UE n (%)	214 (100)	103 (94,5)	1,06 (1,01;1,11) 0,0143
UE der NCI-CTCAE Grade 3 oder 4 n (%)	163 (76,2)	41 (37,6)	2,02 (1,57;2,61) 0,0001
SUE n (%)	90 (42,1)	25 (22,9)	1,83 (1,26;2,68) 0,0017
UE, das zu einer Dosismodifikation führte n (%) <sup>1)</sup>	185 (86,4)	24 (22,0)	3,93 (2,75;5,61) 0,0001
UE, das zu einer Dosisreduktion führte n (%)	140 (65,4)	7 (6,4)	k.A.
UE, das zu einer Dosisunterbrechung führte n (%)	145 (67,8)	21 (19,3)	k.A.
UE, das zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führte n (%) <sup>2)</sup>	33 (15,4)	9 (8,3)	1,87 (0,93;3,76) 0,0803

<sup>1)</sup> Dosisunterbrechung und Dosisreduktion.

<sup>2)</sup> In Tabelle 11 beträgt die Anzahl der Patienten, die aufgrund von UE die Einnahme der Studienmedikation abbrechen, 35 (16,0 %). In Tabelle 18 wurden 2 Patienten weniger berücksichtigt. Diese Patienten hatten ein UE, das nach mehr als 30 Tagen zum endgültigen Abbruch der Therapie mit der Studienmedikation führte. Für diese 2 Patienten war vermutlich zunächst eine Unterbrechung der Therapie mit der Studienmedikation dokumentiert worden.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, k.A.: keine Angabe, KI: Konfidenzintervall, NCI: National Cancer Institute, RR: relatives Risiko, SUE: schwerwiegende UE, UE: unerwünschtes Ereignis

Um den Effekt der längeren Dauer der Exposition in der Cabozantinib-Gruppe zu berücksichtigen, führte der pU zusätzlich eine Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE durch (Tabelle 19).

Tabelle 19: Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (Safety-Population)

Zeit bis zum ersten... (in Tagen)	Cabozantinib N=214	Placebo N=109	Post-hoc HR (95 %-KI) p-Wert
UE, Median (95 %-KI)	3,0 (2,0;4,0)	9,0(5,0;15,0)	2,22 (1,72;2,88) 0,0001
UE der NCI-CTCAE-Grade 3 oder 4, Median (95 %-KI)	43,0 (32,0;53,0)	188,0 (120,0;n.b.)	
SUE, Median (95 %-KI)	474,0 (286,0;n.b.)	n.b. (356,0;n.b.)	1,62 (1,04;2,54) 0,0315
UE, das zu einer Dosismodifikation <sup>1)</sup> führte, Median (95 %-KI)	28,0 (23,0;32,0)	n.b. (258,0;n.b.)	7,78 (5,07;11,96) 0,0001
UE, das zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führte, Median (95 %-KI)	n.b. (652,0;n.b.)	n.b. (n.b.;n.b.)	1,39 (0,62;2,93) 0,3919

<sup>1)</sup> Dosisunterbrechung und Dosisreduktion.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.b.: nicht berechenbar, NCI: National Cancer Institute, SUE: schwerwiegende UE, UE: unerwünschtes Ereignis

## Unerwünschte Ereignisse

Im Placebo-Arm erlebten 103 Patienten (94,5 %) und im Cabozantinib-Arm 214 Patienten (100 %) ein UE (Tabelle 18). Tabelle 20 zeigt die Inzidenz aller UE in der Studie XL184-301 nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) und einer Inzidenz  $\geq 10$  % bezogen auf die SOC oder die PT im Cabozantinib-Arm. Außer beim PT Dyspnoe war in der gesamten Studienpopulation der prozentuale Anteil an UE nach SOC und PT im Cabozantinib-Arm höher als im Placebo-Arm. Es traten bezogen auf die SOC am häufigsten, bei 82 % aller Patienten, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf (vor allem Durchfall, Übelkeit, Verstopfung, Stomatitis). Diese traten im Cabozantinib-Arm häufiger auf als im Placebo-Arm (94 % vs. 59 %). Die am häufigsten ( $> 20$  %) berichteten UE in der Cabozantinib-Gruppe bezogen auf die PT waren Durchfall (63,1 % bei Patienten in der Cabozantinib-Gruppe vs. 33,0 % der mit Placebo behandelten Patienten), palmoplantares Erythrodysesthesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom) (50,0 % vs. 1,8 %), Gewichtsabnahme (47,7 % vs. 10,1 %), verminderter Appetit (45,8 % vs. 15,6 %), Übelkeit (43,0 % vs. 21,1 %), Fatigue (40,7 % vs. 28,4 %), Dysgeusie (34,1 % vs. 5,5 %), Veränderung der Haarfarbe (33,6 % vs. 0,9 %), Hypertonie (29,4 % vs. 3,7 %), Stomatitis (29,0 % vs. 2,8 %), Obstipation (26,6 % vs. 5,5 %), Erbrechen (24,3 % vs. 1,8 %), Schleimhautentzündung (23,4 % vs. 3,7 %), erhöhte Alanin-Aminotransferase (21,5 % vs. 5,5 %), erhöhte Aspartat-Aminotransferase (21,5 % vs. 5,5 %), Asthenie (21,0 % vs. 14,7 %), Hypokalzämie (21,0 % vs. 4,6 %) und Dysphonie (20,1 % vs. 9,2 %).

Die Ergebnisse der UE müssen vor dem Hintergrund der unterschiedlichen medianen Behandlungsdauer bewertet werden. Um den Effekt der längeren Dauer der Exposition in der Cabozantinib-Gruppe zu berücksichtigen, führte der pU zusätzlich eine Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE durch. Im Median trat im Cabozantinib-Arm das erste UE nach 3 Tagen und im Placebo-Arm nach 9 Tagen auf (Tabelle 19). Die Überlebenszeitanalyse zeigt, dass im Cabozantinib-Arm das erste UE statistisch signifikant früher auftrat als im Placebo-Arm ( $p < 0,0001$ ). In den Sensitivitätsanalysen für die Zeit bis zum ersten UE zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation je nach Anzahl der Dosisreduzierungen (keine, eine oder zwei; siehe Tabelle 12). Patienten im Cabozantinib-Arm, die kein oder zwei Mal die Dosis reduziert hatten, erlebten statistisch signifikant früher ein UE als Patienten im Placebo-Arm. Bei nur einer Dosisreduktion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Tabelle 20: UE mit Inzidenz  $\geq 10$  % im Cabozantinib-Arm (Safety-Population)

MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term	Cabozantinib N=214 n (%)	Placebo N=109 n (%)
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	<b>200 (93,5)</b>	<b>64 (58,7)</b>
Durchfall	135 (63,1)	36 (33,0)
Übelkeit	92 (43,0)	23 (21,1)
Stomatitis	62 (29,0)	3 (2,8)
Verstopfung	57 (26,6)	6 (5,5)
Erbrechen	52 (24,3)	2 (1,8)
Bauchschmerzen	36 (16,8)	7 (6,4)
Schmerzen im Mund	29 (13,6)	1 (0,9)

<b>MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term</b>	<b>Cabozantinib N=214 n (%)</b>	<b>Placebo N=109 n (%)</b>
Mundtrockenheit	28 (13,1)	9 (8,3)
Dysphagie	27 (12,6)	7 (6,4)
Dyspepsie	24 (11,2)	0
Glossodynie	22 (10,3)	0
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>186 (86,9)</b>	<b>42 (38,5)</b>
Palmoplantare Erythrodyästhesie	107 (50,0)	2 (1,8)
Veränderungen der Haarfarbe	72 (33,6)	1 (0,9)
Ausschlag	41 (19,2)	11 (10,1)
trockene Haut	41 (19,2)	3 (2,8)
Alopezie	35 (16,4)	2 (1,8)
Erythema	23 (10,7)	2 (1,8)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>167 (78,0)</b>	<b>65 (59,6)</b>
Fatigue	87 (40,7)	31 (28,4)
Schleimhautentzündung	50 (23,4)	4 (3,7)
Asthenie	45 (21,0)	16 (14,7)
<b>Untersuchungen</b>	<b>157 (73,4)</b>	<b>41 (37,6)</b>
Gewichtsabnahme	102 (47,7)	11 (10,1)
Alanin-Aminotransferase erhöht	46 (21,5)	6 (5,5)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	46 (21,5)	6 (5,5)
Lactatdehydrogenase erhöht	40 (18,7)	3 (2,8)
Thyreoida-stimulierendes Hormon im Blut erhöht	28 (13,1)	3 (2,8)
Lipase erhöht	24 (11,2)	13 (11,9)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>140 (65,4)</b>	<b>33 (30,3)</b>
Geschmacksstörungen	73 (34,1)	6 (5,5)
Kopfschmerzen	39 (18,2)	9 (8,3)
Schwindel	29 (13,6)	8 (7,3)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>134 (62,6)</b>	<b>44 (40,4)</b>
Dysphonie	43 (20,1)	10 (9,2)
Oropharyngeale Schmerzen	38 (17,8)	5 (4,6)
Dyspnoe	29 (13,6)	19 (17,4)
Husten	26 (12,1)	14 (12,8)
<b>Stoffwechsel und Ernährungsstörungen</b>	<b>130 (60,7)</b>	<b>32 (29,4)</b>
Verminderter Appetit	98 (45,8)	17 (15,6)
Hypokalzämie	45 (21,0)	5 (4,6)
Hypokaliämie	23 (10,7)	4 (3,7)
<b>Muskel-Skelett-und Bindegewebserkrankungen</b>	<b>125 (58,4)</b>	<b>49 (45,0)</b>
Schmerzen in den Extremitäten	33 (15,4)	12 (11,0)
Rückenschmerzen	32 (15,0)	12 (11,0)
Arthralgie	29 (13,6)	8 (7,3)
Muskelkrämpfe	26 (12,1)	5 (4,6)

MedDRA-Systemorganklasse, Preferred Term	Cabozantinib N=214 n (%)	Placebo N=109 n (%)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>95 (44,4)</b>	<b>15 (13,8)</b>
Hypertonie	63 (29,4)	4 (3,7)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>53 (24,8)</b>	<b>14 (12,8)</b>
Schlaflosigkeit	23 (10,7)	7 (6,4)

### UE der Grade 3 oder 4

Insgesamt waren die meisten UE in der Cabozantinib-Gruppe vom CTCAE-Grad 3 oder höher (77 %), während unter Placebo die meisten UE einen CTCAE-Grad von 2 oder niedriger aufwiesen (54 %). Die häufigsten (> 5 %) UE der CTCAE-Grade 3 oder 4 waren, bezogen auf die PT, im Cabozantinib-Arm Durchfall (15,9 % bei Patienten in der Cabozantinib-Gruppe vs. 1,8 % der mit Placebo behandelten Patienten), Hand-Fuß-Syndrom (12,6 % vs. 0), Fatigue (9,3 % vs. 2,8 %), Hypokalzämie (9,3 % vs. 4,6 %), Hypertonie (7,9 % vs. 0 %), erhöhte Lipase (7,9 % vs. 8,3 %) und Asthenie (5,6 % vs. 0,9 %). Im Placebo-Arm gab es im Vergleich zum Cabozantinib-Arm eine höhere Inzidenz von Grad 3/4 Dyspnoe (2,3 % vs. 10,1 %) und erhöhter Blutamylase (2,8 % vs. 7,3 %).

Um die Verzerrung aufgrund der unterschiedlichen Expositionsdauer zu reduzieren, berechnete der pU post hoc die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4. Im Median trat im Cabozantinib-Arm das erste UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 nach 43 Tagen und im Placebo-Arm nach 188 Tagen auf (Tabelle 19). Die Überlebenszeitanalyse zeigt, dass im Cabozantinib-Arm das erste UE statistisch signifikant früher auftrat als im Placebo-Arm ( $p < 0,0001$ ). In den Sensitivitätsanalysen für die Zeit bis zum ersten UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation je nachdem, ob bei den Patienten eine Dosisreduktion vorgenommen wurde oder nicht. Patienten im Cabozantinib-Arm, bei denen die Dosis nicht reduziert wurde, erlebten statistisch signifikant früher ein UE des Grades 3 oder 4 als Patienten im Placebo-Arm. Für Patienten mit Dosisreduktion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Darüber hinaus zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation in den Subgruppe zur RAS-Mutation (positiv / negativ / unbekannt; post hoc definiertes Subgruppenmerkmal). Weder bei Patienten mit noch bei Patienten ohne RAS-Mutation zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines ersten UE des CTCAE-Grades 3 oder 4. Patienten im Cabozantinib-Arm, bei denen der RAS-Status unbekannt war, erlebten statistisch signifikant früher ein UE des Grades 3 oder 4 als Patienten im Placebo-Arm.

Für UE der CTCAE-Grade 3 oder 4 untersuchte der pU in den post hoc durchgeführten Sensitivitätsanalysen Subgruppeneffekte für die UE, die am häufigsten aufgetreten waren. Für Fatigue zeigte sich ein Beleg und für erhöhte Lipasewerte ein Hinweis auf eine Effektmodifikation in der Subgruppe der Patienten mit Dosisreduzierung. Patienten mit zwei Dosisreduzierungen im Cabozantinib-Arm erlebten statistisch signifikant früher eine Fatigue oder eine Erhöhung des Lipasewertes des Grades 3 oder 4 als Patienten im Placebo-Arm. Für Patienten mit einer oder keiner Dosisreduktion konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden. Da die Fallzahlen für einzelne UE in den Subgruppen sehr gering sind, werden die Ergebnisse als nicht robust eingeschätzt.

## Schwerwiegende UE

SUE traten bei 42,1 % der Patienten im Cabozantinib-Arm und bei 22,9 % der Patienten im Placebo-Arm auf (Tabelle 18). Am häufigsten (> 10 %) traten SUE im Cabozantinib-Arm in folgenden SOC auf: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (14,0 % bei Cabozantinib-behandelten Patienten vs. 3,7 % bei Patienten des Placebo-Arms), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (13,6 % vs. 5,5 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (11,2 % vs. 6,4 %) und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (10,3 % vs. 5,5 %). Die häufigsten PT (> 2 %) waren im Cabozantinib-Arm Pneumonie (3,3 % vs. 2,8 %), Schleimhautentzündung (2,8 % vs. 0 %), Hypokalzämie (2,8 % vs. 0 %), Dysphagie (2,3 % vs. 1,8 %), Dehydration (2,3 % vs. 0,9 %), Lungenembolie (2,3 % vs. 0 %) und Hypertonie (2,3 % vs. 0 %). SUE die im Cabozantinib-Arm mindestens 2 Prozentpunkte häufiger auftraten als im Placebo-Arm waren Schleimhautentzündung (2,8 % vs. 0 %), Hypokalzämie (2,8 % vs. 0 %), Lungenembolie (2,3 % vs. 0 %) und Hypertonie (2,3 % vs. 0 %). In der Placebo-Gruppe gab es eine höhere Inzidenz von Dyspnoe (0,9 % vs. 5,5 %) und erhöhter Amylase im Blut (0,5 % vs. 0,9 %).

Im Median trat im Cabozantinib-Arm das erste SUE nach 474 Tagen auf. Im Placebo-Arm war der Median zum cut off nicht erreicht (Tabelle 19). Die Überlebenszeitanalyse zeigt, dass im Cabozantinib-Arm das erste SUE statistisch signifikant früher auftrat als im Placebo-Arm ( $p < 0,0315$ ). Für die Zeit bis zum ersten SUE zeigten sich Belege für Effektmodifikationen in den Sensitivitätsanalysen zur Dosisreduktion (ja, nein), Anzahl an Dosisreduktionen (keine, eine, zwei) und Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (keine, < 21 Tage,  $\geq$  21 Tage). Patienten im Cabozantinib-Arm, die keine Dosisreduktion erlebt hatten, erlebten statistisch signifikant früher ein SUE als Patienten im Placebo-Arm, während sich bei Patienten mit Dosisreduzierungen keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten. Die Fallzahlen vor allem im Placebo-Arm waren jedoch sehr gering, sodass die Ergebnisse der Subgruppenanalysen als nicht robust angesehen werden müssen. Es zeigten sich darüber hinaus Hinweise auf Effektmodifikationen in den Subgruppen vorausgehende Radiotherapie (ja, nein) und Knochenmetastasen zum Baseline (nur Knochenmetastasen, Knochen- und Weichteilmetastasen, keine Knochenmetastasen). Patienten im Cabozantinib-Arm, die keine vorausgehende Radiotherapie erhalten hatten, erlebten statistisch signifikant früher ein SUE als Patienten im Placebo-Arm, während sich für Patienten mit vorausgegangener Radiotherapie kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte. Patienten im Cabozantinib-Arm, die keine Knochenmetastasen zum Baseline hatten, erlebten statistisch signifikant früher ein SUE als Patienten im Placebo-Arm, während sich für Patienten mit Knochen- und Weichteilmetastasen kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte. Auch diese Ergebnisse sind aufgrund der geringen Fallzahlen als nicht robust einzustufen.

## UE, die zu Dosismodifikation führten

Dosismodifikationen setzten sich zusammen aus einer Reduktion der Dosis oder einer Dosisunterbrechung. UE, die zu Dosismodifikationen führten, traten bei 86,4 % der Patienten im Cabozantinib-Arm und bei 22,0 % der Patienten im Placebo-Arm auf (Tabelle 18). Die häufigsten UE (PT > 10 %), die im Cabozantinib-Arm zu einer Dosismodifikation führten, waren Hand-Fuß-Syndrom (28,0 % im Cabozantinib-Arm vs. 0 % im Placebo-Arm), Durchfall (19,2 %

vs. 1,8 %), Fatigue (13,1 % vs. 2,8 %), Gewichtsabnahme (12,6 % vs. 0 %), verminderter Appetit (11,7 % vs. 0,9 %), Übelkeit (11,7 % vs. 0,9 %), Stomatitis (10,7 % vs. 0 %) und Asthenie (10,3 % vs. 0 %) (Tabelle 21).

*Tabelle 21: UE im Cabozantinib-Arm, die zu Dosismodifikation (> 2 %) oder zum permanenten Abbruch der Studienmedikation (alle) führten, in absteigender Häufigkeit der Dosismodifikationen (Safety-Population)*

Preferred Term	UE bei > 10% der Patienten	UE, die zu Dosismodifikation führten	UE, die zum Abbruch führten
	Cabozantinib N=214 n (%)	Cabozantinib N=214 n (%)	Cabozantinib N=214 n (%)
Palmoplantare Erythrodyssästhesie	107 (50,0)	60 (28,0)	3 (1,4)
Durchfall	135 (63,1)	41 (19,2)	2 (0,9)
Fatigue	87 (40,7)	28 (13,1)	2 (0,9)
Gewichtsabnahme	102 (47,7)	27 (12,6)	1 (0,5)
verminderter Appetit	98 (45,8)	25 (11,7)	2 (0,9)
Übelkeit	92 (43,0)	25 (11,7)	2 (0,9)
Stomatitis	62 (29,0)	23 (10,7)	0
Asthenie	45 (21,0)	22 (10,3)	1 (0,5)
Erbrechen	52 (24,3)	18 (8,4)	2 (0,9)
Hypertonie	63 (29,4)	15 (7,0)	2 (0,9)
Ausschlag	41 (19,2)	14 (6,5)	0
ALT erhöht	46 (21,5)	13 (6,1)	0
Schleimhautentzündung	50 (23,4)	12 (5,6)	1 (0,5)
AST erhöht	46 (21,5)	12 (5,6)	1 (0,5)
Geschmacksstörungen	73 (34,1)	9 (4,2)	1 (0,5)
Lipase erhöht	24 (11,2)	8 (3,7)	3 (1,4)
Blut-Laktat-Dehydrogenase erhöht	40 (18,7)	7 (3,3)	0
trockene Haut	41 (19,2)	6 (2,8)	0
Dysphagie	27 (12,6)	6 (2,8)	1 (0,5)
Bauchschmerzen	36 (16,8)	5 (2,3)	0
Schlaflosigkeit	23 (10,7)	5 (2,3)	0
Glossodynie	22 (10,3)	5 (2,3)	0
Schmerzen in den Extremitäten	33 (15,4)	4 (1,9)	1 (0,5)
Erythema	23 (10,7)	4 (1,9)	0
Hypokalzämie	45 (21,0)	3 (1,4)	3 (1,4)

Abkürzungen: UE: Unerwünschtes Ereignis; ALT: Alanine-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase

Im Median trat im Cabozantinib-Arm das erste UE, das zu einer Dosismodifikation führte, nach 28 Tagen auf. Im Placebo-Arm war der Median zum cut off nicht erreicht (Tabelle 19). Die Überlebenszeitanalyse zeigt, dass im Cabozantinib-Arm das erste UE, das zu einer Dosismodifikation führte, statistisch signifikant früher auftrat als im Placebo-Arm ( $p < 0,0001$ ).

### **UE, die zu einem permanenten Abbruch der Studienmedikation führten**

UE, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten traten bei 15,4 % der Patienten im Cabozantinib-Arm und bei 8,3 % der Patienten im Placebo-Arm auf (Tabelle 18). Die häufigsten UE (mindestens 2 Patienten), die im Cabozantinib-Arm zu einer Dosismodifikation führten, waren erhöhte Lipase (1,4 % im Cabozantinib-Arm vs. 2,8 % im Placebo-Arm), Hypokalzämie (1,4 % vs. 0 %), Hand-Fuß-Syndrom (1,4 % vs. 0 %), Durchfall (0,9 % vs. 0 %), Übelkeit (0,9 % vs. 0 %), Erbrechen (0,9 % vs. 0 %), Pankreatitis (0,9 % vs. 0 %), Fatigue (0,9 % vs. 0 %), verminderter Appetit (0,9 % vs. 0 %), Trachealfistel (0,9 % vs. 0 %) und Hypertonie (0,9 % vs. 0 %).

Die mediane Zeit bis zum Abbruch der Studienmedikation war bis zum cut off noch nicht erreicht. Für die Zeit bis zum permanenten Abbruch der Studienmedikation zeigte sich ein Beleg für Effektmodifikationen in der Subgruppe Dosisreduktion (ja, nein) und ein Beleg für Effektmodifikation in der Subgruppe Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (keine, <2 1 Tage, ≥ 21 Tage). Patienten im Cabozantinib-Arm, die keine Dosisreduktion erlebt hatten, erlebten statistisch signifikant früher ein UE, das zu einem Abbruch der Studienmedikation führte, als Patienten im Placebo-Arm, während sich bei Patienten mit Dosisreduzierungen keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten. Die Fallzahlen vor allem im Placebo-Arm waren jedoch so gering, dass die Ergebnisse der Subgruppenanalysen als nicht robust angesehen werden müssen.

### **Mortalität**

In der Safety-Population verstarben bis zum cut off am 15. Juni 2011 95 Patienten, 65 im Cabozantinib-Arm (30,4 %) und 30 im Placebo-Arm (27,5 %). Im Cabozantinib-Arm verstarb ein weiterer Patient, der die Studienmedikation nicht erhalten hatte und daher nicht in der Safety-Population ausgewertet wurde. Insgesamt 30 Patienten verstarben 30 Tage oder weniger nach der letzten Einnahme der Studienmedikation, 22 im Cabozantinib-Arm (10,3 %) und 8 (7,3 %) im Placebo-Arm. 10 Patienten (4,7 %) im Cabozantinib-Arm und 5 Patienten (5,6 %) im Placebo-Arm verstarben aufgrund einer Krankheitsprogression. Von den 10 aufgrund einer Krankheitsprogression verstorbenen Patienten im Cabozantinib-Arm wurden für 4 UE des Grades 5 berichtet, darunter 2 Patienten mit Multiorganversagen und jeweils ein Patient mit Hämoptyse und einer allgemeinen Verschlechterung des Gesundheitszustandes. Im Cabozantinib-Arm hatten darüber hinaus 12 Patienten folgende UE des Grades 5: plötzlicher Herztod, Blutung, septischer Schock durch Lungenentzündung, Sepsis und Multiorganversagen, Aspirationspneumonie, Lungenentzündung, erworbene tracheo-ösophageale-Fistel, Herzstillstand, akutes Lungenversagen, Folgeerkrankungen einer Speiseröhrenfistel, Atemversagen. Der Grund für einen weiteren im Cabozantinib-Arm aufgetretenen Todesfall war nicht weiter spezifiziert.

Von den 5 aufgrund einer Krankheitsprogression verstorbenen Patienten im Placebo-Arm wurden für 3 UE des Grades 5 berichtet, darunter Dysphagie, Herz-Lungen-Versagen und Pneumonie. Im Placebo-Arm hatten darüber hinaus 3 Patienten folgende UE des Grades 5: Schock, akutes Atemnotsyndrom, Pneumonie einschließlich allgemeiner Verschlechterung des Gesundheitszustandes.

## UE von besonderem Interesse

Als UE von besonderem Interesse wurden im CSR Nebenwirkungen untersucht, die im Zusammenhang mit VEGF-Inhibitoren stehen. Diese UE waren Hypertonie, Blutungen, Venenthrombose, gastrointestinale Perforation, gastrointestinale Fistel, abdominale / Beckenabszesse, nicht-gastrointestinale Fistel, arterielle Thrombose, Proteinurie, Wundkomplikation, Osteonekrose, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom. Alle diese UE traten im Cabozantinib-Arm häufiger auf als im Placebo-Arm (Tabelle 22).

Tabelle 22: UE, die im Zusammenhang mit einer VEGF-Hemmung stehen (Safety-Population)

UE-Kategorie	Cabozantinib (N=214), n (%)				Placebo (N=109), n (%)			
	CTCAE-Grad				CTCAE-Grad			
	Alle	3	4	5	Alle	3	4	5
Hypertonie	70 (32,7)	18 (8,4)	0	0	5 (4,6)	1 (0,9)	0	0
Blutungen	54 (25,2)	4 (1,9)	1 (0,5)	2 (0,9)	17 (15,6)	0	1 (0,9)	0
<b>Venenthrombose</b>	12 (5,6)	3 (1,4)	5 (2,3)	0	3 (2,8)	1 (0,9)	1 (0,9)	0
GI-Perforation	7 (3,3)	3 (1,4)	4 (1,9)	0	0	0	0	0
GI-Fistel	2 (0,9)	0	0	1 (0,5)	0	0	0	0
abdominaler / Beckenabszess	5 (2,3)	2 (0,9)	0	0	0	0	0	0
<b>Nicht-GI-Fistel</b>	8 (3,7)	2 (0,9)	1 (0,5)	1 (0,5)	0	0	0	0
<b>arterielle Thrombose</b>	5 (2,3)	2 (0,9)	0	0	0	0	0	0
Proteinurie	4 (1,9)	1 (0,5)	1 (0,5)	0	0	0	0	0
<b>Wundkomplikation</b>	4 (1,9)	2 (0,9)	0	0	1 (0,9)	0	0	0
<b>Osteonekrose</b>	3 (1,4)	1 (0,5)	0	0	0	0	0	0
PRES	1 (0,5)	0	1 (0,5)	0	0	0	0	0

Abkürzungen : PRES: posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, GI: Gastrointestinal

Die 4 Blutungen des Grades 3 bei Patienten des Cabozantinib-Arms waren eine Hämorrhoidenblutung, ein Kolon-Hämatom, eine Blutung eines Zwölffingerdarmgeschwürs und eine Darmblutung. Im Cabozantinib-Arm trat eine Hämoptyse des Grades 4 auf. Ein Patient des Cabozantinib-Arms verstarb an einer Luftröhrenblutung (UE des CTCAE-Grades 5) und ein Patient verstarb an einer Hämoptyse.

Im Cabozantinib-Arm erlebte ein Patient eine Lungenembolie vom CTCAE-Grad 3 und 5 Patienten eine Lungenembolie vom CTCAE-Grad 4. Zwei weitere Patienten des Cabozantinib-Arms hatten eine tiefe Venenthrombose des Grades 3. Im Placebo-Arm hatte ein Patient eine Lungenembolie vom Grad 3 und ein Patient eine Lungenembolie vom Grad 4.

Drei Patienten des Cabozantinib-Arms hatten eine gastrointestinale Perforation des CTCAE-Grades 3, davon eine perforierte Appendizitis, eine Magen-Perforation und eine Dickdarmperforation mit Bauchfellentzündung. Vier Patienten des Cabozantinib-Arms hatten eine gastrointestinale Perforation des CTCAE-Grades 4, davon eine Dickdarmperforation, ein Patient mit Pneumoperitoneum und zwei Patienten mit Bauchfellentzündung.

Zwei Patienten im Cabozantinib-Arm hatten eine tracheo-ösophageale Fistel des CTCAE-Grades 3, ein Patient hatte eine Trachealfistel des Grades 4 und ein Patient im Cabozantinib-Arm verstarb aufgrund einer erworbenen tracheo-ösophagealen Fistel und ein Patient verstarb an einer ösophagealen Fistel.

## 2.7. Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU

Der pU leitet aus den Daten der Studie XL184-301 einen geringen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation ab. Für die Subgruppen des ECOG-Status und RET-M918T-Mutationsstatus macht er unterschiedliche Ausmaße des Zusatznutzens geltend (Tabelle 23 und Tabelle 24).

Tabelle 23: Fazit des pU zu positiven und negativen Effekten

Positive Effekte	Negative Effekte
<b>Gesamtpopulation</b>	
<b>geringer</b> Zusatznutzen aufgrund PFS (statistisch signifikant) + OS (Trend)	<b>erheblicher</b> Schaden aufgrund (S)UE (pU: „diese lassen sich im Verlauf durch Dosisanpassungen gut kontrollieren“)
Morbidität und QoL (MDASI-THY) Ergebnisse teilweise statistisch signifikant	Morbidität und QoL (MDASI-THY) Ergebnisse teilweise statistisch signifikant
<b>Subpopulationen</b>	
<i>Patienten mit ECOG-PS <math>\geq 1</math></i>	
<b>beträchtlicher</b> Zusatznutzen aufgrund PFS (statistisch signifikant) + OS (statistisch signifikant)	wie Gesamtpopulation
<i>Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus</i>	
<b>beträchtlicher</b> Zusatznutzen aufgrund PFS (statistisch signifikant) + OS (statistisch signifikant)	wie Gesamtpopulation

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; MTC: Medullary thyroid cancer; RET-M918T: rearranged during transfection Condon 918 (besonders aggressive Form des MTC, welches mit einer schlechten Prognose bezüglich Progression und Überleben einhergeht)

Tabelle 24: Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens seitens des pU

Population	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamtpopulation	Beleg für geringen Zusatznutzen
Patienten mit ECOG-PS = 0	Beleg für geringen Zusatznutzen
Patienten mit ECOG-PS $\geq 1$	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus	Beleg für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus	Beleg für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Der pU begründet seine Einschätzung zusammengefasst wie folgt:

#### Gesamtpopulation

*Insgesamt zeigt sich für die Gesamtpopulation beim Gesamtüberleben ein statistisch nicht signifikanter Trend zum Vorteil von Cabozantinib, beim PFS ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib, teilweise Vorteile für Cabozantinib beim MDASI-THY für Morbidität und Lebensqualität und ein teils geringerer, teils größerer Schaden bei der Verträglichkeit.*

#### Patienten mit einem ECOG-PS = 0

*Insgesamt ergibt sich, für Patienten mit einem ECOG-PS = 0, für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo, für den Endpunkt PFS findet sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib, teilweise Vorteile für Cabozantinib beim MDASI-THY für Morbidität und Lebensqualität und ein teils geringerer, teils größerer Schaden bei Betrachtung der Verträglichkeitsendpunkte.*

#### Patienten mit einem ECOG-PS $\geq 1$

*Insgesamt ergeben sich, für Patienten mit einem ECOG-PS  $\geq 1$ , ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS, teilweise Vorteile für Cabozantinib beim MDASI-THY für Morbidität und Lebensqualität und ein teils geringerer, teils größerer Schaden bei der Verträglichkeit.*

#### Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus

*Insgesamt ergeben sich, für Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus, ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS, teilweise Vorteile für Cabozantinib beim MDASI-THY für Morbidität und ein teils geringerer, teils größerer Schaden bei Betrachtung der Verträglichkeitsendpunkte. Gerade die Patientengruppe mit positivem RET-M918T-Mutationstatus spielt klinisch eine bedeutende Rolle, da sie einen besonders aggressiven Krankheitsverlauf aufweisen.*

#### Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus

*Insgesamt ergibt sich, für Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus, für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo, für den Endpunkt PFS findet sich ein Trend für einen Vorteil von Cabozantinib, teilweise Vorteile für Cabozantinib beim MDASI-THY für Morbidität und ein größerer Schaden für Cabozantinib bei der Verträglichkeit.*

#### Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus

*Insgesamt ergibt sich, für Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus, für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo, für den Endpunkt PFS ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib, teilweise Vorteile für Cabozantinib beim MDASI-THY für Morbidität und Lebensqualität und ein größerer Schaden für Cabozantinib bei Betrachtung der Verträglichkeitsendpunkte.*

### 3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

#### 3.1. Design und Methodik der Studie XL184-301

Cabozantinib ist zugelassen für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. In der Fachinformation wird angemerkt, dass bei Patienten, deren Rearranged during Transfection (RET-) Mutationsstatus unbekannt oder negativ ist, vor der Entscheidung über die individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden sollte.

Die zugelassene empfohlene Dosis beträgt 140 mg einmal täglich, entsprechend 175 mg Cabozantinib L-malate salt weight. Diese Form und die entsprechenden Gewichtsangaben werden in der Studie XL184-301, im CSR, im Dossier und von daher auch in dieser Nutzenbewertung verwendet.

Die Zulassungsstudie XL184-301 ist eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, internationale, multizentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign, in der Patienten im 2:1-Verhältnis auf die 2 Behandlungsgruppen Cabozantinib (N=219) und Placebo (N=111) randomisiert wurden, wobei in beiden Behandlungsgruppen supportive Begleitbehandlungen erlaubt waren. Die Randomisierung wurde nach Alter ( $\leq 65$  /  $> 65$  Jahre) und nach Vorbehandlung mit einem Thyrosinkinase-Inhibitor (TKI) (ja / nein) stratifiziert. Die Studie blieb verblindet bis zum Zeitpunkt der Auswertung des primären Endpunktes (PFS). Die Studie läuft derzeit noch bis die notwendige Anzahl von Ereignissen für die Analyse des Gesamtüberlebens erreicht ist (lt. Fallzahlberechnung im Studienprotokoll nach 217 Todesfällen geplant, der laut pU Ende 2014 erreicht sein sollte). Eingeschlossen wurden Patienten mit histologisch bestätigtem nicht-resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom, was der Zulassungspopulation entspricht. Zudem galt das Kriterium ECOG  $\leq 2$ , wobei nur 6,1 % der Studienteilnehmer einen ECOG-Status = 2 bei Einschluss hatten.

Randomisierung, Verblindung und verdeckte Zuteilung wurden adäquat durchgeführt. Patienten, Untersucher und Studienzentren waren bis nach der primären Analyse verblindet (Auswertung des primären Endpunkts PFS und der sekundären bzw. explorativen Endpunkte Gesamtüberleben, Symptome, Aspekte zur Lebensqualität und Sicherheit zum 1. Datenschnitt am 15. Juni 2011). Während dieser Behandlungsphase der Studie wurde nach Auftreten einer Krankheitsprogression oder einer nicht-akzeptablen Toxizität die Gabe der Studienmedikation abgebrochen und ab diesem Zeitpunkt konnten die Patienten weitere Krebsbehandlungen nach Einschätzung des Arztes erhalten. Hiervon hatten zum Zeitpunkt der Primäranalyse 40 Patienten (18,3 %) im Cabozantinib- und 48 (43,2 %) im Placebo-Arm Gebrauch gemacht.

Fünf Monate nach Erreichen des PFS beim ersten Datenschnitt wurde die Studie entblindet. Nach der Entblindung wurde den Patienten in der Placebo-Gruppe erlaubt, eine andere Krebsbehandlung außer Cabozantinib zu wählen und Patienten in der Verum-Gruppe sollten weiterhin Cabozantinib gemäß den Vorgaben des Studienprotokolls erhalten, um die ursprünglich zugeteilten Behandlungsgruppen auch nach der primären Analyse aufrecht zu erhalten. Nach Beendigung der Behandlungsphase mit der Studienmedikation schloss sich eine Nach-

beobachtungsphase an, in der neben den anschließenden Krebsbehandlungen weiterhin die Mortalität erfasst wurde und die bis zum Erreichen der notwendigen Anzahl von Ereignissen für die geplante Analyse des Gesamtüberlebens weitergeführt wird (217 Todesfälle; erwartet erst für 2014). Eine zweite, nicht zuvor geplante Interimsanalyse für das Gesamtüberleben wurde zum Datenschnitt 15. Juni 2012 durchgeführt, bei der 72 Patienten (32,9 %) im Cabozantinib- und 58 (52,3 %) im Placebo-Arm weitere anschließende Krebsbehandlungen erhalten hatten.

Aufgrund dieses Designs und der Methodik ist auf Studienebene von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen. Jedoch sind die Aspekte wie die unterschiedlichen Anteile an weiteren nachfolgenden Krebsbehandlungen oder unterschiedliche Behandlungsdauern in den Studienarmen für die Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene relevant.

### **3.2. Endpunkte zur Wirksamkeit**

#### Mortalität

Gesamtmortalität war ein sekundärer Endpunkt, zu dem a priori konfirmatorische Auswertungen für eine Interimsanalyse zum Zeitpunkt der Primäranalyse der Studie (Analyse des PFS) und zu einer finalen Analyse geplant waren. Die finale Analyse steht noch aus, sie ist vorgesehen, wenn 217 Todesfälle eingetreten sind. Zum Zeitpunkt der geplanten, ersten Interimsanalyse (Datenschnitt 15. Juni 2011) war die Überlebenszeitanalyse noch „unreif“, der Informationsanteil („information fraction“) hinsichtlich der finalen Analyse betrug 44 % und das mediane Überleben im Placebo-Arm war noch nicht erreicht. Zudem waren auch hier schon die Anteile der Patienten, die eine nach der Studienmedikation weitere Krebstherapie erhielten, ungleich verteilt (18,3 % im Cabozantinib- und 43,2 % im Placebo-Arm), sodass das Verzerrungspotential als unklar einzuschätzen ist. Für die zweite, ungeplante Interimsanalyse zum OS lagen zwar mehr Informationen vor (information fraction: 75 %), allerdings muss das Verzerrungspotential als hoch eingestuft werden. Zudem wurden keine Angaben zur (medianen) Beobachtungsdauer gemacht und keine Rationale für diesen zweiten ungeplanten Datenschnitt gegeben. Inwieweit der im Placebo-Arm höhere Anteil an allen nachfolgenden weiteren Krebstherapien zusammen (52 % vs. 33 %), als auch der höhere Anteil speziell an TKI inklusive Vandetanib das Ergebnis des OS zuungunsten von Cabozantinib verzerrt, kann letztendlich, auch wegen der nicht eindeutigen Wirksamkeit der unterschiedlichen Therapien, nicht eindeutig eingeschätzt werden. Aus diesem Grund hat die EMA in ihrem Report eine spezielle Analyse der finalen OS-Daten mit Zensierungen zu diesen nachfolgenden Krebstherapien vom pU gefordert.

Zu beiden Datenschnitten am 15. Juni 2011 bzw. 15. Juni 2012 zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt in den Überlebenszeitanalysen zum OS: HR=0,98 (95 %-KI: 0,63;1,52, p=0,93) bzw. HR=0,83 (95 %-KI: 0,60;1,14, p=0,24).

Bei der zweiten, ungeplanten Interimsanalyse zum OS zeigten sich bei zwei Subgruppenmerkmalen Hinweise auf eine Effektmodifikation (mit p-Werten für Interaktion < 0,2) und zugleich qualitative Unterschiede bei den Ergebnissen (Tabelle 16). Beim a priori definierten Merkmal ECOG-Status 0 war der nicht statistisch signifikante Effektschätzer eher zuungunsten von Cabozantinib (HR=1,27), beim ECOG-Status  $\geq 0$  hingegen zeigte sich ein statistisch signifikan-

ter Effekt zugunsten von Cabozantinib mit einem HR=0,63 (95 %-KI: 0,42;0,95 p=0,025) und einem Beleg für eine Effektmodifikation mit p-Wert für Interaktion von 0,035.

Beim post hoc spezifizierten Merkmal positiver RET-M918T-Mutationsstatus zeigte sich ebenfalls abweichend vom Gesamteffekt ein statistisch signifikanter Vorteil im OS zugunsten von Cabozantinib mit einem HR=0,57 (95 %-KI: 0,34;0,96, p=0,031), während beim negativen und unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus die Effekte nicht statistisch signifikant waren und der Effektschätzer beim negativen Mutationsstatus eher zuungunsten von Cabozantinib (HR=1,23) lag. Allerdings ist die Reliabilität der RET-Mutationsstatus-Bestimmungen zu hinterfragen. Im EPAR der EMA auf S. 67f wird hierzu folgendes angemerkt: „Only a minority of patients had RET status determined on metastatic sites of disease. This raises concerns over the reliability of the RET mutation analysis procedures, in particular in patients reported as RET mutation negative. In effect, in 2 out of the 14 patients where primary tumour as well as metastatic tumour tissues were available, a discrepancy was observed in RET mutational status, being negative in the primary tumour and positive in the metastatic tissue. This supports the hypothesis that several patients classified as RET mutation negative actually could have acquired RET mutations in the course of disease as the result of further tissue dedifferentiation. Otherwise, the different RET status determination within one patient could also point toward a validation-problem of the RET mutation procedure. As the precise mechanism of action of cabozantinib on RET remains unclear, the impact of RET mutation status on the efficacy of cabozantinib needs to be further ascertained in a dose comparative study (XL-184-401).“ (CHMP, 2014). In den zum Dossier anteiligen Modulen geht der pU nicht weiter auf diesen Punkt ein, ebenso nicht, weshalb der spezielle RET-M918T-Mutationsstatus nicht zuvor als Subgruppenmerkmal spezifiziert worden war.

Bei den post hoc definierten explorativen Sensitivitätsanalysen (siehe Abschnitt 2.6, Mortalität) zeigten sich ungleich gerichtete Ergebnisse: statistisch signifikant kürzere Überlebenszeiten zuungunsten von Cabozantinib bei Patienten mit anschließender Krebstherapie oder bei Patienten ohne eine Dosisreduzierung. Hingegen fanden sich statistisch signifikant längere Überlebenszeiten zugunsten von Cabozantinib bei Patienten ohne anschließende Krebstherapie oder bei Patienten mit mindestens einer oder zwei Dosisreduzierungen.

#### Progressionsfreies Überleben (primärer Endpunkt)

Der Endpunkt PFS besteht aus den beiden Komponenten Mortalität und Tumorkläsionen aufgrund bildgebender Verfahren. Jedoch wird PFS in dieser Operationalisierung nicht als patientenrelevant angesehen und die Mortalität wurde separat bewertet. Als primärer Endpunkt der Studie wurde das Verzerrungspotential zwar bewertet und ist gering (u.a. auch, da der Unterschied bei weiteren nachfolgenden Krebstherapien vor Auftreten des PFS mit 9,6 % im Cabozantinib- und 17,1 % im Placebo-Arm als noch gering angesehen wird), aber die statistisch signifikanten Ergebnisse zugunsten Cabozantinibs werden bis auf folgenden Hinweis wegen der fehlenden Relevanz nicht weiter kommentiert. In der Subgruppe des ECOG-Status  $\geq 1$  ergeben sich für das PFS und das OS gleichgerichtete statistisch signifikante Effekte (HRPFS=0,36 bzw. HROS=0,63) zugunsten von Cabozantinib. In der Subgruppe der Patienten

mit ECOG-Status = 0 hingegen sind die Punktschätzer der Effekte nicht gleichgerichtet (HRPFS=0,26 ( $p < 0,0001$ ) bzw. HROS=1,27 ( $p = 0,38$ )).

#### Symptome und Beeinträchtigungen (mittels MDASI THY – explorative Endpunkte)

Erhoben wurden die Daten zur Symptomlast zu Baseline und zu Woche 12 und zu Woche 24 mittels des MDASI-THY. Das Verzerrungspotential ist hauptsächlich aufgrund der niedrigen und sehr variablen Antwortraten hoch, was der pU ebenso einschätzt. Die Daten sind aufgrund folgender Gründe nicht valide und angemessen zu interpretieren: hohe Anzahl fehlender Angaben, nicht nachvollziehbares Subsample von Patienten, von denen letztlich vollständige Verlaufsdaten zur Verfügung gestanden hätten, und Imbalancen zwischen den Gruppen hinsichtlich der medianen Dauer der Behandlung mit der Studienmedikation (6,7 Monate im Cabozantinib-Arm vs. 3,4 Monate im Placebo-Arm), die letztlich die abfallenden und unterschiedlichen Rücklaufquoten maßgeblich bedingt haben dürften. Wenn die Behandlung aufgrund anderer Gründe als der Krankheitsprogression abgebrochen worden war, wurden in dieser eher kleinen Patientengruppe bis zur dokumentierten Krankheitsprogression jedoch weiterhin alle 12 Wochen der MDASI-THY erhoben. Deshalb waren die Daten für eine belastbare Aussage zur Symptomlast nicht verwertbar.

Neben diesen allein schon die Validität beschränkenden Punkten wäre eine Interpretierbarkeit der Ergebnisse zusätzlich erschwert, da keine Sub- und Summenscores berichtet wurden, sondern die 25 Fragen einzeln und für jeweils 2 Zeitpunkte (Veränderung von Baseline zu Woche 12 und zu Woche 24) im Nachhinein getestet wurden. Allein dies ergibt ein multiples Testproblem von 50 unadjustierten Tests. Für die Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen mit ihren 22 unterschiedlichen Merkmalen ergab dies eine Vielzahl weiterer Tests, deren Ergebnisse und deren dabei teilweise zufallsbedingt auftretenden Hinweise auf Effektmodifikationen, nicht mehr sinnvoll zu interpretieren gewesen wären.

#### Lebensqualität

Fragen zu Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens wurden ebenfalls mit dem MDASI-THY-Fragebogen erhoben. Die sechs Items der Subskala „interference items“ beinhalten Aspekte, die auch im weiteren Sinne der Lebensqualität zugerechnet werden können. Somit gelten hinsichtlich des Verzerrungspotentials und der Validität der Daten die gleichen Limitationen wie oben bei den Symptomen, sodass die Daten zur Lebensqualität nicht angemessen zu interpretieren sind.

### 3.2.1. Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Der wichtigste patientenrelevante und valideste bzw. objektivste Wirksamkeitsendpunkt der dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden Zulassungsstudie war die Gesamtmortalität (OS). Bei der ersten a priori geplanten Zwischenauswertung wird für den Endpunkt allerdings von einem unklaren Verzerrungspotential ausgegangen. Der Informationsanteil hinsichtlich der finalen geplanten Analyse des OS betrug lediglich 44 % der in der Fallzahlplanung anvisierten 217 Todesfälle. Bei der zweiten ungeplanten Zwischenauswertung (Datenschnitt ein Jahr nach der ersten Auswertung) wird für den Endpunkt von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen, der Informationsanteil betrug 75 % der geplanten Fallzahl. Da bei dieser ungeplanten zweiten Interimsanalyse die zuvor geplanten p-Werteniveaus für die Analysen nicht korrigiert wurden, wird das  $\alpha$ -Gesamtfehlerniveau für die zukünftigen finalen Analysen nicht eingehalten werden. Die Ergebnisse zu diesen beiden Interimsanalysen ergaben jeweils für die Gesamtstudienpopulation keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Cabozantinib (1. Interimsanalyse: 30,1 % Todesfälle im Cabozantinib-Arm vs. 27,0 % im Placebo-Arm; 2. Interimsanalyse: 47,0 % vs. 53,2 %). In der Studie war zwar kein Cross-over bei der Behandlung mit der Studienmedikation vorgesehen (nach Entblindung noch mit Studienmedikation behandelte Patienten erhielten im Placebo-Arm kein Cabozantinib und Patienten im Verum-Arm sollten weiterhin Cabozantinib gemäß Studienprotokoll einnehmen). Der Anteil an nachfolgend weiteren Krebstherapien war jedoch unterschiedlich (52 % im Placebo-Arm vs. 33 % im Cabozantinib-Arm). Dies ist bei der Bewertung der Ergebnisse zu berücksichtigen, wobei aufgrund der möglichen vielfältigen Krebstherapien die Richtung der potentiellen Verzerrung nicht eindeutig zuungunsten von Cabozantinib eingeschätzt werden kann. Der pU legte hierzu erst post hoc definierte explorative Sensitivitätsanalysen vor, die aufgrund der ungleich gerichteten Effekte ebenso auf diese Verzerrung hinweisen: bei der zweiten Interimsanalyse ergab sich bei Patienten mit anschließender Krebstherapie eine statistisch signifikant kürzere Überlebenszeit zuungunsten von Cabozantinib (HR=1,74) und bei Patienten ohne anschließende Krebstherapie eine statistisch signifikant längere Überlebenszeit zugunsten von Cabozantinib (HR=0,60).

Im Gegensatz zu den nicht signifikanten Ergebnissen in der Gesamtgruppe ergab sich in der zweiten Interimsanalyse des OS beim ECOG-Status  $\geq 1$  ein Beleg für eine Effektmodifikation mit einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil zugunsten von Cabozantinib (58,9 % Todesfälle und eine mediane Überlebenszeit von 78 Wochen im Cabozantinib-Arm vs. 72,0 % und 57 Wochen im Placebo-Arm). Beim post hoc spezifizierten Merkmal positiver RET-M918T-Mutationsstatus zeigte sich bei einem Hinweis auf eine Effektmodifikation ebenfalls abweichend vom Gesamteffekt ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil zugunsten von Cabozantinib (38,3 % Todesfälle und eine mediane Überlebenszeit von 147 Wochen im Cabozantinib-Arm vs. 60,0 % und 82 Wochen im Placebo-Arm). Beim übergeordneten und a priori definierten RET-Mutationsstatus fand sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Allerdings hinterfragt die EMA die Reliabilität der RET-Mutationsstatus-Bestimmungen, da nur bei einem kleineren Teil der Patienten der RET-Status aus Metastasengewebe bestimmt wurde. Bei Patienten mit Bestimmungen sowohl im primären Tumor- als auch im Metastasengewebe gab es abweichende Ergebnisse in beiden Gewebeproben, sodass eine Bestimmung in beiden Tumorgewebetypen notwendig ist, um den RET-Status valide bestimmen zu können. Dies gilt

besondere bei Patienten, die nur aufgrund einer negativen Primärtumorprobe als insgesamt negativ klassifiziert wurden.

Der primäre Endpunkt der Studie (PFS) wird als nicht patientenrelevant angesehen. Die Daten zu den Symptomen und zu den Beeinträchtigungen des alltäglichen Lebens (vom pU der Kategorie Lebensqualität zugeordnet) sind aufgrund methodischer Limitationen als nicht valide einzustufen. Deshalb werden die Ergebnisse dieser weiteren Wirksamkeitsendpunkte nicht als unmittelbar relevant angesehen und in der Nutzenbewertung nur ergänzend deskriptiv im Kapitel 2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen dargestellt.

Aufgrund der zahlreichen Dosisanpassungen und -unterbrechungen (siehe Abschnitt 2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 3.3 Sicherheit) hinterfragt die EMA, ob die für die vom pU zur Zulassung vorgeschlagene Dosierung von 175 mg Cabozantinib pro Tag angesichts der Studiendaten angemessen ist, da es nicht möglich sei Wirksamkeit und Dosis zu korrelieren. (lt. EPAR, S. 67: "...serious concerns were raised regarding the appropriateness of the dose proposed for registration. From the data presented to date, it is not possible to correlate efficacy and dose. Based on efficacy data alone, it is not clear whether a lower dose than the MTD could be equally effective." (CHMP, 2014)). In den vom pU durchgeführten Sensitivitätsanalysen ergeben sich gegensätzliche Effekte: Patienten ohne eine Dosisreduzierung hatten ein statistisch signifikant schlechteres Überleben unter Cabozantinib (HR: 2,02), hingegen zeigte sich für Patienten mit mindestens einer bzw. zwei Dosisreduzierungen ein statistisch längeres Überleben (HR: 0,46 bzw. HR: 0,10). Zu beachten ist jedoch, dass die Fallzahlen in den Behandlungsarmen der jeweiligen Subgruppen teilweise sehr klein sind und die Ergebnisse somit eine geringe Präzision mit breiten Konfidenzintervallen aufweisen und diese Analysen vorab nicht geplant waren. Aufgrund der nicht eindeutigen Ergebnisse machte die EMA dem pU bei der bedingten Zulassung die Auflage eine weitere, dosis-vergleichende Studie (140 mg/d vs. 60 mg/d freebase equivalent weight entsprechend 175 mg/d vs. 75 mg/d L-malate-Salz) durchzuführen, um offene Fragen zur Dosis, zur Sicherheit und zur Wirksamkeit, insbesondere auch hinsichtlich des RET- und RAS-Mutationsstatus, zu klären. Lt. Angaben aus einem Studienregister ist der Einschluss von 112 Patienten mit direktem Vergleich zweier Dosierungen ohne andere Vergleichstherapie geplant, als Endpunkte sind PFS, ORR und Safety angegeben jedoch kein OS (Clinical Trials Exelixis).

### 3.3. Sicherheit

In der Fachinformation wird angemerkt, dass damit zu rechnen ist, dass die Mehrzahl der Patienten eine oder mehrere Dosisanpassungen (Dosisenkung und/oder Dosisunterbrechung) aufgrund von Toxizitäten benötigt. Die Patienten müssen deshalb in den ersten acht Wochen der Behandlung engmaschig überwacht werden. Das Verzerrungspotential wird für die Relativen Risiken anhand der rohen Ereignisraten als hoch eingestuft.

Die Erhebung der UE erfolgte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) unter Verwendung der Systemorganklasse (SOC) und den Preferred Terms (PT). Die mediane Dauer der Exposition mit der Studienmedikation bis zum cut off am 15. Juni 2011 war 203 Tage für den Cabozantinib-Arm gegenüber 105 Tage für den Placebo-Arm. UE wurden von der erstmaligen Verabreichung der Studienmedikation bis zu 30 Tage nach Verabreichung der letzten Studienmedikation bzw. bis zum cut off erfasst. Die Analyse der UE wurde anhand der Safety-Population durchgeführt, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosierung einer Studienmedikation erhalten hatten (N=323). Im Placebo-Arm erlebten 103 Patienten (94,5 %) und im Cabozantinib-Arm 214 Patienten (100 %) ein UE. Die fünf häufigsten UE in der Cabozantinib-Gruppe bezogen auf die PT waren Durchfall (63,1 % bei Patienten in der Cabozantinib-Gruppe vs. 33,0 % der mit Placebo behandelten Patienten), palmoplantares Erythrodysesthesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom) (50,0 % vs. 1,8 %), Gewichtsabnahme (47,7 % vs. 10,1 %), verminderter Appetit (45,8 % vs. 15,6 %) und Übelkeit (43,0 % vs. 21,1 %). Im Cabozantinib-Arm trat das erste UE statistisch signifikant früher auf als im Placebo-Arm (Median 3 Tage vs. 9 Tage,  $p < 0,0001$ ).

Die fünf häufigsten UE der CTCAE-Grade 3 oder 4 waren im Cabozantinib-Arm Durchfall (15,9 % vs. 1,8 %), Hand-Fuß-Syndrom (12,6 % vs. 0 %), Fatigue (9,3 % vs. 2,8 %), Hypokalzämie (9,3 % vs. 4,6 %) und Hypertonie (7,9 % vs. 0 %). Im Placebo-Arm gab es im Vergleich zum Cabozantinib-Arm eine höhere Inzidenz von Grad 3/4 Dyspnoe (2,3 % vs. 10,1 %) und erhöhter Blutamylase (2,8 % vs. 7,3 %). Im Cabozantinib-Arm trat das erste UE statistisch signifikant früher auf als im Placebo-Arm (Median 43 Tage vs. 188 Tage,  $p < 0,0001$ ).

SUE traten bei 42,1 % der Patienten im Cabozantinib-Arm und bei 22,9 % der Patienten im Placebo-Arm auf. Die häufigsten SUE bezogen auf die SOC waren im Cabozantinib-Arm Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (14,0 % bei Cabozantinib-behandelten Patienten vs. 3,7 % bei Patienten des Placebo-Arms), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (13,6 % vs. 5,5 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (11,2 % vs. 6,4 %) und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (10,3 % vs. 5,5 %). Die fünf häufigsten PT waren im Cabozantinib-Arm Pneumonie (3,3 % vs. 2,8 %), Schleimhautentzündung (2,8 % vs. 0 %), Hypokalzämie (2,8 % vs. 0 %), Dysphagie (2,3 % vs. 1,8 %) und Dehydration (2,3 % vs. 0,9 %). SUE die im Cabozantinib-Arm mindestens 2 Prozentpunkte häufiger auftraten als im Placebo-Arm waren Schleimhautentzündung (2,8 % vs. 0 %), Hypokalzämie (2,8 % vs. 0 %), Lungenembolie (2,3 % vs. 0 %) und Hypertonie (2,3 % vs. 0 %). In der Placebo-Gruppe gab es eine höhere Inzidenz von Dyspnoe (0,9 % vs. 5,5 %) und erhöhter Amylase im Blut (0,5 % vs. 0,9 %). Im Cabozantinib-Arm trat das erste SUE statistisch signifikant früher auf als im Placebo-Arm (Median 474 Tage vs. Median nicht erreicht,  $p < 0,0315$ ).

UE, die zu Dosismodifikationen führten, traten bei 86,4 % der Patienten im Cabozantinib-Arm und bei 22,0 % der Patienten im Placebo-Arm auf. Die fünf häufigsten UE, die im Cabozantinib-Arm zu einer Dosismodifikation führten, waren Hand-Fuß-Syndrom (28,0 % im Cabozantinib-Arm vs. 0 % im Placebo-Arm), Durchfall (19,2 % vs. 1,8 %), Fatigue (13,1 % vs. 2,8 %), Gewichtsabnahme (12,6 % vs. 0 %) und verminderter Appetit (11,7 % vs. 0,9 %). Im Cabozantinib-Arm trat das erste UE, das zu einer Dosismodifikation führte, statistisch signifikant früher auf als im Placebo-Arm (Median 28 Tage vs. Median nicht erreicht,  $p < 0,0001$ ).

UE, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führten, traten bei 15,4 % der Patienten im Cabozantinib-Arm und bei 8,3 % der Patienten im Placebo-Arm auf. Die fünf häufigsten UE, die im Cabozantinib-Arm zu einer Dosismodifikation führten, waren erhöhte Lipase (1,4 % im Cabozantinib-Arm vs. 2,8 % im Placebo-Arm), Hypokalzämie (1,4 % vs. 0 %), Hand-Fuß-Syndrom (1,4 % vs. 0 %), Durchfall (0,9 % vs. 0 %) und Übelkeit (0,9 % vs. 0 %). Die mediane Zeit bis zum Abbruch der Studienmedikation war bis zum cut off noch nicht erreicht.

In der Safety-Population verstarben bis zum cut off am 15. Juni 2011 95 Patienten, 65 im Cabozantinib-Arm (30,4 %) und 30 im Placebo-Arm (27,5 %). Im Cabozantinib-Arm verstarb ein weiterer Patient, der die Studienmedikation nicht erhalten hatte und daher nicht in der Safety-Population ausgewertet wurde. Insgesamt 30 Patienten verstarben 30 Tage oder weniger nach der letzten Einnahme der Studienmedikation, 22 im Cabozantinib-Arm (10,3 %) und 8 (7,3 %) im Placebo-Arm. 10 Patienten (4,7 %) im Cabozantinib-Arm und 5 Patienten (5,6 %) im Placebo-Arm verstarben aufgrund einer Krankheitsprogression. Von den 10 aufgrund einer Krankheitsprogression verstorbenen Patienten im Cabozantinib-Arm wurden für 4 UE des Grades 5 berichtet, darunter 2 Patienten mit Multiorganversagen und jeweils ein Patient mit Hämoptyse und einer allgemeinen Verschlechterung des Gesundheitszustandes. Im Cabozantinib-Arm hatten darüber hinaus 12 Patienten folgende UE des Grades 5: plötzlicher Herztod, Blutung, septischer Schock durch Lungenentzündung, Sepsis und Multiorganversagen, Aspirationspneumonie, Lungenentzündung, erworbene tracheoösophageale-Fistel, Herzstillstand, akutes Lungenversagen, Folgeerkrankungen einer Speiseröhrenfistel, Atemversagen. Der Grund für einen weiteren im Cabozantinib-Arm aufgetretenen Todesfall war nicht weiter spezifiziert. Von den 5 aufgrund einer Krankheitsprogression verstorbenen Patienten im Placebo-Arm wurden für 3 UE des Grades 5 berichtet, darunter Dysphagie, Herz-Lungen-Versagen und Pneumonie. Im Placebo-Arm hatten darüber hinaus 3 Patienten folgende UE des Grades 5: Schock, akutes Atemnotsyndrom, Pneumonie einschließlich allgemeiner Verschlechterung des Gesundheitszustandes.

Als UE von besonderem Interesse wurden im CSR Nebenwirkungen untersucht, die im Zusammenhang mit VEGF-Inhibitoren stehen. Diese UE waren Hypertonie, Blutungen, Venenthrombose, gastrointestinale Perforation, gastrointestinale Fistel, abdominale / Beckenabszesse, nicht-gastrointestinale Fistel, arterielle Thrombose, Proteinurie, Wundkomplikation, Osteonekrose, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom. Alle diese UE traten im Cabozantinib-Arm häufiger auf als im Placebo-Arm. Neben den vom pU bereits untersuchten UE von besonderem Interesse, die mit VEGF-Inhibitoren in Zusammenhang stehen, werden im EPAR weitere UE von besonderem Interesse beschrieben: Hepatotoxizität, Pankreatitis, Hand-Fuß-Syndrom, Gewichtsverlust, Mukositis, Pneumonie, Hypokalzämie, erhöhtes Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH), QT-Zeit-Verlängerung und kardiale Ereignisse. Im EPAR ist

weiter berichtet, dass hepatozelluläre Toxizität im Cabozantinib-Arm häufiger auftrat als im Placebo-Arm (2,8 % vs. 0,9 %). Es gab jeweils einen Fall von Leberversagen des CTCAE-Grades 5 im Cabozantinib-Arm und im Placebo-Arm. Vier der 6 Patienten des Cabozantinib-Arms, bei denen hepatozelluläre Toxizitäten auftraten, hatten Lebermetasten. Auch Pankreatitis trat im Cabozantinib-Arm häufiger auf als im Placebo-Arm (2,3 % vs. 0,9 %). Alle Pankreatitis-Ereignisse des CTCAE-Grades 3 im Cabozantinib-Arm (1,4 %) wurden als SUE berichtet. Pankreatitis des Grades 4 oder 5 trat nicht auf. Das Hand-Fuß-Syndrom trat im Cabozantinib-Arm sehr häufig auf (50 %, davon 12,6 % Grad 3, vs. 1,8 % im Placebo-Arm). Es gab kein UE Hand-Fuß-Syndrom der Grade 4 oder 5. Gewichtsverlust trat im Cabozantinib-Arm häufiger auf als im Placebo-Arm (47,7 % vs. 10,1 %; Grad 3: 4,7 % vs. 0 %). Es trat kein Gewichtsverlust als SUE auf. Gewichtsverlust führte bei 12,6 % der Patienten des Cabozantinib-Arms und bei keinem Patienten im Placebo-Arm zu einer Dosismodifikation. 58,0 % der Patienten des Cabozantinib-Arms und 6,5 % der Patienten des Placebo-Arms erlebten eine Mukositis. Die häufigsten assoziierten PT im Cabozantinib-Arm waren Stomatitis (29,0 %) und Schleimhautentzündung (23,4 %). Pneumonie trat sowohl im Cabozantinib-Arm als auch im Placebo-Arm bei 3,7 % der Patienten auf. Aspirationspneumonie (2,8 % vs. 0,9 %), Bronchopneumonie (0,9 % vs. 0 %), Pneumonitis (0,9 % vs. 0 %), Lungeninfiltration (0,5 % vs. 0 %) und bakterielle Pneumonie (0,5 % vs. 0 %) traten im Cabozantinib-Arm häufiger auf. Hypokalzämie trat im Cabozantinib-Arm häufiger auf als im Placebo-Arm (21,0 % vs. 4,6 %). Sechs Fälle von Hypokalzämie wurden im Cabozantinib-Arm als SUE berichtet (2,8 %). Erhöhtes TSH kam im Cabozantinib-Arm häufiger vor als im Placebo-Arm (13,1 % vs. 2,8 %). Es gab keine UE erhöhtes TSH der Grade 3 oder höher. Zum Tag 29 zeigte sich für Patienten im Cabozantinib-Arm eine Veränderung der QTc-Zeit im Vergleich zum Ausgangswert zum Tag 29 im Vergleich zum Placebo-Arm: 11,5 ms im Cabozantinib-Arm vs. 1,7 ms im Placebo-Arm 2 Stunden nach der Einnahme, 8,4 ms vs. -0,8 ms 4 Stunden nach der Einnahme und 7,9 ms vs. -2,3 ms 6 Stunden nach der Einnahme. Insgesamt 5 Patienten im Cabozantinib-Arm erlebten eine QT-Zeit-Verlängerung (3 vom Grad 1, 1 vom Grad 2). Im EPAR wird zu QT-Zeit-Verlängerungen angemerkt: „No increase in QTcF change from baseline (ie, delta-QTcF) for cabozantinib-treated subjects was seen on Day 1, but a significant increase was seen on Day 29 for the cabozantinib arm versus placebo: +11.5 ms in the cabozantinib group vs. 1.7 ms in the placebo group 2 hours post-dose, 8.4 ms vs -0.8 ms 4 hours post-dose and 7.9 vs -2.3 ms 6 hours post-dose. Overall, these results suggest a mild to moderate increase of mean QTcF at day 29 (where steady state plasma concentrations of cabozantinib have been reached) of 10 ms (upper bound of one-sided 95% CI <15 ms) from baseline. A total of 5 patients treated with cabozantinib in the XL184-301 study experienced QT prolongations (3 of grade 1; 1 of grade 2). This effect was not associated with a change in cardiac wave form morphology or new rhythms. No cabozantinib-treated subjects had a QTcF >500 ms (see SmPC section 4.8)“ (CHMP, 2014).

### 3.3.1. Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Um den Effekt der längeren Dauer der Exposition in der Cabozantinib-Gruppe zu berücksichtigen, führte der pU post hoc eine Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE durch. Diese Überlebenszeitanalysen können aufgrund des Abbruchs der Beobachtung infolge Krankheitsprogression zu einer informativen (differentiellen) Zensierung und somit auch zu einer Verzerrung geführt haben. In beiden Analysearten, d.h. die mittels Relativen Risiken anhand roher Raten und die zeitadjustierten Auswertungen, zeigten sich in den zusammengefassten UE-Kategorien statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Cabozantinib. Zudem wurden für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE post hoc Subgruppenanalysen erstellt. Diese sind aufgrund der geringen Fallzahl als nicht robust zu werten.

Im Placebo-Arm erlebten 103 Patienten (94,5 %) und im Cabozantinib-Arm 214 Patienten (100 %) ein UE. Die fünf häufigsten UE in der Cabozantinib-Gruppe bezogen auf die PT waren Durchfall, palmoplantares Erythrodyästhesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom), Gewichtsabnahme, verminderter Appetit und Übelkeit. Im Cabozantinib-Arm trat das erste UE statistisch signifikant früher auf als im Placebo-Arm. Auch SUE traten im Cabozantinib-Arm häufiger auf als im Placebo-Arm. Die SUE mit einem medianen Beginn innerhalb der ersten 30 Tage der Studienbehandlung waren abdominale Schmerzen, Hypokalzämie, Thrombozytopenie, Bluthochdruck, Erbrechen, Hand-Fuß-Syndrom und Hypokaliämie. Die mediane Zeit bis zur ersten GI-Perforation, GI-Fistel und intra-abdominalem / Beckenabszess lag bei jeweils 7, 29 und 2 Wochen. Der EPAR macht darauf aufmerksam, dass mindestens die Hälfte der SUE während der ersten zwei Behandlungsmonate auftrat, in denen die meisten Patienten noch die höhere Dosis Cabozantinib erhielten, und dass die Häufigkeit von SUE mit abnehmender Dosisintensität sank: 29 % der Patienten mit einer Dosis von 175 mg erlebten ein SUE im Vergleich zu 22 % bzw. 17 % der Patienten mit einer Dosis von 125 bzw. 75 mg. Es zeigte sich ein Trend für eine höhere Rate an SUE bei Patienten, die mindestens 75 Jahre alt waren im Vergleich zu Patienten, die 74 Jahre oder jünger waren (61,5 % vs. 40,1 %).

Vor dem Hintergrund der hohen Rate an UE in den ersten 8 Wochen der Behandlung und der hohen Rate an Dosismodifikationen, hielt die EMA im Kontext der conditional Market Authorisation eine Dosisvergleichsstudie von Cabozantinib in der Dosierung 140 mg vs. 60 mg<sup>4</sup> bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom für erforderlich (lt. EPAR S. 102: „From a methodological point of view the dose selection is considered acceptable as based on the results of the phase I XL184-001 study, employing a classical dose finding approach. However, only two dose levels (175 mg and 250 mg OD) have been evaluated with the capsule formulation. In view of such findings, further data should confirm if the benefit-risk balance cannot be improved using a lower dose.“ (CHMP, 2014)). Diese Studie begann im Juni 2014, das voraussichtliche Ende der Studie wird derzeit auf September 2017 geschätzt (Clinical Trials Exelixis).

---

<sup>4</sup> 140mg/d vs. 60 mg/d freebase equivalent weight entsprechend 175 mg/d vs. 75 mg/d L-malate-Salz.

#### **4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Behandlung mit Cabozantinib sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der mit der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs Erfahrung hat.

Es ist damit zu rechnen, dass die Mehrzahl der mit Cabozantinib behandelten Patienten eine oder mehrere Dosisanpassungen (Dosisenkung und/oder Dosisunterbrechung) aufgrund von Toxizitäten benötigt. Die Patienten müssen deshalb in den ersten acht Wochen der Behandlung engmaschig überwacht werden.

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

## 5. Zusammenfassung der Bewertung

Cabozantinib ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der Tyrosinkinase-Inhibitoren und ist zugelassen für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Die lt. Zulassung empfohlene Dosierung beträgt 140 mg einmal täglich (entsprechend 175 mg L-malate-Salz). In der Fachinformation wird darauf hingewiesen, dass damit zu rechnen ist, dass die Mehrzahl der Patienten eine oder mehrere Dosisanpassungen (Dosisenkung und/oder Dosisunterbrechung) aufgrund von Toxizitäten benötigt. Die Patienten müssen deshalb in den ersten acht Wochen der Behandlung engmaschig überwacht werden. Außerdem wird angemerkt, dass bei Patienten, deren Rearranged during Transfection (RET-) Mutationsstatus unbekannt oder negativ ist, vor der Entscheidung über die individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden sollte.

Die für diese Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse der Studie XL184-301 werden in der folgenden Tabelle 25 unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Cabozantinib ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 25: Zusammenfassende Darstellung der relevanten Studienergebnisse

Endpunkt	Cabozantinib 175 mg <sup>1)</sup> vs. Placebo	Effekt
<b>Mortalität</b>		
1. Interimsanalyse <sup>2)</sup>		
Tod jeglicher Ursache n (%)	66 (30,1) vs. 30 (27,0)	↔
Mediane Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Monate)	21,1 vs. n.d. <sup>3)</sup>	
2. Interimsanalyse <sup>4)</sup>		
Tod jeglicher Ursache n (%)	103 (47,0) vs. 59 (53,2)	↔
Mediane Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Monate)	26,0 vs. 20,3	
<b>Morbidität</b>		
Von 19 einzelnen Symptomen, Veränderungen zu Baseline, Angabe als Effektgröße:		
Hitzegefühle (zu Woche 12)	-0,33	↑
Herzrasen (zu Woche 12)	-0,48	↑
Kurzatmigkeit (zu Woche 12 / zu Woche 24)	-0,32 / -0,63	↑
Vergesslichkeit (zu Woche 12)	0,36	↓
Appetitlosigkeit (zu Woche 12)	0,79	↓
Übelkeit (zu Woche 12 / zu Woche 24)	0,78 / 0,64	↓
Mundtrockenheit (zu Woche 12 / zu Woche 24)	0,61 / 0,43	↓
Probleme durch Frösteln (zu Woche 12 / zu Woche 24)	0,56 / 0,82	↓
Übrige 11 Symptome		↔

Endpunkt	Cabozantinib 175 mg <sup>1)</sup> vs. Placebo	Effekt
<b>Lebensqualität</b>		
Von 6 einzelnen Beeinträchtigungen des alltäglichen Lebens, Veränderungen zu Baseline, Angabe als Effektgröße: Beziehungen zu anderen Menschen (zu Woche 12) Übrige 5 Beeinträchtigungen	0,37	↓ ↔
<b>Unerwünschte Ereignisse<sup>5)</sup></b> Patienten mit mindestens einem...		
UE n (%)	214 (100) vs. 103 (94,5)	↓
UE der NCI-CTCAE-Grade 3 oder 4 n (%)	163 (76,2) vs. 41 (37,6)	↓
SUE n (%)	90 (42,1) vs. 25 (22,9)	↓
UE, das zu einer Dosismodifikation führte n (%) <sup>6)</sup>	185 (86,4) vs. 24 (22,0)	↓
UE, das zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führte n (%)	33 <sup>7)</sup> (15,4) vs. 9 (8,3)	↔
UE von besonderem Interesse 12 UE, die im Zusammenhang mit VEGF-Inhibitoren stehen (Details s. Tabelle 22)	größere Anteile an UE im Cabozantinib-Arm bei allen 12 besonderen UE	-

<sup>1)</sup> Dosis zu Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation; Dosisanpassungen waren im Verlauf der Studie möglich. Die Angaben im Studienbericht basieren auf 175 mg L-malate salt weight, das 138 mg freebase equivalent weight entspricht. Die von den EMA zugelassene empfohlene Dosis ist 140 mg freebase equivalent weight.

<sup>2)</sup> A priori geplant, Datenschnitt 15.06.2011.

<sup>3)</sup> Nicht berechenbar, da medianes Überleben zum Datenschnitt am 15.06.2011 noch nicht erreicht.

<sup>4)</sup> Post-hoc Analyse, Datenschnitt 15.06.2012.

<sup>5)</sup> Erfasst jeweils bis 30 Tage nach Ende der Behandlung mit der Studienmedikation; die mediane Dauer der Exposition mit der Studienmedikation war 203 Tage (6,7 Monate) für den Cabozantinib-Arm und 105 Tage (3,4 Monate) für den Placebo-Arm.

<sup>6)</sup> Dosisunterbrechung und/oder Dosisreduktion.

<sup>7)</sup> In Tabelle 11 beträgt die Anzahl der Patienten, die aufgrund von UE die Einnahme der Studienmedikation abbrachen, 35 (16,0 %). In Tabelle 18 im Kapitel zur Sicherheit wurden 2 Patienten weniger berücksichtigt. Diese Patienten hatten ein UE, das nach mehr als 30 Tagen zum endgültigen Abbruch der Therapie mit der Studienmedikation führte. Für diese 2 Patienten war vermutlich zunächst eine Unterbrechung der Therapie mit der Studienmedikation dokumentiert worden.

Abkürzungen: -: keine statistischen Tests; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis, W: Woche

## Referenzen

**Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS, Chou C, Harle MT, Morrissey M, et al.** Assessing symptom distress in cancer patients: the M. D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer* 2000; 89 (7): 1634-46.

**ClinicalTrials Exelixis.** A Study of Two Different Doses of Cabozantinib (XL184) in Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer (NCT01896479), Last Updated: 06.02.2014. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01896479> [Zugriff am 22.10.2014]

**Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).** CHMP assessment report. Cometriq. 19 Dezember 2013. London EMA, 2014.

**Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO 2013; 2: 1-125.

**Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45 (2): 228-47.

**Gning I, Trask PC, Mendoza TR, Harle MT, Gutierrez KA, Kitaka SA, et al.** Development and initial validation of the thyroid cancer module of the M. D. Anderson Symptom Inventory. *Oncology* 2009; 76 (1): 59-68.

**Herold G.** Innere Medizin. Köln: Verl G Herold, 2014.

**Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al.** Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009; 19 (6): 565-612.

**National Cancer Institute (NCI).** Medullary Thyroid Cancer (PDQ). Bethesda: NCI, 2014. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/thyroid/HealthProfessional/page7#Reference7.2> [Zugriff am 20.10.2014]

**The University of Texas MD Anderson Cancer Center.** The MD Anderson Symptom Inventory Thyroid Cancer Module (MDASI-ThHY. Houston: MD Anderson Cancer Center, 2014. <http://www.mdanderson.org/education-and-research/departments-programs-and-labs/departments-and-divisions/symptom-research/symptom-assessment-tools/mdasi-thy.html> [Zugriff am 20.10.2014]

**Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al.** New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 (3): 205-16.

## Anhang

Tabelle 26: Veränderung von Symptomen und Beeinträchtigung von Baseline zu Woche 12 und Woche 24 für die 19 Symptom-Fragen des MDASI-THY-Fragebogeninstruments

Cabozantinib					Placebo				
Studienbeginn	Woche 12	Veränderung	Woche 24	Veränderung	Studienbeginn	Woche 12	Veränderung	Woche 24	Veränderung
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (95 %-KI) Effektstärke <sup>1)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>	n MW (SD)	n MW (95 %-KI) Effektstärke <sup>1)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (95 %-KI) Effektstärke <sup>1)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>	n MW (SD)	n MW (95 %-KI) Effektstärke <sup>1)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>
<b>Frage 1: Schmerzen</b>									
195 2,49 (2,63)	174 3,76 (2,99)	155 1,34 (0,88;1,79) 0,50 <0,0001	136 3,00 (2,98)	120 0,94 (0,40;1,49) 0,35 0,0009	101 2,44 (2,73)	82 2,99 (2,90)	76 0,87 (0,28;1,46) 0,33 0,0045	33 2,12 (2,27)	31 0,97 (0,27;1,67) 0,36 0,0083
Unterschiede zwischen Gruppen: Effektstärke (95 %-KI) <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup> – Woche 12: 0,18 (-0,11;0,46); 0,2288 / Woche 24: -0,01 (-0,43;0,41); 0,9636									
<b>Frage 2: Fatigue</b>									
194 <b>3,81 (2,76)</b>	174 4,89 (2,68)	154 1,16 (0,72;1,59) 0,42 <0,0001	135 4,20 (2,71)	119 0,74 (0,23;1,25) 0,27 0,0049	101 3,30 (2,66)	83 4,37 (2,83)	77 1,05 (0,54;1,56) 0,39 0,0001	33 4,21 (2,75)	31 0,90 (-0,12;1,92) 0,33 0,0810
Unterschiede zwischen Gruppen: Effektstärke (95 %-KI) <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup> – Woche 12: 0,04 (-0,22;0,30); 0,7748 / Woche 24: -0,06 (-0,47;0,35); 0,7729									
<b>Frage 3: Übelkeit</b>									
194 0,84 (1,81)	173 2,56 (2,94)	154 1,77 (1,28;2,25) 0,93 <0,0001	135 1,84 (2,47)	119 1,22 (0,71;1,72) 0,64 <0,0001	99 1,11 (2,07)	82 1,21 (2,14)	76 0,29 (-0,11;0,68) 0,15 0,1481	135 <sup>5)</sup> 1,84 (2,47) <sup>5)</sup>	119 <sup>5)</sup> 1,22 (0,71;1,72) <sup>5)</sup> 0,64 <sup>5)</sup> <0,0001 <sup>5)</sup>
Unterschiede zwischen Gruppen: Effektstärke (95 %-KI) <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup> – <b>Woche 12: 0,78 (0,38;1,17); 0,0001 / Woche 24: 0,64 (0,10;1,18); 0,0206</b>									

Cabozantinib					Placebo				
Studien- beginn	Woche 12	Veränderung	Woche 24	Veränderung	Studien- beginn	Woche 12	Veränderung	Woche 24	Veränderung
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (95 %-KI) Effektstärke <sup>1)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>	n MW (SD)	n MW (95 %-KI) Effektstärke <sup>1)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (95 %-KI) Effektstärke <sup>1)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>	n MW (SD)	n MW (95 %-KI) Effektstärke <sup>1)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>
<b>Frage 4: Schlafstörungen</b>									
195 2,83 (2,86)	172 3,12 (2,91)	153 0,59 (0,11;1,06) 0,21 0,0157	136 2,57 (2,67)	121 0,21 (-0,29;0,71) 0,08 0,3966	101 2,56 (2,72)	82 3,51 (3,02)	76 1,03 (0,29;1,76) 0,37 0,0069	33 2,52 (2,56)	31 0,55 (-0,44;1,53) 0,20 0,2638
Unterschiede zwischen Gruppen: Effektstärke (95 %-KI) <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup> – Woche 12: -0,16 (-0,46;0,15); 0,3087 / Woche 24: -0,12 (-0,51;0,27); 0,5491									
<b>Frage 5: Gefühl der Bestürzung und Verzweiflung</b>									
194 2,83 (2,83)	173 3,37 (3,07)	154 0,54 (0,04;1,04) 0,20 0,0357	136 2,53 (2,71)	119 -0,15 (-0,66;0,36) -0,06 0,5593	100 2,58 (2,50)	83 2,89 (2,62)	77 0,34 (-0,21;0,88) 0,12 0,2226	33 2,61 (3,06)	31 0,26 (-0,70;1,22) 0,09 0,5875
Unterschiede zwischen Gruppen: Effektstärke (95 %-KI) <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup> – Woche 12: 0,07 (-0,22;0,37); 0,6230 / Woche 24: -0,15 (-0,56;0,26); 0,4663									
<b>Frage 6: Kurzatmigkeit</b>									
193 2,66 (2,79)	172 2,49 (2,73)	151 -0,05 (-0,44;0,34) -0,02 0,7882	136 1,82 (2,41)	120 -0,53 (-0,91;-0,14) -0,20 0,0084	101 1,99 (2,27)	82 2,48 (2,98)	76 0,79 (0,19;1,38) 0,30 0,0100	33 3,21 (3,42)	31 1,13 (0,07;2,19) 0,43 0,0372
Unterschiede zwischen Gruppen: Effektstärke (95 %-KI) <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup> – <b>Woche 12: -0,32 (-0,58;-0,06); 0,0166 / Woche 24: -0,63 (-0,98;-0,28); 0,0005</b>									
<b>Frage 7: Vergesslichkeit</b>									
195 1,49 (2,11)	172 2,08 (2,38)	153 0,59 (0,28;0,90) 0,28 0,0003	135 2,06 (2,60)	119 0,70 (0,19;1,20) 0,33 0,0073	101 1,72 (2,08)	83 1,63 (1,97)	77 -0,17 (-0,67;0,33) -0,08 0,5056	33 2,15 (2,64)	31 0,35 (-0,69;1,40) 0,17 0,4948
Unterschiede zwischen Gruppen: Effektstärke (95 %-KI) <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup> – <b>Woche 12: 0,36 (0,09;0,63); 0,0086 / Woche 24: 0,16 (-0,37;0,69); 0,5449</b>									

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Cabozantinib**

Cabozantinib					Placebo				
Studien- beginn	Woche 12	Veränderung	Woche 24	Veränderung	Studien- beginn	Woche 12	Veränderung	Woche 24	Veränderung
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (95 %-KI) Effektstärke <sup>1)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>	n MW (SD)	n MW (95 %-KI) Effektstärke <sup>1)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (95 %-KI) Effektstärke <sup>1)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>	n MW (SD)	n MW (95 %-KI) Effektstärke <sup>1)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>
<b>Frage 8: Appetitlosigkeit</b>									
195 2,02 (2,77)	173 4,29 (3,42)	155 2,45 (1,87;3,03) 0,92 <0,0001	136 3,25 (3,10)	120 1,63 (0,99;2,26) 0,61 <0,0001	99 1,67 (2,47)	83 1,90 (2,68)	77 0,34 (-0,15;0,83) 0,13 0,1722	33 1,73 (2,63)	31 0,42 (-0,43;1,27) 0,16 0,3224
Unterschiede zwischen Gruppen: Effektstärke (95 %-KI) <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup> – <b>Woche 12: 0,79 (0,46;1,12); &lt;0,0001</b> / Woche 24: 0,45 (-0,04;0,95); 0,0738									
<b>Frage 9: Schläfrigkeit</b>									
196 2,71 (2,68)	172 3,80 (2,76)	154 1,07 (0,62;1,52) 0,41 <0,0001	136 3,04 (2,76)	121 0,56 (0,02;1,11) 0,22 0,0432	99 2,29 (2,48)	82 3,18 (2,90)	75 0,68 (0,07;1,29) 0,26 0,0294	33 2,45 (2,80)	30 0,20 (-0,75;1,15) 0,08 0,6709
Unterschiede zwischen Gruppen: Effektstärke (95 %-KI) <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup> – Woche 12: 0,15 (-0,14;0,44); 0,3165 / Woche 24: 0,14 (-0,31;0,59); 0,5468									
<b>Frage 10: Mundtrockenheit</b>									
196 2,60 (2,98)	172 4,24 (3,10)	154 1,92 (1,40;2,45) 0,66 <0,0001	135 3,16 (2,93)	120 1,04 (0,53;1,55) 0,36 <0,0001	101 2,41 (2,74)	82 2,51 (2,83)	76 0,14 (-0,45;0,74) 0,05 0,6270	33 2,00 (2,40)	31 -0,19 (-1,01;0,62) -0,07 0,6320
Unterschiede zwischen Gruppen: Effektstärke (95 %-KI) <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup> – <b>Woche 12: 0,61 (0,32;0,91); &lt;0,0001</b> / <b>Woche 24: 0,43 (0,05;0,80); 0,0255</b>									
<b>Frage 11: Gefühl von Traurigkeit</b>									
196 2,40 (2,70)	174 2,99 (3,08)	156 0,49 (-0,04;1,02) 0,19 0,0673	136 2,46 (2,76)	121 0,21 (-0,33;0,74) 0,08 0,4472	100 2,24 (2,49)	82 2,54 (2,68)	76 0,36 (-0,21;0,92) 0,14 0,2127	33 2,48 (3,15)	31 0,29 (-0,81;1,39) 0,11 0,5929
Unterschiede zwischen Gruppen: Effektstärke (95 %-KI) <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup> – Woche 12: 0,05 (-0,27;0,38); 0,7489 / Woche 24: -0,03 (-0,48;0,42); 0,8893									

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Cabozantinib**

Cabozantinib					Placebo				
Studien- beginn	Woche 12	Veränderung	Woche 24	Veränderung	Studien- beginn	Woche 12	Veränderung	Woche 24	Veränderung
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (95 %-KI) Effektstärke <sup>1)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>	n MW (SD)	n MW (95 %-KI) Effektstärke <sup>1)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (95 %-KI) Effektstärke <sup>1)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>	n MW (SD)	n MW (95 %-KI) Effektstärke <sup>1)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>
<b>Frage 12: Erbrechen</b>									
196 0,57 (1,80)	173 1,14 (2,32)	155 0,70 (0,30;1,09) 0,44 0,0006	136 0,63 (1,63)	121 0,15 (-0,22;0,51) 0,09 0,4212	100 0,30 (0,99)	83 0,48 (1,20)	77 0,27 (0,01;0,54) 0,17 0,0435	33 0,18 (0,39)	31 0,06 (-0,07;0,20) 0,04 0,3253
Unterschiede zwischen Gruppen: Effektstärke (95 %-KI) <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup> – Woche 12: 0,27 (-0,10;0,64); 0,1552 / Woche 24: 0,05 (-0,41;0,51); 0,8185									
<b>Frage 13: Taubheitsgefühl oder Kribbeln</b>									
195 1,70 (2,41)	174 1,89 (2,38)	155 0,29 (-0,15;0,73) 0,13 0,1947	136 1,65 (2,15)	120 0,14 (-0,31;0,59) 0,06 0,5323	101 1,39 (1,97)	83 1,42 (2,09)	77 0,10 (-0,38;0,59) 0,05 0,6709	33 1,30 (1,90)	31 0,16 (-0,48;0,80) 0,07 0,6122
Unterschiede zwischen Gruppen: Effektstärke (95 %-KI) <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup> – Woche 12: 0,08 (-0,23;0,39); 0,6050 / Woche 24: -0,01 (-0,42;0,40); 0,9670									
<b>Frage 14: Heiserkeit</b>									
195 3,14 (2,94)	168 3,52 (2,97)	150 0,48 (-0,01;0,97) 0,17 0,0568	133 2,89 (2,77)	118 -0,05 (-0,59;0,48) -0,02 0,8509	101 2,20 (2,77)	82 2,43 (3,01)	76 0,17 (-0,48;0,82) 0,06 0,6010	33 2,58 (3,06)	31 0,06 (-0,97;1,10) 0,02 0,8998
Unterschiede zwischen Gruppen: Effektstärke (95 %-KI) <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup> – Woche 12: 0,11 (-0,18;0,39); 0,4638 / Woche 24: -0,04 (-0,44;0,36); 0,8446									
<b>Frage 15: Probleme durch Hitzegefühle</b>									
196 2,00 (2,86)	165 1,21 (2,04)	147 -0,80 (-1,28;-0,31) -0,30 0,0016	134 1,24 (2,21)	119 -0,71 (-1,23;-0,18) -0,27 0,0090	101 1,26 (2,12)	83 1,60 (2,24)	77 0,06 (-0,43;0,56) 0,02 0,7966	32 1,44 (2,24)	30 0,13 (-0,65;0,92) 0,05 0,7301
Unterschiede zwischen Gruppen: Effektstärke (95 %-KI) <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup> – <b>Woche 12: -0,33 (-0,62;-0,44); 0,0272</b> / Woche 24: -0,32 (-0,74;0,10); 0,1385									

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Cabozantinib**

Cabozantinib					Placebo				
Studien- beginn	Woche 12	Veränderung	Woche 24	Veränderung	Studien- beginn	Woche 12	Veränderung	Woche 24	Veränderung
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (95 %-KI) Effektstärke <sup>1)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>	n MW (SD)	n MW (95 %-KI) Effektstärke <sup>1)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (95 %-KI) Effektstärke <sup>1)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>	n MW (SD)	n MW (95 %-KI) Effektstärke <sup>1)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>
<b>Frage 16: Herzrasen</b>									
194 1,48 (2,12)	167 1,36 (2,14)	148 -0,26 (-0,63;0,10) -0,13 0,1520	133 1,06 (1,75)	118 -0,36 (-0,72;-0,01) -0,18 0,0447	101 1,10 (1,82)	83 1,72 (2,25)	77 0,70 (0,19;1,21) 0,35 0,0074	33 1,48 (2,02)	31 0,39 (-0,43;1,20) 0,19 0,3386
Unterschiede zwischen Gruppen: Effektstärke (95 %-KI) <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup> – <b>Woche 12: -0,48 (-0,78;-0,17); 0,0023</b> / Woche 24: -0,37 (-0,77;0,02); 0,0657									
<b>Frage 17: Probleme durch Frösteln</b>									
193 1,81 (2,57)	170 3,49 (3,23)	150 1,73 (1,21;2,25) 0,71 <0,0001	134 3,18 (3,10)	117 1,52 (0,95;2,10) 0,62 <0,0001	101 1,74 (2,16)	83 2,22 (2,63)	77 0,36 (-0,28;1,01) 0,15 0,2643	33 1,73 (2,31)	31 -0,48 (-1,38;0,41) -0,20 0,2772
Unterschiede zwischen Gruppen: Effektstärke (95 %-KI) <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup> – <b>Woche 12: 0,56 (0,21;0,91); 0,0019</b> / Woche 24: 0,82 (0,33;1,31); 0,0012									
<b>Frage 18: Schluckbeschwerden</b>									
196 2,39 (2,80)	168 2,79 (3,03)	150 0,34 (-0,09;0,77) 0,13 0,1223	134 2,16 (2,76)	119 -0,18 (-0,64;0,27) -0,07 0,4184	100 1,90 (2,50)	83 1,65 (2,24)	77 0,01 (-0,39;0,42) 0,00 0,9493	33 1,61 (2,54)	31 -0,13 (-0,83;0,57) -0,05 0,7095
Unterschiede zwischen Gruppen: Effektstärke (95 %-KI) <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup> – Woche 12: 0,12 (-0,13;0,37); 0,3352 / Woche 24: -0,02 (-0,37;0,33); 0,9075									

Cabozantinib					Placebo				
Studien- beginn	Woche 12	Veränderung	Woche 24	Veränderung	Studien- beginn	Woche 12	Veränderung	Woche 24	Veränderung
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (95 %-KI) Effektstärke <sup>1)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>	n MW (SD)	n MW (95 %-KI) Effektstärke <sup>1)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (95 %-KI) Effektstärke <sup>1)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>	n MW (SD)	n MW (95 %-KI) Effektstärke <sup>1)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>
<b>Frage 19: Durchfall</b>									
196 3,10 (3,31)	167 4,75 (3,34)	149 1,50 (0,85;2,16) 0,47 <0,0001	133 4,83 (3,35)	118 2,00 (1,29;2,71) 0,62 <0,0001	101 3,19 (3,02)	83 4,04 (3,38)	77 0,87 (0,22;1,52) 0,27 0,0098	33 3,21 (3,29)	31 0,65 (-0,39;1,68) 0,20 0,2130
Unterschiede zwischen Gruppen: Effektstärke (95 %-KI) <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup> – Woche 12: 0,20 (-0,12;0,52); 0,2248 / Woche 24: 0,42 (-0,04;0,88); 0,0721									

<sup>1)</sup> Gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline.

<sup>2)</sup> t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline.

<sup>3)</sup> Positive Werte der Effektstärke bedeuten zuungunsten und negative Werte zugunsten von Cabozantinib. Unteres Konfidenzlimit der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und oberes Konfidenzlimit der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline.

<sup>4)</sup> Unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline.

<sup>5)</sup> Da für Placebo im Dossier die gleichen Angaben wie für Cabozantinib gemacht wurden und die Fallzahlen nicht plausibel sind, deutet dies auf einen Übertragungsfehler des pU hin.

Tabelle 27: Veränderung der Beeinträchtigungen des alltäglichen Lebens von Baseline zu Woche 12 und Woche 24 für die 6 Fragen zu den „interference items“ des MDASI-THY-Fragebogeninstruments

Cabozantinib					Placebo				
Studienbeginn	Woche 12	Veränderung	Woche 24	Veränderung	Studienbeginn	Woche 12	Veränderung	Woche 24	Veränderung
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (95% KI) Effektstärke <sup>1)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>	n MW (SD)	n MW (95% KI) Effektstärke <sup>1)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (95% KI) Effektstärke <sup>1)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>	n MW (SD)	n MW (95% KI) Effektstärke <sup>1)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>
<b>Frage 20: Generelle Aktivität</b>									
196 2,96 (2,97)	168 4,18 (3,17)	150 1,18 (0,68;1,68) 0,41 <0,0001	133 3,35 (2,91)	118 0,81 (0,30;1,31) 0,28 0,0022	99 2,71 (2,80)	82 3,29 (3,36)	74 0,82 (0,13;1,52) 0,28 0,0207	33 3,24 (3,51)	30 0,97 (-0,35;2,29) 0,33 0,1453
Unterschiede zwischen Gruppen: Effektstärke (95 %-KI) <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup> – Woche 12: 0,12 (-0,17;0,42); 0,4139 / Woche 24: -0,06 (-0,47;0,35); 0,7894									
<b>Frage 21: Stimmung</b>									
195 2,79 (2,81)	168 3,35 (3,06)	149 0,55 (0,09;1,01) 0,20 0,0185	133 2,83 (2,66)	118 0,29 (-0,16;0,74) 0,10 0,2071	101 2,41 (2,62)	82 2,90 (2,90)	76 0,51 (-0,11;1,14) 0,19 0,1067	33 3,03 (3,58)	31 0,90 (-0,42;2,23) 0,33 0,1737
Unterschiede zwischen Gruppen: Effektstärke (95 %-KI) <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup> – Woche 12: 0,01 (-0,27;0,30); 0,9249 / Woche 24: -0,22 (-0,62;0,17); 0,2677									
<b>Frage 22: Arbeit (einschließlich Hausarbeit)</b>									
195 3,51 (3,28)	168 4,08 (3,28)	149 0,46 (-0,07;0,98) 0,14 0,0896	134 3,50 (3,07)	119 0,51 (-0,04;1,07) 0,16 0,0698	101 2,77 (3,02)	82 3,34 (3,33)	76 0,88 (0,14;1,62) 0,28 0,0201	33 3,18 (3,51)	31 1,23 (-0,13;2,58) 0,38 0,0739
Unterschiede zwischen Gruppen: Effektstärke (95 %-KI) <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup> – Woche 12: -0,13 (-0,42;0,15); 0,3547 / Woche 24: -0,22 (-0,62;0,17); 0,2698									

Cabozantinib					Placebo				
Studien- beginn	Woche 12	Veränderung	Woche 24	Veränderung	Studien- beginn	Woche 12	Veränderung	Woche 24	Veränderung
n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (95% KI) Effektstärke <sup>1)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>	n MW (SD)	n MW (95% KI) Effektstärke <sup>1)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>	n MW (SD)	n MW (SD)	n MW (95% KI) Effektstärke <sup>1)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>	n MW (SD)	n MW (95% KI) Effektstärke <sup>1)</sup> p-Wert <sup>2)</sup>
<b>Frage 23: Beziehungen zu anderen Menschen</b>									
196 1,87 (2,52)	165 2,87 (3,14)	147 0,98 (0,48;1,47) 0,37 0,0001	133 2,11 (2,73)	118 0,38 (-0,11;0,87) 0,14 0,1265	101 2,05 (2,84)	81 2,15 (2,71)	75 0,00 (-0,67;0,67) 0,00 1,0000	33 2,76 (3,32)	31 0,81 (-0,56;2,17) 0,31 0,2367
Unterschiede zwischen Gruppen: Effektstärke (95 %-KI) <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup> – <b>Woche 12: 0,37 (0,05;0,69); 0,0222</b> / Woche 24: -0,16 (-0,61;0,28); 0,4735									
<b>Frage 24: Gehen</b>									
196 2,65 (3,16)	168 4,17 (3,42)	150 1,55 (0,99;2,10) 0,50 <0,0001	133 3,30 (3,11)	118 1,04 (0,50;1,59) 0,34 0,0002	101 2,34 (2,97)	82 3,12 (3,42)	76 1,08 (0,54;1,61) 0,35 0,0001	32 2,97 (3,58)	30 0,97 (-0,01;1,94) 0,31 0,0514
Unterschiede zwischen Gruppen: Effektstärke (95 %-KI) <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup> – Woche 12: 0,15 (-0,13;0,43); 0,2888 / Woche 24: 0,02 (-0,35;0,40); 0,8988									
<b>Frage 25: Lebensfreude</b>									
196 2,86 (3,07)	169 3,67 (3,20)	151 0,74 (0,23;1,24) 0,24 0,0049	134 3,13 (2,95)	119 0,72 (0,19;1,26) 0,24 0,0087	101 2,53 (2,98)	82 3,18 (3,32)	76 0,83 (0,12;1,53) 0,27 0,0219	33 2,85 (3,34)	31 0,58 (-0,67;1,83) 0,19 0,3512
Unterschiede zwischen Gruppen: Effektstärke (95 %-KI) <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup> – Woche 12: -0,03 (-0,32;0,25); 0,8317; Woche 24: 0,05 (-0,35;0,45); 0,8178									

<sup>1)</sup> Gemittelte Änderung zur Baseline / gepoolte Standardabweichung zur Baseline.

<sup>2)</sup> t-Test bei einer Stichprobe der Änderung zur Baseline.

<sup>3)</sup> Positive Werte der Effektstärke bedeuten zuungunsten und negative Werte zugunsten von Cabozantinib. Unteres Konfidenzlimit der Unterschiede der Mittelwertänderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung der Baseline und oberes Konfidenzlimit der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Gruppen / gepoolte Standardabweichung zur Baseline.

<sup>4)</sup> Unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben der Änderung zur Baseline.

<sup>5)</sup> Da für Placebo im Dossier die gleichen Angaben wie für Cabozantinib gemacht wurden und die Fallzahlen nicht plausibel sind, deutet dies auf einen Übertragungsfehler des pU hin.